

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Державна установа

«Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

МАЛИШЕВА ОЛЕКСАНДРА ЮРІВНА

УДК 616.281-006.385-07:616.21-072

ДИСЕРТАЦІЯ

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ВЕСТИБУЛЯРНИХ ШВАНОМ
(ОТОНЕВРОЛОГІЧНА І ІНСТРУМЕНТАЛЬНА)**

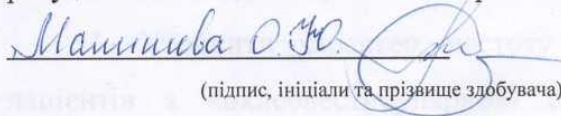
22 — охорона здоров'я

222 — медицина

Подається на здобуття наукового ступеня

доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Скобська Оксана Євгенівна

д-р мед. наук, професор

Київ — 2021

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. З'ясувати 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 Коос.

Порушення функції рівноваги у пацієнтів з ВШ (стадії Коос 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 Коос ($p < 0,0001$) 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 однобічної 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'язової 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 (Σ DHI = 44 [42;46]). Динаміка перебігу хвороби, за рахунок компенсаторної складової характеризується зменшенням важкості запаморочення Σ DHI, як в цілому (Σ

DНІ = 8 [2;8]), так і відповідно пропорційно за фізикальною, емоційною та функціональною підшкалами на стадії Коос – III.

За наявності симптомів, які відповідають стадіям Коос 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 лямбда = 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 Коос. У пацієнтів на стадіях захворювання Коос 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 Коос 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 Коос 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 Коос 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 Koos 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 Koos - 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 (Σ DHI = 44 [42;46]). The dynamics of the disease, due to the compensatory component is characterized by a decrease in the severity of dizziness Σ DHI, both in general (Σ 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 ЗДОБУВАЧА 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 дані щодо особливостей 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. *(Особистий внесок автора - проведення обстеження більшої частини пацієнтів і оцінка даних інструментальних методів обстеження, аналіз отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*

3. Скобська ОЄ, Малишева ОЮ. Діагностична ефективність комп'ютерної стабілографії при вестибулярних шваномах. Клінічна хірургія. 2018;85(2):56-58. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_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 *(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 стабิโลграфии 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 стабילוграфії, 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 шваноми. 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., Бублій 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 ІВ. 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 шваномої (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).*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. ПРИНЦИПИ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ІНСРУМЕНТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ШВАНОМ В ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ /аналітичний огляд літератури/	31
1.1. Поширеність та показники захворюваності вестибулярної шваноми	31
1.2. Класифікаційні принципи підходів до вестибулярної шваноми	35
1.3. Прояви і клінічні ознаки вестибулярної шваноми	39
1.4. Інструментальні методи діагностики вестибулярної шваноми	43
1.5. Методи лікування вестибулярної шваноми	49
1.6. Оцінка якості життя пацієнтів з вестибулярною шваномою	63
1.7. Аналітичний підсумок	66
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	69
2.1. Загальна характеристика спостережень	69
2.2. Характеристика клінічних і інструментальних методів обстеження	74
2.3. Методи лікування	86
2.4. Морфологічні дослідження	87
2.5. Характеристика статистичних методів дослідження	88
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІКО- ОТОНЕВРОЛОГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВЕСТИБУЛЯРНОЮ ШВАНОМОЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ	92
3.1. Результати клініко-отоневрологічного обстеження хворих з	92

вестибулярною шваномою	
3.2. Результати нейроофтальмологічного обстеження спостережень з вестибулярними шваномами	110
3.3. Роль методів нейровізуалізації при спостереженнях вестибулярної шваноми	111
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ РІВНОВАГИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕСТИБУЛЯРНОЮ ШВАНОМОЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ	117
4.1 Аналіз результатів дослідження хворих з вестибулярною шваномою методом комп'ютерної стабілографії	117
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ВЕСТИБУЛЯРНОЇ ШВАНОМИ	157
5.1 Топографо-анатомічні характеристики вестибулярної шваноми, на напрямки їх пріоритетного поширення, залежно від особливостей профілю симптомів	157
5.2 Гістологічні особливості вестибулярної шваноми	166
РОЗДІЛ 6. УЗАГАЛЬНЕННЯ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	179
ВИСНОВКИ	195
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	198
СПИСОК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	199
ДОДАТОК	221

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВББ	—	вертебро – базилярний басейн
ВСХ	—	внутрішній слуховий хід
ВШ	—	вестибулярна шванома
ЗЦТ	—	загальний центр тиску
Дб	—	децибел
ЗНМА	—	задня нижня мозочкові артерія
ЗЧЯ	—	задня черепна ямка
КС	—	комп'ютерна стабілографія
КТ	—	комп'ютерна томографія
КШ сер.	—	середня кутова швидкість
ЛН	—	лицевий нерв
ЛШ сер.	—	середня лінійна швидкість
ЛШ/КШ	—	співвідношення лінійної швидкості до кутової
ММК	—	мосто-мозочковий кут
Me	—	медіана
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
НПВ	—	нормована площа векторограми
НФ	—	нейрофіброматоз
ПНМА	—	передня нижня мозочкові артерія
ПВ	—	потужність векторограми
Р-ЗО	—	тест Ромберга з заплющеними очима
Р-РО	—	тест Ромберга з розплющеними очима
СКГ	—	статокінезіграма
СНП	—	сенсоневральна приглухуватість
СРХ	—	стереотаксична радіохірургія
ТМ	—	тест "Мішень"
ТПА	—	тональна порогова аудіометрія

ЧН	—	черепні нерви
ШГР	—	шкала Гарднера-Робертсона
ШХБ	—	шкала Хауса-Бракмана
ЦНС	—	центральна нервова система
ЯФР	—	якість функції рівноваги
ЯЖ	—	якість життя
VEGF	—	фактор росту ендотелію судин
PDGF	—	тромбоцитарний фактора росту
FGF	—	фактора росту фібробластів
SCF	—	фактор стовбурових клітин

ВСТУП

Актуальність теми. Вестибулярна шванома (невринома слухового нерва, невринома VIII черепного нерва, акустична невринома, вестибулярна нейролемома) – пухлина, яка виникає у внутрішньому слуховому ході, на межі стику олігодендроцитів і клітин Швана, які продукують мієлін. Найбільш вживаним на сьогодні вважають термін «вестибулярна шванома», який запропоновано R. Eldridge і D. Parry в 1992р., із міркувань гістогенезу, адже у 90% спостережень вестибулярна шванома формується із клітин саме вестибулярної порції VIII черепного нерва і лише в 10% із акустичної (слухової) порції. Отже застосовуватимемо загальновизнаний термін — вестибулярна шванома (ВШ).

Серед первинних внутрішньочерепних пухлин ВШ займають четверте місце і до 80% новоутворень ділянки мосто-мозочкового кута [1-3]. Інформація про виявлення та лікування ВШ серед усіх нейрохірургічних і радіологічних закладів України за 2016 – 2018 рр. свідчить про 895 осіб, однак очевидно, що ця цифра далека від реальних епідеміологічних показників. Актуальним є й те, що у 78% пацієнтів вперше виявлені на стадії T4b за Ганноверської класифікацією, отже на пізніх стадіях захворювання [4]. Поширеність ВШ в Україні протягом 2016–2018 рр. становила близько 7,3 спостережень на 1 млн населення, що нижче за дані фахівців США та Європи. Дослідження CBTRUS у 2004–2009 рр. виявило захворюваність на ВШ до 20 спостережень на 1 млн населення). Результати аналізу епідеміологічних даних за 40 років свідчать, що частота виявлення ВШ, наприклад у Данії зросла з 3 спостережень на 1 млн населення у 1976 р. до 34 спостережень у 2015 р., а середній розмір пухлини на момент верифікації зменшився з 26 до 7 мм [5].

На сучасному етапі розвитку нейрохірургії основне завдання, як для отоневрологів, так і для нейрохірургів полягає в максимальному збереженні функції V, VII і VIII черепних нервів (ЧН) при розвитку даної патології. Саме цей аспект обумовлює актуальність ранньої діагностики і, в подальшому,

вибору оптимального методу лікування. На сьогодні спостерігається чітка виважена зміна поглядів фахівців щодо лікувальної тактики ВШ. Хірургічний метод залишається основним (73,6%) [6,7]. Однак, у США за період 1998–2008 рр. питома вага мікрохірургічних втручань з приводу ВШ зменшилась з 92,7% до 53,4%, в той час як частота застосування радіохірургії істотно зростає з 5% до 24,2% (в середньому (13,8%) [8]. Суттєво збільшується число спостережень консервативної тактики лікування - динамічного спостереження (“scan end wait”) при ВШ до 12,6% [9].

Частота діагностики ВШ на пізніх стадіях сягає 85%, прогнозування перебігу щодо ефективності і якості лікування є нагальним і складним завданням ранньої комплексної діагностики [10]. Вагомою складовою клінічного симптомокомплексу ВШ є вестибулярні порушення, та, на жаль, й досі не систематизовано специфічність і вагу клінічних симптомів, які дозволяють обґрунтовано і диференційовано визначити покази і терміни до певної тактики лікування та проводити об'єктивний динамічний контроль стану пацієнтів [11]. Обумовлений соціально-економічними потребами запит щодо створення науково-обґрунтованих діагностичних схем – маршрутів пацієнтів із ВШ на ранніх етапах хвороби та відповідна їх корекція.

Отже, все вищенаведене свідчить про актуальність дослідження, визначило його мету і завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано в рамках пошукової науково-дослідної роботи Державної Установи “Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України” “Особливості кохлеовестибулярної симптоматики при хірургічному лікуванні вестибулярних шваном”, за номером державної реєстрації 0116U004435 (2016-2017 рр.), де Малишева О.Ю. - відповідальний виконавець.

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. З'ясувати 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 Коос.

Порушення функції рівноваги у пацієнтів з ВШ (стадії Коос 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 Коос ($p < 0,0001$) 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.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому опрацювання основних теоретичних та практичних положень здобувач провів особисто. Спільно із науковим керівником — доктором мед. наук, професором Скобською О.Є. сформульовано мету та завдання дослідження, обговорені результати та висновки. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, здійснено обробку первинної медичної документації, проаналізовано результати клініко-інструментальних обстежень і лікування 87 пацієнтів з ВШ. Здобувач приймав безпосередню участь у діагностиці і лікуванні тематичних хворих. Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем особисто, самостійно сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Публікації, видані у співавторстві, не мають конфлікту інтересів.

Апробація результатів дисертації. результати наукової роботи оприлюднені на конференції нейрохірургів України: «Досягнення нейрохірургії останнього десятиріччя», в рамках міжнар. мед. форуму „Інновації в медицині - здоров'я нації”; (Київ. 2012), Матеріалах V з'їзду нейрохірургів України (Ужгород, 2013), 8th Black Sea Congress of Neurosurgical; (Georgia. Tbilisi; 2013), Матеріалах конференції «Актуальні питання лікування гліом головного мозку» (Львів; 2015)., The 15th Interim Meeting of the World federation of neurosurgical societies; (Rome, 2015), Спільній конференції нейрохірургів і оториноларингологів «Актуальні проблеми нейрохірургії і оториноларингології» в рамках 25-ї міжнародної виставки «Охорона здоров'я»; (Київ 2016), Матеріалах конференції III-rd Ukrainian Winter Neurosurgical Skiing Meeting (UWNSM) (Ukraine Bukovel, 2018), Матеріалах наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 25-річчю НАМНУ, (Київ, 2018) та 5th Ukrainian Winter Neurosurgical Skiing Meeting (Ukraine. Bukovel; 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 4 статті, з них 3 – статті у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, і 1 – у періодичних наукових виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку, з яких одна Scopus, 6 тез доповідей на конгресах, з'їздах, наукових конференціях. Один патент України на корисну модель і один інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, підсумку, висновків, списку літературних джерел, додатку. Дисертація викладена на 223 сторінках машинописного тексту, джерел (190 посилання, з них кирилицею – 46, латиницею – 144), ілюстрована 69 рисунками та містить 44 таблиці.

РОЗДІЛ 1

**ПРИНЦИПИ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ШВАНОМ В ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ
ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ**

/аналітичний огляд літератури/

1.1. Поширеність та показники захворюваності вестибулярної шваноми

Вестибулярні шваноми (ВШ) (акустичні невриноми, нейролемоми, невриноми слухового нерва) є повільно ростучими інтракраніальними доброякісними новоутвореннями. Більшість з цих пухлин формується з клітин верхньої вестибулярної порції присінкові-завиткового нерва в місці переходу «центрального» і «периферичного» типів мієліну (зона Оберштайнера-Редліха), розташованих на 8 - 12мм від місця виходу його корінця зі стовбура мозку, поблизу від входу у внутрішній слуховий хід. Однак, відомо, що можливе зростання пухлин цього типу і з кохлеарної порції в 5% спостережень [12].

Частота виявлення ВШ один випадок на 100 000 населення в рік [13]. ВШ складають приблизно 8-10 % всіх первинних інтракраніальних пухлин, 80-90% новоутворень мосто - мозочкового кута [14]. За даними інших авторів серед пухлин, які локалізуються в задній черепній ямці, шваноми складають до 40,3% [15]. ВШ складають близько 6% всіх внутрішньочерепних пухлин, близько 30% пухлин стовбура головного мозку, і близько 85% - пухлин мосто - мозочкового кута (ММУ) і за даними британських експертів, є першими по частоті пухлинами цієї локалізації.

За даними інституту здоров'я США щороку на мільйон населення припадає 10 вперше діагностованих таких пухлин, що відповідає 2-3 тисячам нових спостережень щороку. За даними Американської асоціації оториноларингологів, в США щорічно реєструється 2500 хворих з ВШ, причому 80% з вперше виявлених пацієнтів підлягають хірургічному

лікуванню. У США поширеність ВШ становить близько 12 спостережень на 1 млн населення та близько 20 спостережень на 1 млн населення в Європі [16]. Дані CBTRUS демонструють, що щорічні показники захворюваності становлять 5–12 спостережень на 1 млн населення для пухлин оболон головного мозку (1985–1999) і 2–7 спостережень на 1 млн населення для ВШ (1992–1999), за даними LACCSP, – відповідно 5–13 (1975–1998) та 5–10 спостережень на 1 млн населення (1992–1998), що говорить про тенденцію до зростання рівня діагностики даної патології нервової системи [17]. В 95 % спостережень ВШ є односторонньою. За даними проспективного аналізу 26-річних даних у Данії, частота захворюваності на ВШ зросла із 7,8 випадку на 1 млн населення у 1976 р. до 19,3 випадку в 2002 р. [18, 13]. Результати аналізу епідеміологічних даних за 40 років свідчать, що частота виявлення ВШ у Данії зросла з 3 спостережень на 1 млн населення у 1976 р. до 34 спостережень у 2015 р., а середній розмір діагностованої пухлини зменшився з 26 до 7 мм [5]. Отже, у загальній популяції, за даними світової статистики, сьогодні реєструється 13 нових спостережень ВШ на 1000000 населення в рік. На спорадичні ВШ припадає 95% усіх спостережень, решта 5% виникають у пацієнтів із нейрофіброматозом другого типу.

Ризик розвитку ВШ протягом життя оцінюється приблизно в 1 на 1000 населення, включаючи спорадичні та пов'язані з нейрофіброматозом другого типу випадки [19,16].

Деякі автори відзначають переважання асимптомних клінічних форм перебігу ВШ, частота яких становить близько 7 на 10 000 населення [20]. В європейських країнах захворюваність становить близько 10 спостережень на 1 млн на рік і зростає за рахунок випадкового виявлення під час магнітно-резонансної томографії (МРТ), яку широко використовують з метою діагностики патології центральної нервової системи. Часто ВШ є випадковою знахідкою при проведенні МРТ-обстеження з приводу інших причин. Частота таких спостережень становить 0,02%. За даними морфологічних досліджень, частота виявлення ВШ становить від 0,57 до 2,7% [20], за клінічними даними -

1,4 на 100 000 населення [21]. Частота виявлення ВШ зростає вірогідно завдяки покращенню діагностичних можливостей як «випадкові» знахідки з безсимптомним перебігом. Це пов'язано із збільшенням використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) і, зменшенням частоти застосування комп'ютерної томографії (КТ) [22]. На значному обсязі досліджень ретроспективно проаналізували 46,414 даних МРТ, не пов'язаних з підозрою на ВШ, і виявили, що дана патологія буде зафіксована принаймні у 0,02% населення. Відмічено, що середній вік пацієнтів – 50-55 років, без істотної різниці у захворюваності за статтю [19]. Понад 90% пухлин є односторонніми, однаково вражаючи обидві сторони. Двостороннє ураження зустрічається виключно у випадках нейрофіброматозу другого типу.

Соціально-технічні ризики знаходяться на стадії вивчення, у тому числі вплив мобільного зв'язку (іонізуючі або гамма-промені) проте послідовно ідентифікується [23], а також тривалий вплив шуму.

Незалежна група дослідників провела одне з наймасштабніших досліджень, аналізуючи випадки 1105 пацієнтів з нещодавно діагностованими ВШ та 2145 пацієнтами групи порівняння, оцінюючи вплив використання мобільних телефонів шляхом анкетування. Виявлено, що постійне використання мобільних телефонів не створює додаткового ризику розвитку ВШ. Ті, хто не були звичайними користувачами, не входили до групи дослідження. Також, до групи дослідження входили ті, хто використовував свої телефони 10 років і більше до проведення дослідження [24]. Довгострокових даних все ще бракує.

Сучасні дослідження частоти виявлення ВШ в Україні відсутні. Єдине клініко-епідеміологічне дослідження, присвячене ВШ, в Україні проведено в 80-і роки минулого століття. У дослідженні Н.В. Вінницької [25] за період 1976-1985 рр. верифіковані ВШ виявлені у 693 хворих - 0,014 на 10 тис. населення в рік, це дозволило автору зробити висновок, що частота виявлення ВШ в Україні в 3 рази менше фактичної захворюваності. Якщо перенести частоту виявлення ВШ на кількість населення в Україні, з урахуванням даних

Державної служби статистики, то передбачуване число хворих з ВШ складе в 2010 р - 641, в 2011му - 641, в 2012 р - 638. За даними науково-організаційного відділу Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, за 3 роки (2010-2012) верифіковано 714 спостережень, що практично в 3 рази менше розрахункової захворюваності [26]. Наведені данні відображають рівень діагностики ВШ в Україні за 2010 — 2012 роки, однак вони характеризуються певними коливаннями за роками, що не дозволяє визначити істину частоту поширення. Серед первинних внутрішньочерепних пухлин ВШ займають четверте місце [1-3]. і до 80% новоутворень ділянки мосто-мозочкового кута. Поширеність ВШ в Україні протягом 2016–2018 рр. становила близько 7,3 спостережень на 1 млн населення, що дещо нижче за дані наведені в публікаціях фахівців США та Європи (дослідження CBTRUS у 2004–2009 рр. виявило захворюваність на ВШ до 20 спостережень на 1 млн населення). Інформація про виявлення та лікування ВШ серед усіх нейрохірургічних і радіологічних закладів України за 2016 – 2018 роки свідчить про 895 осіб, однак очевидно, що ця цифра далека від реальної поширеності ВШ. Важливо, що у 78% пацієнтів ВШ вперше виявлені на стадії T4b (за Ганноверською класифікацією), отже на пізніх стадіях захворювання [4].

Число пацієнтів, у яких діагностували та лікували ВШ значно більше (складає третю частину) у порівнянні з такими у інших областях України. Це зумовлено, скоріш за все, недостатнім забезпеченням високоспеціалізованої неврологічної, отіатричної та нейрохірургічної допомоги [25].

Спорадичні ВШ розвиваються в будь-якому віці, однак найчастіше початок захворювання припадає на період 30-60 років. Захворювання дещо частіше зустрічається у жінок.

Істотним в соціально-економічному аспекті є те, що 75% пацієнтів, у яких виявляють ВШ – люди працездатного віку - 40-55 років [27-29], , що обумовлює актуальність проблеми і необхідність організаційно-методичної оптимізації й удосконалення принципів процесу діагностики цього захворювання.

Отже, показники поширеності та епідеміології ВШ за даними різних авторів дещо варіюють, проте їх кількість дещо збільшується не лише за рахунок удосконалення діагностики. Крім того, що має суттєве практичне значення ВШ виявляються більш ніж в третині спостережень на пізній стадії, коли їх розміри перевищують 3,0 см і хірургічне лікування є надто складним і не завжди безпечним щодо забезпечення гідної якості життя.

1.2 Класифікаційні принципи вестибулярної шваноми

У 1949 р. Єгоровим Б.Г. видана монографія «Невринома VIII нерва, де запропонував розподілити ВШ на стадії: 1) отіатричну (шум у вусі, зниження слуху); 2) отоневрологічну (додається дисфункція V нерва і приєднується стовбура симптоматика); 3) неврологічна (із приєднанням дисфункції VII нерва, наростанням стовбурових симптомів, мозочкових розладів, ураженням каудальної групи черепних нервів; 4) термінальна (коли виразний гіпертензійно – гідроцефальний та дислокаційний синдром, атаксія, стовбурові порушення, пірамідна недостатність).

З огляду на характер перебігу, величину пухлини і ступінь виразності клінічних симптомів, розроблено ряд класифікацій.

За темпами розвитку захворювання умовно виділяють три групи ВШ: практично не ростучі з дуже повільним темпом зростання (менше 0,2 см в рік), з повільним темпом зростання (0,2-1,0 см в рік), та ВШ зі швидким темпом росту (більше 1,0 см на рік) [30].

«Consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma classification» Токуо 2001 прийняли наступну класифікаційну систему [31]: Grade 1 – пухлина малих розмірів (1-10мм інтраканально (інтрамеатально); Grade 2 — пухлина середніх розмірів (11-20мм позаканально); Grade 3 — умовно велика (21-30мм позаканально); Grade 4 – велика (31-40мм позаканально); Grade 5 – гігантська (>40мм позаканально).

Класифікація по M.Sanna (2004), що виділяє за розмірами пухлини 5 стадій [32,33]: 0 стадія – пухлина в межах внутрішнього слухового ходу; I стадія – пухлина менше 10мм в діаметрі; II стадія – розміри пухлини 11-20мм; III стадія – розміри пухлини 21-30мм; IV стадія – 3 розміри пухлини 31-40мм; V стадія – розміри більше 40мм. Проте, дана класифікація не враховує індивідуальні особливості будови ММК.

Більше застосовується серед нейрохірургів та отоларингологів класифікація розроблена W.T. Koos (1976) [34]:

I стадія: пухлина знаходиться в межах внутрішнього слухового ходу, діаметр інтраканальної частини складає 1-10мм;

II стадія – пухлина викликає розширення каналу внутрішнього слухового ходу та виходить у ММК. Її діаметр складає 11-20мм;

III стадія – пухлина досягає стовбура головного мозку без його компресії. Діаметр пухлини складає 21-30мм;

IV стадія – пухлина викликає компресію і дислокацію стовбура мозку. Діаметр більше 30мм.

В останнє десятиліття, у зв'язку із широким застосуванням малоінвазивних методів лікування ВШ (стереотаксична радіохірургія), частіше застосовують класифікацію, запропоновану Samii M. (1997) [35].

T1 — пухлина розташована інтраканально (інтрамеатально);

T2 — інтра-екстраканально;

T3a — пухлина заповнює мосто-мозочкову цистерну;

T3b – пухлина розповсюджується до стовбура головного мозку;

T4a — пухлина викликає компресію стовбура головного мозку;

T4b – пухлина глибоко деформує стовбур мозку та IV шлуночок;

T5 — пухлина розповсюджується за середню лінію.

Суттєве практичне значення має класифікація Н.С. Благовещенської, що враховувала розміри пухлини та ступінь вираженості клінічних симптомів [36]. Дана класифікація узгоджується із широко вживаною сьогодні класифікацією по M. Portmann з співавт., (1988) [37].

Для аналізу слухової функції застосовують шкали Гарднера-Робертсона (Gardner-Robertson) (ШГР) [38], а також нова Ганноверська класифікація порушень функції слуху. Сучасні класифікації порушень слуху розрізняються і залежно від середньої величини зниження порогів слуху а при глухоті – від висоти сприйняття звуків, де децибели показують, якої гучності звуки не чує людина. Людина здорова сприймає шепітне мовлення на відстані 5 м — низькі звуки та 20 м — високі звуки, мовлення звичайної гучності — 30 м — це від 0 до 15 дБ. Функціональну кількісну оцінку збереження «корисного» слуху проводять за шкалою Gardner-Robertson [38].

Спонтанні патологічні і порушення та їх вплив на якість життя хворих (за їх суб'єктивною оцінкою) проводять шляхом анкетування за опитувальниками Dizziness Handicap Inventory (DHI) та International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF (WHO, 2001). Опитувальник DHI застосовується для об'єктивізації запаморочення. Використання DHI дозволяє оцінювати стан рівноваги з урахуванням: функціональної складової (роль вестибулярних порушень у обмеженні активності пацієнта), емоційної (зміна емоційного стану при запамороченні) і фізикальної (як рухи голови і тіла впливають на запаморочення).

Для оцінки суб'єктивних вестибулярних порушень – запаморочення, порушення функції рівноваги, нудоти, блювання, пов'язаних з запамороченням, використовують Міжнародну класифікацію функціональних порушень — ICF (WHO, 2001) [39-41] за 5-бальною шкалою: 1 бал – немає порушень, 2 бали – легкі порушення, 3 бали – помірно виражені порушення, 4 бали – виражені порушення і 5 балів – абсолютні порушення.

Важливою є оцінка функцій вестибулярної порції VIII нерва, наростають порушення слуху, з'являється або посилюється ураження трійчастого і проміжного нервів, й особливу увагу приділяють ознакам порушення функції лицевого нерва, оцінка проводиться згідно загальновизнаної шкали House-Brachmann. У разі виявлення виразної дисфункції мимічної мускулатури пацієнтам у передопераційному періоді обґрунтовано проводити електрофізіологічне

дослідження функції лицевого нерва. Тяжкість ураження і клінічної оцінки функції лицевого нерву оцінюють за шести ступеневою шкалою House-Brackmann (1985) [42], параметри оцінки наведені у наступних підрозділах.

Етіопатогенетичні чинники розвитку ВШ, як односторонні, так і двосторонні ВШ (нейрофіброматоз 2-го типу) відображені в молекулярно – генетичних класифікаціях, як наслідок генетичних порушень в 22-й хромосомі, із зміною експресії білка, який контролює диференціювання клітин Швана. У пацієнтів з нейрофіброматозом 2-го типу дефектний ген 22-ї хромосоми успадковується і представлений у всіх або майже у всіх клітинах. Однак у пацієнтів з односторонніми шваномами з невідомих причин цей ген втрачає свою здатність правильно функціонувати і присутній тільки в шванівських клітинах [14].

Морфологічні класифікації характеризують гістологічну будову ВШ наступним чином: «пучкову» («фасцикулярну») і «ретикулярну» структури пухлинної тканини. За морфологічною структурою виділяють тип Антоні А- і тип Антоні В-волокон (волокна А - вузькі витягнуті біполярні клітини, волокна В - рідкісні сітчасті), а також змішана форма [42].

Сучасні критерії постановки клінічного діагнозу НФ-2, при якому ВШ – один з клінічних проявів, і він ґрунтується на наступних критеріях [19]: Будь-яка з: двосторонніх ВШ у віці до 70 років або одностороння ВШ у віці до 70 років і родич першого ступеня з НФ-2; Будь-які два варіанти новоутворень (менінгіома, невестибулярна шванома, нейрофіброма, гліома), локальні звапнування в тканині мозку, катаракта та родич першого ступеня з НФ-2 або одностороння ВШ та негативне тестування LZTR1; множинні менінгіоми та одностороння ВШ або будь-які з двох ознак: невестибулярна шванома, нейрофіброма, гліома, кальцифікація головного мозку, катаракта; Конституційна або мозаїчна патогенна мутація гена НФ-2 з крові або виявлення ідентичної мутації двох окремих пухлин в одного і того ж індивіда.

Ці критерії нещодавно були переглянуті, зважаючи на вік, оскільки двобічні ВШ можуть виникати, особливо після 70 років [43]. Мутації LZTR1

також були ідентифіковані у 5 із 50 осіб з одностороннім протизапальним захворюванням та двома або більше іншими шваноми, але відсутність менінгіоми чи іншої функції НФ2 [44], отже, виникає необхідність виключення LZTR1. Вірогідність виникнення спорадичної ВШ за наявності НФ-2 у віці до 20 років складала 20%, а у віці між 20-29 – лише 5% [45]. Зовсім недавно чотири з 106 людей (3,8%) з внутрішньочерепними шваномами у пацієнтів віком менше 25 років були ідентифіковані із вродженою мутацією LZTR1 (3 – ВШ, одна - невестибулярна шванома), а 9 (8,5%) мали мутації, асоційовані із НФ-2 [46]. Таким чином, усіх пацієнтів з ізольованою ВШ у віці до 30 років доцільно обстеження на наявність НФ-2 та асоційованих із ним пухлин, включаючи молекулярне тестування (ВООЗ 2016).

Серед усіх класифікацій не досягнуто одностайної думки щодо градації розмірів пухлини та клінічних функціональних кореляцій, що дещо ускладнює стандартизацію тактики ведення пацієнтів та визначення необхідності застосування термінів і варіантів різних методів лікування.

1.3 Прояви і клінічні ознаки вестибулярної шваноми

До теперішнього часу рання діагностика ВШ залишається складним завданням. Ознаки та симптоми при ВШ неспецифічні, а діагностика ускладнюється у пацієнтів, які можуть або ігнорувати (приховувати), або перебільшувати (агравация) симптоми. За даними ретроспективного аналізу історій хвороби, правильний діагноз при первинному зверненні пацієнтів до лікарів різних спеціальностей встановлено лише у 8,6% з них [47].

Враховуючи особливості анатомічного розташування, існували об'єктивні труднощі діагностики цих пухлин. Лише в XIX сторіччі вперше вдалося діагностувати це захворювання прижиттєво. Перше успішне видалення ВШ було проведено у 1895 р. шотландським хірургом Thomas Annandale, а згодом у 1897 році А.Мурті в м. Болонія (Італія) проведено успішне видалення ВШ [48,49].

Найбільш поширеними симптомами є прогресуюча втрата слуху (90%) та шум у вухах (> 60%). Порушення функції рівноваги, запаморочення, парестезія шкіри обличчя та головний біль – вторинні, щодо гідроцефалії, може виникати при ВШ великих розмірів. До 12% пацієнтів можуть мати лицеву парестезію через ураження трійчастого нерва, і до 6% можуть мати параліч мимічної мускулатури через ураження лицевого нерва; ці симптоми виникають у пацієнтів із ВШ з екстраканальним поширенням [35,50].

За даними аналізу великого масиву клінічних досліджень (663 спостереження) в практиці нейрохірургії середній розмір ВШ складає близько 30 мм. [51]. За класифікацією Koos: I стадія - 0,15%; II стадія - 7,85%; III стадія – 30%; IV стадія – 62% . За класифікацією Samii: діагностика ВШ на стадії T1 не діагностується (0%); на стадії T2 до 2,5% спостережень; T3a – 13,2%; T3b – 9,5%; T4a – 18,4%; T4b - 57,4%.

На ранніх стадіях захворювання в більшості спостережень скарги адресовані отоларингологам і невропатологам, так як «класичними» клінічними симптомами ВШ, в першу чергу, є одностороннє прогресуюче зниження слуху (98%), при чому ступінь зниження залежить не тільки від розміру, але і від локалізації пухлинного процесу.

Так само, частими симптомами ВШ є суб'єктивний шум у вусі (70%), вестибулярні розлади (статокординаторні порушення, запаморочення) (67%) і оталгія (9%) [52]. Ці симптоми обумовлені здавленням VIII пари черепних нервів у внутрішньому слуховому каналі. При зростанні пухлини і здавленні V і VII пар черепних нервів з'являються оталгія, оніміння на обличчі, слабкість (парез) мимічних м'язів, зміни смаку [53, 54]. Стандартизоване клініко-інструментальне отоневрологічне обстеження, поряд з методами нейровізуалізації, є провідною та першочерговою ланкою в діагностиці, спостереженні та оцінці динаміки симптоматики до та після лікування, а також допомагає визначитися з подальшими прогнозами якості життя пацієнта.

Не встановлено прямого корелятивного зв'язку між розмірами пухлини та рівнем зниження слуху. У 3-5% пацієнтів з ВШ діагностують відсутність зниження слуху на момент встановлення діагнозу [12, 30, 55- 57].

Діагностика ВШ, що вийшла за межі внутрішнього слухового ходу, при ретельно зібраному анамнезі та кваліфікованому огляді, як правило не складає значних труднощів. За даними літератури, частими клінічними симптомами є зниження слуху (95% спостережень), вестибулярні порушення (у 61% спостережень), ураження трійчастого нерва (9%), та лицевого (6%). Час від моменту встановлення першого прояву ВШ до постановки діагнозу різниться для кожного симптому: зниження слуху — в середньому 4 роки, шум у вухах — 3,4 роки, порушення рівноваги — 1,7 роки, запаморочення — 3,6 роки, головний біль — 2,2 роки, парез мимічної мускулатури — 0,6 роки, дисфункція трійчастого нерва - 0,9 роки [58].

Досить часто автори звертають увагу виключно якісні показники симптомокомплексу. Однак, характер та ступінь дисфункції того чи іншого черепного нерву дає додаткову інформацію з щодо індивідуальних особливостей напрямку поширення новоутворення, додатково дозволяючи передбачати ризики хірургічного лікування та імовірності виникнення неврологічного дефіциту у пацієнтів з ВШ. За літературними даними, при медіа-каудальному напрямку росту ВШ є менш прогностично сприятливим, ніж орально-медіальний напрямок. Наявність дисфункції каудальної групи черепних нервів є ознакою високого ризику розвитку, як інтраопераційних ускладнень так і тривалості й характеру перебігу післяопераційного періоду [59].

Проблемою являється своєчасна діагностика ВШ на стадії внутрішньоканального росту, що забезпечує сприятливий результат лікування, мінімальну частоту ускладнень, низьку інвалідізацію пацієнтів, збереження якості їх життя. З 1988 року в клініці субтенторіальної нейроонкології проведено обстеження та лікування 1120 пацієнтів з ВШ. До 2000 року у 98% пацієнтів розмір пухлини перевищував 3,5 см, з 2000 року цей показник знизився до 85% [26].

За даними Інституту оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченко НАМН України тривалість захворювання менше 1 року з моменту первинного звернення відмічена лише у 33% обстежених хворих, більш ніж 3 роки — у 56,9%, більше 5 років — у 18,8% спостережень. У 50% хворих, що вперше звернулися за допомогою до отоларинголога, діагноз не тільки не було встановлено, але навіть не виникло припущення про можливе виникнення ВШ [60].

Одностороння втрата слуху, шум у вусі і запаморочення є неспецифічними симптомами, що проявляються у пацієнтів з ВШ, які часто звертаються за первинною допомогою до лікаря отоларинголога; ВШ як причина цих симптомів нечасті. За оцінками, до 20% пацієнтів, які звертаються до ЛОР-лікарів у клініки мають симптоми, які можна віднести до ураження ММК [61].

Рівень захворюваності та смертності, пов'язаний з веденням і лікуванням пацієнтів із ВШ значно покращились за останнє десятиліття. На Міжнародній медичній конференції у Лондоні повідомлялося, що рівень смертності перевищує 50%, з настільки ж високими показниками захворюваності у тих, хто вижив [50]. Минуло понад 100 років з того часу рівень смертності зараз значно нижче – 1%. Раннє виявлення, розробка та використання новітніх технологій (мікроскопи, ІОНМ) сприяють покращенню даних показників.

Вестибулярні порушення в світовій практиці оцінюють за допомогою різних кількісних шкал, тестів і опитувальників, вибір яких визначається ступенем вихідного неврологічного дефіциту.

Одним з найбільш часто використовуваних «стандартизованих анкет» у пацієнтів при наявності скарг на запаморочення є «Шкала оцінки запаморочення і мнестичних функцій» (DHI) [62,63]. Для оцінки суб'єктивних вестибулярних порушень - запаморочення, порушення функції рівноваги, нудоти, блювоти, пов'язаних з запамороченням, застосовують Міжнародну класифікацію функціональних порушень - ICF (WHO, 2001) [39-41]. Для суб'єктивної оцінки також часто застосовують шкали, які оцінюють ЯЖ не в

цілому, а за окремими критеріями. Серед них є опитувальник Dizziness Handicap Inventory (DHI) – оцінка головокружіння [64].

На сьогоднішній день існує велике різноманіття як суб'єктивних, так і об'єктивних шкал оцінки якості життя пацієнта з діагностовано ВШ. Найчастіше використовували 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) [65-67].

Таким чином, для правильної оцінки клінічного симптомокомплексу і визначення оптимальної тактики лікування ВШ необхідна чітка систематизація результатів проведеного дослідження з урахуванням усіх прогностичних чинників, які впливають на ЯЖ конкретного хворого [68].

Отже, удосконалення етапів ранньої діагностики щодо оптимізації лікування (методу, етапності, забезпечення максимально повної соціальної адаптації) потребує детального вивчення і систематизації.

1.4 Інструментальні методи діагностики вестибулярної шваноми

Частим є випадкова діагностика ВШ, під час обстеження з приводу інших скарг або у випадку дообстеження з приводу отологічних чи інших неврологічних скарг. Найчастіше це втрата слуху та шум у вухах. Втрата слуху у цих випадках виникає за типом порушення звукосприйняття і, як правило, прогресуюча, що, як вважають, пов'язана із компресією вестибуло-кохлеарного нерва пухлиною та з явищами локальної ішемії [69].

Обстеження слуху — найважливіша частина слухової діагностики. У процесі діагностичного обстеження проводиться спеціальне тестування та аудіометрія. Від результатів діагностики та її своєчасності залежить вибір способів лікування і відновлення слуху. Види та етапи діагностики слуху ЛОР-огляд, який дозволяє діагностувати незначні зміни у стані вуха, горла, носа. онсультація лікаря-аудіолога з усіх питань, пов'язаних з порушеннями слуху. Дослідження слуху розмовним мовленням виконується для визначення здатності пацієнта чути і розуміти мову за звичайних умов, а також для підтвердження правильності дослідження слуху іншими тестами. Тональна

порогова і надпорогова аудіометрія визначає слухову чутливість на звуки різної частоти (на частотах від 125 до 8000 Гц), визначається мінімальна інтенсивність звуку, яка викликає слухове відчуття. Надпорогова аудіометрія проводиться для глибшого і точнішого дослідження стану слухового аналізатора. Мовна аудіометрія є основним методом для визначення соціального і клінічного стану слуху. Без результатів дослідження розбірливості вербального мовлення аудіограма є неякісною.

Вестибулярний (відповідальний за координацію рухів) і слуховий аналізатори тісно пов'язані між собою як анатомічно, так і функціонально. При порушенні слухової функції порушується і рівновага. Для виявлення порушень слухового аналізатора найважливішим тестом є тональна гранична аудіометрія — дослідження порогів слуху на різних частотах. При порушенні слуху етапи дослідження звук подається не лише через навушники, а через кістковий вібратор, розташований на лобі чи за вухом. Вертикальні лінії на аудіограмі позначають звукові частоти, горизонтальні лінії — інтенсивність звуку в дБ.

Акустична імпедансометрія застосовується при диференціальній діагностиці захворювань середнього вуха та для отримання даних про функціональний стан VII і VIII пар черепномозкових нервів і стовбура мозку.

Обстеження акустично викликаних потенціалів мозку. При обстеженні реєструється відповідь мозку на звукові стимули. Відповідь складається з комплексу позитивних піків, які відбивають проходження слухових сигналів у відповідних відділах слухового проходу. Джерела генерації піків встановлені з великим ступенем вірогідності. Метод дає можливість визначити локалізацію порушень, оскільки різні захворювання мозку впливають на характер потенціалів.

Незважаючи на походження ВШ з вестибулярної порції вестибулокохлеарного нерва порушення рівноваги як домінуюча скарга виникає рідко. Вважається, що це відбувається через компенсацію вестибулярної системи до поступової втрати функції, яка зазвичай трапляється при ВШ, через повільний темп росту даного виду пухлин.

На думку Saami M. клінічна картина при вестибулярній шваномі обумовлена чотирма основними механізмами: 1) компресією судин, що веде до дисгемічних розладів; 2) ураження черепних нервів; 3) компресія і зміщення стовбура мозку; 4) компресія IV шлуночка [70]. Думки щодо кореляції між розмірами пухлини і клінічними стадіями серед дослідників суттєво відрізняються [1,2,60].

Аудиометричне дослідження дозволяє оцінити функціональний стан слухового нерва. Його використовують як метод початкового скринінгу. При наявності ВШ часто виникає нейросенсорна втрата слуху переважно в зоні високих частот. Це також є найбільш типовим варіантом порушень слуху, зумовлених вертебро-базиллярною недостатністю, віком або тривалим впливом виробничого шуму. Тому латералізація відмінності слуху більше 10-15дБ (Оксфордські рекомендації) або у кого асиметрія 20 дБ між двома суміжними частотами і однобічний шум у вусі (Northern Guidelines) [71]. Функціональну кількісну оцінку збереження слуху проводять за шкалою Гарднера – Робінсона (Gardner-Robertson) [38].

Деякі вітчизняні дослідники розглядали динамічну імпедансометрію (в тому числі, акустичний рефлекс) як найбільш простий і доступний метод діагностики ВШ [61]. Реєстрація акустичного рефлексу можлива лише при зниженні слуху до 50-60 дБ, висока (до 50%) частота хибно негативних результатів не дозволяє вважати цей метод специфічним при ВШ [72].

Вестибулярна система, поряд із зоровою, пропріоцептивною і іншими аферентними системами, бере участь в забезпеченні функцій визначення просторових координат і підтримки рівноваги. Всі ці структури дослідники об'єднують поняттям «система статокінетичної рівноваги». Стійкість людини при переміщенні в просторі визначається не стільки функціональним станом кожної з цих сенсорних систем, скільки їх узгодженою діяльністю - функціональним взаємодіями [73,74].

З метою об'єктивізації вестибулярних порушень у пацієнтів при вогнищевому ураженні задньої черепної ямки в останні роки використовують

метод КС. Метод заснований на графічній реєстрації положення і коливань загального центру тиску тіла людини, що знаходиться на спеціальній платформі в положенні стоячи. КС є методом інтегральної оцінки статокінетической функції, заснований на порівнянні об'єктивних показників, що відображають стан рівноваги в спокої і при функціональних пробах. При вогнищевому ураженні задньої черепної ямки спостерігають закономірні зміни показників статокінезіграми. Метод КС характеризується високою чутливістю і низькою специфічністю [75]. Застосування методу дозволяє не тільки кількісно об'єктивізувати статокоординаторні розлади, але і виявити їх на субклінічному рівні, при відсутності клінічних ознак вестибулярної дисфункції.

Нашими попередніми напрацюваннями продемонстровано, що КС доцільно включити в діагностичному комплексі при обстеженні пацієнтів як при припущенні про наявність ВШ, так і при її виявленні, для оцінки динаміки вестибулярних симптомів в процесі лікування і прогнозу прогнозу [76].

Необхідно відзначити діагностичні можливості методу коротколатентних стовбурових викликаних потенціалів (КСВП) при пухлинах ММК, зокрема, ВШ [77-82]. Чутливість методу складає 90-95% [81], специфічність - 70-90% [83-85]. При наявності ВШ найчастіше спостерігають подовження I-III і I-V латентності [86]. Цінність скринінг-діагностики із застосуванням даних КСВП зменшується при ВШ невеликих розмірів [83]. Таким чином, інтраканальну ВШ з нормальним або майже нормальним слухом важко діагностувати за даними КСВП в зв'язку з великою частотою помилково негативні результати. За даними деяких авторів, при значному зниженні слуху, метод КСВП також не є інформативним для визначення функціонального стану слухового нерва, однак, може давати вичерпну інформацію стосовно стану інших нервів ММК.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) визнаний метод діагностики ВШ. Важливим аспектом КТ діагностики цієї патології є аналіз зображень в кістковому режимі. Більшість пухлин спричиняє розширення внутрішнього слухового ходу, що чітко ідентифікується при КТ-скануванні. При застосуванні внутрішньовенного контрастування відмічається підвищення

щільності ВШ, ступінь якого варіює від слабого до вираженого, це дозволяє виявити певні особливості [87-90].

Виявлено певні відмінності швидкості наростання симптоматики у хворих із кістозними варіантами ВШ, які полягають і зменшенні тривалості анамнезу від появи перших симптомів до виконання нейровізуалізації (до 16 місяців), на відміну від солідних ВШ [1].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з внутрішньовенним підсиленням дозволяє виявляти невеликі ВШ (діаметром від 2 мм) [91]. Однак з коефіцієнтом помилково негативних результатів при ВШ малих розмірів, і 10% хибно-позитивних показників [54] дані потребують оцінки мультидисциплінарного консилиуму. Помилково негативні результати найчастіше отримують, якщо сканування виконувалось в низько польовій хвилі і без контрастування, хибно-позитивні результати отримують дуже рідко.

МРТ із швидким обертанням досліджували як скринінговий тест; це низька вартість порівняно до МРТ з введенням гадолінію, неінвазивний і, як було встановлено, має високу чутливість та специфічність [92].

При розмірі пухлини менше 1,5 см нормальна функція лицевого нерва (I - II ступінь за шкалою Хаус – Бракман (House–Brackmann)) після видалення спостерігається більш ніж у 90% пацієнтів. Тільки 3,2-6,7% з них мають поганий результат (III – IV ступінь за шкалою Хаус – Бракман). Збереження функції лицевого нерва становить в загальному 80% [93]. Однак, нормальна функція лицевого нерва (I - II ступеня за шкалою Хаус – Бракман) збережена тільки у 40-50% пацієнтів з пухлинами великих розмірів (більше 4 см в діаметрі) [94,95].

Можливість збереження функціонального слуху значно зросла за останні два десятиліття і становить від 30 до 80% у пацієнтів, визнаних придатними для зберігаючих операцій. Збереження соціально корисного слуху становить 8-57% при використанні ретросигмовидного доступу і 32-68% при застосуванні доступу через середню черепну ямку. Слух на колишньому рівні після стереотаксичної радіохірургії в даний час може бути збережений у 60-70%

пацієнтів, причому більш високе збереження досягається при пухлинах меншого розміру. Функції лицевого і трійчастого нервів в даний час можуть бути збережені у більшості пацієнтів (більше 95%) [84,96,97].

Враховуючи той факт, що ВШ мають суттєві особливості перебігу, діагностики виникає необхідність у дослідженні даної проблеми в Україні, з метою покращення якості діагностики і лікування пацієнтів з такими новоутвореннями.

Фахівці Інституту нейрохірургії НАМН України працюють над проблемою лікування хворих на ВШ понад 40 років, поєднуючи свої зусилля із фахівцями ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України». Поява нових даних щодо особливостей тактики лікування ВШ набуває в останній час і практичного значення. Зокрема, структурні особливості пухлин у конкретного пацієнта мають відмінності, що доцільно враховувати при обґрунтування схем комплексного лікування і заходів підвищення якості життя та профілактиці рецидивів. В ході виконання запланованих досліджень передбачається вивчення особливостей клінічного симптомокомплексу, даних комплексної діагностики і клітинного складу і паренхіматозно-стромальних взаємовідношень ВШ з метою оптимізації діагностично–лікувального комплексу, шляхом, розробки методів вірогідної та диференційної отоневрологічної діагностики. Визначення маркерів прогресії та інвазії ВШ і виявлення прогностично значущих критеріїв.

Земсковою О.В. у 2017 році запропоновано новий підхід до оцінки результатів радіохірургічного лікування ВШ за допомогою показника локального контролю без ризику прогресії, який враховує тільки спостереження регресії пухлини за даними після променевого нейровізуалізуючого моніторингу [98]. Використовуючи аналітичну формулу для розрахунку показника локального контролю без ризику прогресії, можливо знайти оптимальні інтервали проведення контрольних нейровізуалізуючих обстежень протягом всього періоду спостереження за хворими на ВШ після СРХ [99].

МРТ дозволяє чітко оцінити розміри і структуру пухлини, її співвідношення із оточуючими нейроваскулярними структурами, визначити ступінь розповсюдження у внутрішньому слуховому ході, встановити наявність стиснення та дислокації стовбурових структур, порушення ліквороциркуляції. Типовими сигнальними характеристиками ВШ на МРТ є: помірно гіперінтенсивний МР-сигнал на T233, ізоінтенсивний мозковій речовині на T133, гетерогенний МР-сигнал при наявності кістозних змін в пухлині, що зазвичай спостерігається при її великих розмірах (більше 3 см). Зазвичай, контури пухлини рівні і чіткі. Патогномонічною МРТ-ознакою ВШ є форма пухлини у вигляді “звисаючої каплі” або “ріжка морозива”, яка спостерігається, коли її менша частина розташована у внутрішньому слуховому ході, а більша – в мосто-мозочковій цистерні. Як правило, ВШ інтенсивно і однорідно накопичують парамагнетик, за виключенням кістозних пухлин, що контрастуються не рівномірно.

1.5 Методи лікування вестибулярної шваноми

З кожним роком кількість спостережень ВШ, які діагностують на ранніх етапах зростає. Збільшення частоти виявлення ВШ малого та середнього розміру із не специфічними клінічними проявами і симптомами свідчить про актуальність й необхідність дискусії щодо вибору методу лікування: динамічне спостереження, радіохірургію чи мікрохірургію? Зробити правильний вибір складно не лише пацієнту, а і досвідченному лікарю. Для правильної оцінки оптимальної тактики лікування ВШ необхідна чітка систематизація результатів проведених досліджень з урахуванням усіх прогностичних чинників, які впливають на якість життя пацієнта [68]. Вибір лікування залежить від цілої низки показників і обставин, передусім віку пацієнта, наявності системних захворювань, супутньої соматичної патології, клінічної симптоматики, розміру пухлини, усвідомленого вибору пацієнта та лікарської упередженості.

Бабчін І.С. (1959), підкреслював, що пухлину слід видаляти лише при появі синдрому внутрішньочерепної гіпертензії. Перший задокументований випадок радикального видалення ВШ зі збереженням цілісності лицевого нерву описав Н. Cairns в 1931р. а вже за 20 років, Н.Olivecrona і А.Givre описали вже 30% таких спостережень [100-103].

Yasargil M.G привніс в хірургію ВШ розробку техніки дисекції пухлини при безумовному збереженні стовбура головного мозку, суміжних черепних нервів і судинних утворень і описав особливості трансформації та структури арахноїдальної оболони, що вкриває пухлину [104].

На сьогодні після нейровізуалізаційного підтвердження ВШ існує цілий ряд варіантів клінічного ведення пацієнтів: 1. Динамічне спостереження з регулярними клінічними та нейровізуалізаційними оглядами (scan-and-see strategy); 2. Хірургічне лікування; 3. Стереотаксична радіохірургія / променеве лікування; 4. Таргетна терапія.

Принципи ведення хворих із ВШ полягають у зменшенні об'єму новоутворення при забезпеченні високої якості життя і соціальної адаптації. Це є пріоритетом у випадках ВШ значних розмірів пухлини з метою запобігання розвитку неврологічного дефіциту та потребує підтримання довгострокового контролю над ростом пухлини, зберігаючи при цьому функцію лицевого, трійчастого нервів та функції слуху. Тактика ведення пацієнтів з ВШ, що виникали як прояви НФ-II відрізняється.

Спостереження, є прийнятною формою лікування верифікованих комплексними дослідженням ВШ малих розмірів через їх типово повільне зростання та відсутність значущих симптомів та неврологічного дефіциту. Загально визнаним є режим виконання МРТ в такій послідовності: початкове сканування при виявленні; повторне подальше сканування через 6 місяців (для визначення динаміки збільшення розмірів – темпу росту); подальше сканування: кожен рік перші 3 роки, із подальшим виконанням МРТ кожні 2 роки. Загальні мінімальні терміни спостереження складають 10 років. Обґрунтованість такої виваженої тактики динамічного спостереження є

стабільність пухлини, хоча навіть пухлини, що ростуть дуже повільно, мають знаходитися під наглядом.

За даними Bakkouri WE, 2009, активне спостереження (кероване консервативне ведення) ВШ, яке включало 386 пацієнтів, 59% пацієнтів мали річний темп збільшення розмірів пухлини - менше 1 мм на рік, отже ці автори активно пропагують консервативну політику динамічного спостереження [105].

Манчестерська група аналізувала результати масиву лікування 436 пацієнтів з ВШ, включаючи пацієнтів з НФ-II, виявлено, що дві третини ВШ не збільшувалися за час спостереження, що тривало 3,6 років. Середній темп наростання розмірів спорадичних ВШ становив 1,1 мм / рік діаметру, а для пухлин НФ-2 – 1,7 мм / на рік [106]. Smouha при ретроспективному аналізі даних консервативного керованого ведення ВШ із середнім спостереженням 3,2 років виявили, що 51% з них пухлини залишалися стабільними, 43% прогресували, і навіть 6% регресували без [107]. Лише 20% пацієнтів потребували лікування через прогресування пухлини та / або симптоми. Чуді та ін. [108], в своєму дослідженні динаміки перебігу ВШ, виявили, що наростання в перший рік передбачало подальше стрімке прогресування в подальшому. Виявлено збільшення ризику подальшого зростання у тих пацієнтів, що мають більший екстраканальний ніж внутрішньоканальний компонент, екстраканальний компонент діаметром більше 20 мм, пацієнти молодого віку, та з діагностованим НФ-II [106,109]. Відповідно до цих результатів Stangeruup та ін., у своїх дослідженнях 729 пацієнтів із спостережуваними ВШ, виявили, що 17% інтраканальних пухлин і 28,9% екстраканальних пухлин зросли протягом перших 5 років після діагностики [18].

Авторами не виявлено кореляцій між статтю та віком у швидкості росту пухлини [109]. Спостереження пов'язане з ризиком прогресування пухлини, потребують динамічного моніторингу із можливим застосуванням в хірургічного етапу лікування, нажаль це асоційовано і пов'язано із ризиком прогресуючого зниження слуху.

Хірургічний метод є основним, однак дана патологія завжди викликала

значні труднощі, передусім за рахунок складності анатомічної будови ділянки ММК, незважаючи на доброякісну природу новоутворення, зважаючи на різні післяопераційні неврологічні ускладнення [110-114].

Еволюція хірургії ЗЧЯ асоційована із видатними нейрохірургами Harvey Cushing та Walter Dandy. В 1941 році W. Dandy опублікував результати 41 спостереження з рівнем післяопераційної летальності 2,4%, видалення ВШ субокципітальним доступом, а в певному відсотку спостережень доведено збереження функції лицевого нерва. До мікрохірургічного етапу лікування ВШ лише H. Olivecrona, наблизився до результатів W. Dandy. В 1967 році H. Olivecrona оприлюднив свої результати лікування пацієнтів з ВШ за період з 1931 - 1960 роки, виконано 349 тотальних видалень таких пухлин у 415 хворих, з рівнем післяопераційної летальності 19,2%.

Залучення у середині минулого століття ЛОР фахівців до діагностики і хірургії ВШ сприяв значному покращенню діагностики і хірургічного лікуванні цієї патології. ВШ діагностували із використанням слухових та вестибулярних тестів, технологія радіологічних досліджень удосконалювалася [60,116-119].

В 1970-х роках минулого століття на стику спеціальностей сформовані отонейрохірургічні групи у Франції (Бордо, Марсель), які спрямували зусилля на мультимодальний підхід курації ВШ. Активне впровадження нових діагностичних методів – КТ та МРТ дозволило суттєво покращити діагностику та об'єктивізувати результати проведеного лікування.

Пріоритетом хірургічного лікування є виважена радикальність видалення пухлини у поєднанні з мінімізацією ризиків інтра- і післяопераційних ускладнень та максимально можливим збереженням функції слухового і лицевого нервів. Такі дослідження виконувалися і в Україні, провідними ЛОР фахівцями [60] і в нашій установі такими вченими як Трош Р.М, та Шамаєв М.І. за участі усіх співробітників клініки субтенторіальної патології [120]. Розробка і впровадження анатомо-клінічного обґрунтування способів лікування ВШ у комбінації з мікрохірургічною технікою, застосуванням операційних навігаційних систем, досягнень нейрорадіології, нейроанестезіології та

інтенсивної терапії, забезпечила суттєве покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів з ВШ. [44, 121 - 125].

Збереженню функції каудальної групи черепних нервів, у випадках ВШ приділяється багато уваги, зважаючи на розвиток новітніх технологій. Останнє десятиліття демонструє активне застосування інтраопераційного нейрофізіологічного моніторингу (ІОНМ). Метод дозволяє реєструвати слухові викликані потенціалів безпосередньо під час операції. Доведено, що моніторинг та електроміографія лицевого нерва покращують результативність хірургічного лікування, і забезпечують функціональність лицевого нерва і збереження функціонального слуху. ІОНМ допомагає хірургам визначати персоніфіковану змінену топографічну анатомію в зоні поширення ВШ, запобігаючи їх ушкодження, забезпечуючи анатомічну цілісність та збереження функціонування [126].

Найважливішим є збереження функціонального слуху в ході лікування ВШ. Багатоцентровим дослідженням оцінено наслідки і результати 5064 операцій з приводу ВШ. Збереження слуху зафіксовано як при доступі через середню черепну ямку так і при ретросигмоїдному доступі (40,6 % проти 44,3 %) [127].

Показники функціонального слуху суттєво кращі у випадках ВШ менше 1,5 см при виконанні доступу через середню черепну ямку, а не ретросигмоїдним доступом (43,6% проти 64,3%). Для великих пухлин розміром більше 1,5 см втрата слуху є значно вищою, але результат покращує виконання ретросигмоїдного доступу, а не через середню мозкову ямку (71,6% проти 82,7% втрата слуху після операції) [127].

Інтраопераційного нейрофізіологічного моніторингу функції лицевого нерва дає можливість покращити якість життя і соціалізацію в післяопераційному періоді. Аналіз динаміки ступеню порушення функції лицевого нерва з урахуванням розмірів пухлини та хірургічного підходу оцінювали у багатьох дослідженнях. Встановлено, що розмір пухлини є найбільш значущим прогностичним фактором післяопераційних результатів збереження функції лицевого нерва, Surghrue et al., наголошує, що пацієнти

оперовані із пухлинами більше 2см мали коефіцієнт збереження функції лицевого нерва лише 67%, порівняно з випадками ВШ менше 2 см, де цей показник склав 90 [128].

Оцінено результати хірургічного лікування 624 пацієнтів, які виконано видалення ВШ та доведено, що розмір пухлини є найважливішим фактором прогнозування збереження функції лицевого нерва після операції. Загальновизнаним на сьогодні є точка зору, що хірургічні підходи, об'єм резекції та вік пацієнта опосередковані фактори прогнозу. Описана суттєва різниця в післяопераційних показниках дисфункції лицевого нерва при різних хірургічних доступах (3,3% при підході через середню черепну ямку, 7,2% ретросегмоїдний і 11,5% транслабіринтний доступи) при розмірах пухлин менше 1,5 см в діаметрі. Для пухлин розміром більше 1,5 см статистично значущої частоти дисфункції лицевого нерва після виконання різних хірургічних доступів не виявлено. При значних розмірах пухлини для збереження функції лицевого нерва і запобігання ускладнень помірковано обмежуються субтотальним видаленням ВШ [129].

На сьогодні дещо змінився вектор поглядів лікарів відносно вибору лікувальної тактики при солітарних ВШ. Хірургічний метод все ще лишається основним, однак переконливо збільшується частота застосування стереотаксична радіохірургії (СРХ) при ВШ. Відмічено і суттєве збільшення кількості спостережень динамічного спостереження (scan-and-see strategy) [44, 130]. За даними J. Patel та співавторів [8] в США за період з 1998 року по 2008 рік частота мікрохірургічних втручань при ВШ знизилася з 92,7% до 53,4%, в той час як застосування радіохірургії/радіотерапії збільшилось з 5% до 24,2%, динамічного спостереження – до 22,4%.

Стереотаксична радіохірургія (СРХ) порівнянно із іншими методами променевого лікування має інноваційні переваги щодо підведення ефективної дози іонізуючого випромінювання за одну фракцію з мінімізацією ушкодження оточуючих нейроваскулярних структур із високим лікувальним ефектом. За визначенням міжнародної організації Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

така метода забезпечує не інвазивне фокусування достатньої безпечної дози опромінення на невеликій площі патологічної тканини із застосуванням стереотаксичної фіксації у трьохвимірному масштабі [131].

Радіохірургічне лікування пацієнтів з ВШ передусім спрямоване на забезпечення контролю росту пухлини мінімізації неврологічного дефіциту із збереженням високої якості життя. Поняття локального контролю росту пухлини включає динамічне спостереження із візуалізацією зменшення або стабільність розмірів ВШ, після опромінення при відсутності необхідності подальшого хірургічного лікування [119, 132-136].

Результати довготривалих досліджень численних авторів свідчать про ефективність та безпечність застосування СРХ при ВШ. G. Noren у 1998 році поділився результатами досвіду застосування СРХ при ВШ впродовж 29 років. Рівень збереження слуху склав 65-70%. Оклюзійна гідроцефалія спостерігалась в 9,2% спостережень, проте лікворо-шунтуюча операція була необхідна лише у 1,4% пацієнтів [137].

Аналіз робіт, в яких розглядається якість життя пацієнтів з ВШ після СРХ, дозволяє стверджувати, що СРХ лікування забезпечує високу якість життя хворих [83, 122, 138-142]. порівнювали якість життя пацієнтів з ВШ через 5 років після хірургічного лікування та після СРХ. Загальна якість життя вища у пацієнтів, яких проводили СРХ.

За даними різних авторів вибір методу лікування ВШ обов'язково має включати розширене отоневрологічне дослідження. Своєчасне радіохірургічне лікування є ефективним методом лікування ВШ (в 98% спостережень) із збереженням функціонального слуху в 62,3% спостережень [72].

Не можна не зупинитися на перспективах таргетного лікування новоутворень - ВШ зокрема, зважаючи на системність молекулярних збоїв у разі розвитку новоутворень, які походять із клітин нервової системи в тому числі й факоматозах (НФ I передусім), а отже і певні спільні морфогенетичні ланки індукцій і прогресії солітарних шваном.

Внутрішньоклітинні механізми розвитку захворювань нейрофіброматозу I типу (НФІ) і нейрофіброматозу II типу (НФІІ) визначаються мутаціями в генах на 17 і 22 хромосомах відповідно. Продукт експресії цих генів - синтез білків Нейрофібромін (інгібітор Ras-сигнального шляху) і протеїну Merlin (інгібітор сигнального шляху Hippo), які, впливаючи на транскрипцію, проліферацію, диференціювання, підвищують виживаність клітин. Утворення аномальних білків призводить до формування клінічних симптомів НФ, зокрема і злоякісних новоутворень [143,144].

Особливої уваги заслуговують морфологічні характеристика ВШ, бо й досі не зважаючи на високий ступінь диференціювання пухлин (їх доброякісність), вони протікають агресивно: рецидивують, зумовлюють важкі ускладнення з інвалідизацією, якщо не враховуються їх певні особливості. Важливими є інволюційні (дистрофічно-дегенеративні) зміни, що мають місце при повільному рості ВШ. Такі зміни є індивідуальними метаболічними, а частково зумовлені віком хворих. При тривалому рості пухлин розвивається венозний застій, що необхідно враховувати на етапах планування хірургічного втручання.

Диференційована діагностика солітарних шваном від пухлин, що діагностуються у хворих на нейрофіброматоз II типу (НФ-II), навіть із застосуванням імуногістохімії на сучасному етапі не можлива. Лише майбутні генетичні дослідження дозволять стверджувати про вірогідну належність шваноми до центрального нейрофіброматозу. Імуногістохімічними (ІГХ) дослідженнями виявлена експресія білка нейрофіброматоза II типу в пухлинах мозку. Білок, що кодується геном нейрофіброматозу II типу (НФ-II), названий авторами – мерлін (merlin). Мерлін, як припускають, відіграє критичну роль в пухлинній прогресії не тільки в успадкованих НФ-II -асоційованих пухлинах, а й при спорадичних шваномах, менінгіомах та деяких гліомах. У хворих на НФ-II з шваномами мутації гену були виявлені більш ніж у 95 % спостережень і в більш ніж 65 % спостережень при діагностованих спорадичних шваномах.

З огляду на системний характер НФ проведення класичної цитостатичної і променевої терапії з приводу проявів проліферативного синдрому у разі формування неоперабельних пухлини низько ефективно [145-147].

Препарати спрямованої (таргетної) терапії - це речовини, які впливають на конкретну ланку в патогенетичній ланцюга захворювання - білки, рецептори та інші речовини, що мають критичне значення для розвитку новоутворення. Для таргетної терапії, як правило, використовуються два типи молекул: моноклональні антитіла і дрібні молекули.

Препарат, який використовувався в клінічних випробуваннях при лікуванні пухлин при НФ - бевацизумаб. (Bevacizumab) - торгова назва Avastin - моноклональні антитіла проти фактора росту ендотелію судин (VEGF). VEGF - білок, фактор росту, який, зв'язуючись зі специфічним рецептором на клітині, який індукуює ангиогенез у кров'яних острівцях, що формуються VEGF взаємодіє через рецептор Flk1 активує в клітинах-мішенях анти-апоптозний сигнальний каскад [148].

Пухлинна тканина, вкрай чутлива до інтенсивності васкуляризації, тому що, посилений ріст вимагає підвищеного припливу крові. Нестача кількості судин, й активного надходження необхідних субстратів для росту тканини, істотно знижує прогресію новоутворень. Зв'язуючись і утворюють білковий комплекс з VEGF бевацизумаб, не дає фактору росту ендотелію судин взаємодіяти з рецептором. Тим самим, бевацизумаб пригнічує ангиогенез і проліферацію ендотелію [149].

Серед показів до застосування бевацизумабу різні онкологічні захворювання: в т.ч. новоутворення головного мозку. Інший вид таргетної терапії - вплив на клітину за допомогою молекул меншого розміру - інгібіторів ферментів. Основними інгібіторами ферментів, що мають клінічне значення, є інгібітори тирозин кінази.

Тирозинкіназа - фермент, підклас протеїнкіназ, який здійснює перенесення фосфатної групи з АТФ на білок. Фосфорилування білків - один з найважливіших механізмів передачі сигналу всередині клітини і регуляції

клітинної активності, особливо проліферації. Різні тирозин кінази є сполучними ланками в ланцюзі перетворень молекул усередині сигнальних шляхів. Інгібування певних тирозин кіназ дає можливість регулювати сигнальні шляхи, пошкоджені в клітинах пухлин [150].

Гіпоксія - один із ключових елементів запуску ангиогенезу, що призводить до гіперекспресії ангиогенних чинників, головним чином фактора росту ендотелію судин (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor), який активує різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи (MAPK, стрес-активовані кінази, Akt), що впливає на виживання клітин, проліферацію та індукцію ангиогенезу [151]. VEGF є лігандом для двох тирозинкіназних рецепторів — VEGFR-1 (Flt-1) та VEGFR2 (KDR/Flk-1). Фактор росту ендотелію судин та рецептори до нього — основний шлях ангиогенезу при гліомах головного мозку [152].

Активність VEGF зростає у більшості досліджених пухлин людини, що супроводжується посиленням інвазивності, схильністю до рецидивів та гіршим прогнозом [81]. В ряді досліджень було показано, що VEGF індукує як лімфангіогенез, так і поширення пухлинних клітин у регіонарні лімфатичні вузли. Пухлини мають ряд механізмів, що дають змогу їм уникати імунної відповіді організму. Один із цих механізмів може полягати в інгібуванні дендритних клітин – антиген-презентуючих клітин, що стимулюють В- та Т-лімфоцити. VEGF перешкоджає функціональному дозріванню дендритних клітин з їх гемопоетичних клітин-попередників. Таким чином, секреція VEGF пухлиною може мати важливе значення у пригніченні імунної протипухлинної відповіді [153].

Теоретичне обґрунтування використання антиангіогенної терапії при пухлинах головного мозку полягає в наступному. По-перше, інгібування експресії VEGF з використанням антитіл до нього приводило в експерименті до істотного зниження росту гліальних клітин. По-друге, антиангіогенна терапія може відновлювати порушений кровообіг, знижувати гіпоксію і таким чином підвищувати чутливість клітин до променевої та хіміотерапії.

Одним із найважливіших промоторів ангиогенезу в пухлинах визнано васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), який зв'язується зі

специфічними рецепторами і стимулює формування кровоносних судин, їх ріст і проникність. Клінічні дослідження продемонстрували, що експресія тканинного VEGF корелює з несприятливим прогнозом і високою вірогідністю рецидивів. Рецептори VEGF, фактора росту фібробластів (FGF) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF) належать до тирозинкіназних рецепторів, що експресуються на поверхні ендотеліальних, стромальних і пухлинних клітин і відіграють важливу роль у пухлинному ангиогенезі [80-82] [110, 154, 155]. Завдяки вивченню цих факторів та їх рецепторів створено антиангіогенні агенти, які діють на функції VEGF, FGF і PDGF. Активує ініціюючі фактори сигнальних шляхів виживання (до яких належать фосфоліпіди, ліпідні кінази і фосфатази), і таким чином, збільшує життєздатність васкулярних ендотеліальних клітин. Потенційними мішенями радіаційної терапії, крім інгібіторів VEGF, також вважають ейкозаноїдні, сфінголіпідні і церамідні шляхи. Основним стимулом активації ангиогенезу за фізіологічних та патологічних умов є дефіцит кисню [156]. Загально відомо, що гіпоксія сприяє накопиченню HIF-факторів. Ці фактори, потрапляючи в ядро клітини, зв'язуються з відповідною HIF-ділянкою і змінюють транскрипцію багатьох генів, зокрема VEGF [153]. Роль генів VEGF полягає в контролі формування кровоносних судин в пухлині. Численні докази, отримані на доклінічних моделях, демонструють, що вплив на VEGF і його сигнальний шлях в комбінації з радіацією може значно підсилувати лікувальний ефект на пухлину [80-82, 110, 154, 155]. Цікаво, що інгібування VEGF не збільшує фракцію гіпоксичних клітин у пухлині [7,153], тоді як гіпоксичний фактор асоціюється з посиленням радіорезистентності і прогресуванням малігнізації в пухлинах [5,8,46,69]. Розроблено лікувальні концепції, за якими комбінація антиангіогенних агентів і радіотерапії може викликати тимчасову нормалізацію судинної системи пухлини і збільшення оксигенації [157].

Антитіла до VEGFрецепторів-2 здатні створювати такий період у часі, від якого залежить посилення радіаційно-індукованої пухлинної регресії [158]. З'ясовано, що ця тимчасова оксигенація в результаті радіотерапії створює,

головним чином, незрілі судини в пухлині і кисень-споживаючі клітини. До VEGF-інгібіторів належать антитіла до VEGF та антитіла до тирозинкіназних рецепторів VEGF. Ці інгібітори, за умов комбінації з радіацією, проявляли в доклінічних випробуваннях обнадійливу протипухлинну ефективність. Три агенти цієї групи: бевацизумаб, сорафеніб та сунітиніб вже використовуються в клінічній практиці. На експериментальних моделях показано, що значна кількість інгібіторів рецепторів VEGF виявилась потенційними радіосенсибілізаторами. Найбільш перспективними вважають моноклональні антитіла до VEGF і низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази, що блокують рецептори VEGF.

Саме тому багато інгібітори тирозин кіназ взяті на озброєння у боротьбі з онкологічними захворюваннями. Наступний препарат групи інгібіторів кіназ, який брав участь в клінічних дослідженнях серед хворих НФ - сорафеніб (торгова назва Nexavar) - це мультикіназний інгібітор кількох кіназ поверхні клітинної стінки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, and PDGFR- β) і декількох внутрішньоклітинних кіназ (Raf-кіназы) [159].

Вищезазначені кінази беруть участь в рості і проліферації пухлинних клітин і в ангиогенезі всієї пухлини. Рецептори факторів росту на поверхні клітинної стінки є ініціаторами, в першу чергу, зростання судин, а Raf-кінази - це складова Ras-сигнального шляху, відповідального за клітинний ріст і проліферацію. При транслокації між 9 і 22 хромосомами утворюється дефектна Філадельфійська хромосома, характерна для певних онкогематологічних захворювань. Результатом експресії одного з генів цієї хромосоми є мутантний білок BCR-Abl. BCR-Abl є тирозинкіназ і, запускаючи ряд сигнальних шляхів, що пригнічують апоптоз, що відіграє визначальну роль в канцерогенезі. BCR-Abl є тільки в пухлинних клітинах, тому, пригнічуючи цей дефектний фермент, іматиніб таргетно впливає на новоутворення. Крім інгібування BCR-Abl іматиніб впливає ще на ряд тирозинкіназ, зокрема на c-Kit, що особливо важливо для терапії НФ. С-Kit (CD117) - тирозинкіназний рецептор до фактору стовбурових клітин (SCF). У комплексі з лігандом c-Kit стає активним і запускає молекулярні сигнальні шляхи, спрямовані посилення виживання, розподіл і диференціювання клітин. Мутація

гена, що кодує цей фермент спостерігається в ряді онкологічних захворювань. Роль c-Kit в патогенезі розвитку нейрофібром при НФ1 зрозуміла не до кінця, тому що мутації гена не встановлені. Відомо лише, що активація c-Kit не пов'язана з підвищеною активністю Ras-сигнального шляху [160,161].

Як відомо, патологія Ras- сигнального шляху має найважливіше значення в патогенезі НФ і багатьох онкологічних захворювань. Лапатиніб (Lapatinib - торгова назва Tykerb) - інгібітор тирозинкінази HER2 (Human EGFR type 2) і EGFR. Пригнічення цих рецепторів веде до переривання сигналу від них, молекулярні каскади, значимі в онкогенезі, перериваються. Лапатиніб блокує HER2 / EGFR шляхом зв'язування місця прикріплення АТФ на цих протеїн кінази, запобігаючи подальшому фосфорилуванню і запуск каскадного механізму [162].

Для встановлення практичної ефективності лікування було проведено аналіз літератури клінічних досліджень препаратів для лікування пухлин у хворих НФ. Пошук літератури був проведений за допомогою електронних ресурсів таких як PubMed, Clinical Key, Medscape і ін. Результатом пошуку стало опис клінічних випробувань препаратів таргетної дії, зазначених вище, у хворих НФ з новоутвореннями різної локалізації. З проаналізованих статей 7 є клінічними випробуваннями (Clinical Trials) - 7 повнотекстових; 5 - описів клінічних спостережень (Case Report) - 3 повнотекстових джерела і 4 витримки; 2 - ретроспективні аналізи (Retrospective Analysis) - 1 повнотекстовий джерело і 1 витяг зі статті; 1 витяг з ретроспективного описи клінічних спостережень (Retrospective case review).

Іматиніб застосовувався в двох клінічних випробуваннях у хворих НФ1 з нейрофібромами і злоякісною пухлиною оболонки периферичних нервів (MPNST). Robertson et al. (2012) провели клінічне дослідження за участю 36 пацієнтів з греноподібними (плексиформними) нейрофібромами [163].

Застосування Бевацізумаба описано у 7 публікаціях, присвячених лікуванню пацієнтів із НФ 2 з однією або двобічними ВШ. Plotkin et al. (2012) в дослідженні у 31 пацієнта з НФ2 і ВШ в ретроспективному аналізі вказує, що в

57% спостережень відзначалося зниження обсягу пухлини і в 55% відмічено поліпшення слуху при середній тривалості лікування 14 місяців [164].

В іншому дослідженні Plotkin et al. (2009) у 10 пацієнтів з тим же діагнозом демонструє зниження пухлинного обсягу у 9 пацієнтів, 6 мали поліпшення при візуалізації пухлини, у 4 з них воно підтримувалося протягом від 11 до 16 місяців спостереження. Медианою максимального зниження було 26% редукції пухлини, семеро мали поліпшення слуху, зафіксовано всього 21 побічний ефект [165].

Eminowicz et al. (2011) наводять 2 клінічних випадку регресії ВШ після терапії бевацизумабом у пацієнтів НФ 2, в анамнезі яких є лікування за допомогою гамма-ножа [166]. Goutagny et al. призводить клінічний випадок лікування бевацизумабом хворого з ВШ і парієтальної менінгіомою. Результатом лікування стало зменшення в обсязі ВШ на 15%, а менінгіоми на 22% після 15 тижнів лікування [167].

Ерлотиніб застосовувався авторами кілької публікацій. Plotkin et al. (2010) проводив дослідження пацієнтів з ВШ. З 10 доступних пацієнтів 3 показали суттєве зменшення пухлини на 4 - 14%. При цьому пацієнти проходили обстеження щодо динаміки функції слуху, де було встановлено, що у трьох пацієнтів відзначено поліпшення слуху, інших трьох - стабілізацію слуху, двох - прогресуюче зниження слуху.

Сиролімус апробований на широкому переліку новоутворень, це і типові для НФІІ нейрональні пухлини: шваноми, епендимоми, менгіоми і т.п., пухлини, що демонструють секреторні функції [168-170].

У представлених джерелах, нажаль, не йдеться про радикальне хірургічне втручання через розміри пухлини, поширеність процесу і його особливості локалізації (зважаючи на пізню діагностику). З огляду на подібні патогенетичні механізми формування патологічних симптомів при факоматозах дослідниками (Oberg K., 2013) випробували сиролімус і при субепендимарній астроцитомі на тлі туберозного склерозу. Також, як і у пацієнтів з НФ ефективність препаратів sirolimus, everolimus, temsirolimus, and deforolimus оцінювалася як моно-та

комбінованої терапії у пацієнтів з туберозний склерозом [154]. Всі ці препарати теоретично повинні впливати на патогенез і пригнічувати ріст пухлини у хворих НФ [150, 171, 172], Але не можна достовірно судити про ефективність цієї терапії без проведення клінічних випробувань. Аналізуючи результати клінічних випробувань НФ препаратами таргетної терапії, слід визнати, що тієї кількості клінічних випробувань і досліджень, яке існують на сьогоднішній день, недостатньо для проведення статистичної обробки матеріалу і отримання чіткого висновку про ефективність таргетної терапії в цілому, на прикладі цих препаратів. Це неможливо через малу кількість і неоднорідності отриманого матеріалу.

У всіх дослідженнях з різним ступенем ефективності показаний позитивний результат таргетної терапії пацієнтів із ВШ на тлі НФ 2. Критеріями успіху лікування визнано зменшення обсягу пухлини і збереження функціонального слуху [173].

У метааналізі 982 спостережень ВШ Sughrue et al. (2010) виявили, що у пацієнтів з ростом пухлини менш або рівним 2,5 мм рівень збереження функціонального слуху вищий (75% проти 32%, $p < 0,0001$), незалежно від вихідного розміру пухлини [174]. За даними різних авторів темпи росту пухлин, варіюють від 0,3 до 4,8 мм на рік [175-177].

Таким чином, вибір тактики має враховувати при лікуванні ВШ об'єктивну оцінку якості життя із можливістю прогнозування динаміки перебігу хвороби, залежно від обраного методу лікування, що й потребує подальшого комплексного вивчення.

1.6 Оцінка якості життя пацієнтів з вестибулярною шваномою

Оцінка якості життя (ЯЖ) і персоналізація лікування є брендом сучасного етапу лікування ВШ. Кожен з варіантів лікування пацієнтів має ряд недоліків та переваг. Вибір тактики ведення пацієнта залежить від розмірів пухлини, характеру росту ВШ, наявності НФ-II типу та супутніх факторів (вік, супутня патологія та інше). На теперішній час не існує уніфікованого варіанту ведення

хворих з подібною патологією, однак за виявлення пухлини на ранніх етапах виникає можливість обрати лікувальну програму, що максимально дозволила б зберегти функціонування черепних нервів ділянки мосто-мозочкового кута і, як наслідок, ЯЖ пацієнтів. Збереження гідної якості життя має бути одним з основних критеріїв вибору оптимальної тактики подальшого ведення хворого.

На сьогоднішній день існує велике різноманіття шкал оцінки ЯЖ пацієнта з діагностовано ВШ. Найчастіше використовували 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) [66-68]. Ця анкета містить 36 запитань, згрупованих у 8 шкал (доменів): фізичне функціонування, рольова діяльність (фізична роль), тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Що вище значення показника (від 0 до 100), то кращою є оцінка за обраною шкалою. Отримані оцінки розподіляють, формуючи дві складові, щодо характеристики стану психологічного і фізичного здоров'я.

В останнє десятиріччя розроблена найбільш специфічна анкета для дослідження ЯЖ пацієнтів з ВШ – The Penn Acoustic Neuroma Quality-of-Life Scale (PANQOL) [178-182]. Ця шкала – анкета включає 26 запитань, розділених на 7 доменів (категорій): баланс – 6 запитань, слух – 4, тривожність – 4, енергія – 6, біль – 1, обличчя – 3, загальне здоров'я – 2. Кожну відповідь оцінюють від 1 до 5 балів, а загальні результати – від 0 (мінімальний) до 100 (максимальний). Результати досліджень підтвердили статистичну значущість PANQOL усіма зазначеними мовами для оцінки ЯЖ пацієнтів з ВШ.

Окрім зазначених анкет, використовували інші, але вони не знайшли широкого застосування у пацієнтів з ВШ: European Organisation for Research into the Treatment of Cancer, Short Form- [183], EQ-5D [184], 10-item Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-10) [64].

Для оцінки результатів лікування ВШ, широке застосування отримав опитувальник – Glasgow Benefit Inventory (GBI) [185-187]. Містить 18 запитань, 12 з яких стосуються загальної оцінки ЯЖ, 3 – соціального функціонування, ще 3 – фізичного функціонування. На кожне запитання є 5 варіантів відповідей. Відповідь 5 означає найкращий результат, відповідь 1 – найгірший, відповідь 3

– без зміни стану. Загальні результати оцінюють від - 100 до +100 (-100 – значне погіршення функціонального статусу, +100 – максимальне поліпшення, 0 – відсутність змін у стані здоров'я).

Для оцінки віддалених результатів хірургічного лікування і ЯЖ використовують різні методики: 1) Згідно з двома шкалами (соціальної і фізичної) і інтегральним показником FDI, (індекс інвалідізації особи), 2) адаптованому для пацієнтів із ВШ опитувальнику Quality Of Life (QOL) ([188], в якому враховується вплив операції на життя і емоційний стан пацієнта після операції, 3) клініко-анамнестичне дослідження із врахуванням факторів проведення променевої терапії або радіохірургії, реінервації лицевого нерва, ускладнення у віддалені терміни [1].

Окремим напрямком досліджень, якому багато уваги приділяють вітчизняні нейрохірурги – науковці є оцінка ЯЖ у пацієнтів із спорадичними ВШ. Сірко А.Г. (2019) в ґрунтовному масштабному огляді літератури представлено відповідні анкети і шкали. Систематизовано результати авторитетних і високоцитованих досліджень з цього питання. Згідно з результатами більшості досліджень ЯЖ у пацієнтів з ВШ, пухлини малого розміру (<15 мм) підлягають динамічному спостереженню, особливо у разі суб'єктивного задовільного функціонального стану пацієнта. У процедурі вибору методу лікування ВШ необхідна активна участь пацієнта і його родичів. Будь-яке рішення слід приймати, намагаючись знайти баланс між можливими ускладненнями і природним перебігом пухлини.

При розгляді мікрохірургічного видалення або радіохірургічного лікування ВШ обов'язково слід поінформувати про ризик появи нового і наростання існуючого неврологічного дефіциту зі зниженням ЯЖ, а також про прогностичні чинники, які на це впливають [68]. Таким чином проблема вибору тактики лікування на основі прогнозування ЯЖ залежно від обраного методу лікування потребує подальшого вивчення.

1.7. Аналітичний підсумок

У розвинених країнах команди нейрохірургів, отоларингологів, радіологів завдяки досягненням сучасних методів діагностики й мікрохірургічної та ендоскопічної техніки, забезпечують своєчасний і індивідуалізований підхід лікування пацієнтів із ВШ. При цьому вдається вчасно діагностувати і видалити пухлину (обґрунтованому обсязі), або обговорити інші способи її лікування, уникнути ускладнень і забезпечити високу ЯЖ пацієнтів. Актуальним є підхід із розробкою дольової участі фахівців різних спеціальностей, зважаючи на входження України до Євросони та впровадження принципів страхової медицини. У зв'язку з реформуванням системи охорони здоров'я і впровадженням страхової медицини не виключено, що страхові компанії, керуючись існуючими стандартами, юридичними і економічними складовими, будуть відмовляти в оплаті діагностичних процедур за відсутності чітко обґрунтованих показів до їх проведення.

Однак на сьогоднішній день в Україні не існує чітких стандартів щодо принципів і схем діагностики на доопераційному етапі, критерії обрання способу і методу лікування ВШ, оптимальної морфологічної верифікації та наступної реабілітації таких пацієнтів. Немає чітких рекомендацій щодо якості та ефективності тих чи інших способів запобігання ускладнень при ВШ. Відсутні практичні рекомендації для лікарів отоларингологів, нейрохірургів, радіологів, невропатологів, онкологів.

Саме тому, є актуальним питання стандартизації діагностичних критеріїв та подальшого обстеження пацієнтів з ВШ, що дозволить своєчасно діагностувати новоутворення на ранніх етапах.

Серед неврологічних і отологічних порушень ВШ займає особливе місце в зв'язку повільним прогресуванням захворювання, пізнім зверненням пацієнтів за медичною допомогою, що несприятливо впливає на вибір методу і ефективність лікування, часто не дозволяє повністю відновити працездатність пацієнтів, а інколи, запобігти фатальним ускладненням і зберегти гідну якість

життя після операції. Специфіка захворювання полягає в тому, що доброякісна експенсивно ростуча пухлина при прогресуванні впливає (компримує й дислокує) життєво важливі структури головного мозку.

Найбільш поширеним і радикальним методом лікування ВШ визнано хірургічне лікування. В Україні значна кількість спостережень ВШ великих і гігантських розмірів, у 78% пацієнтів вперше виявлені на стадії T4b за Ганноверсткою класифікацією, отже, на пізніх стадіях захворювання [11] в структурі інтракраніальних новоутворень зумовлюють високу кількість ускладнень, рецидивів та неефективність лікування, навіть із мікрохірургічною технікою. Як альтернативні – променевиї вплив, з цілою низкою специфічних методик. На жаль, кожен метод лікування ВШ на певному етапі стадії хвороби окремо та в комбінації не завжди дозволяє забезпечити локальний контроль росту пухлини і запобігти прогресуванню клінічних проявів, а отже сучасні підходи до лікування пацієнтів із ВШ вимагають конструктивної співпраці лікарів багатьох спеціальностей: нейрохірурга, отоларинголога, онколога, офтальмолога, радіолога, невропатолога. Оптимізація вибору раціональної тактики лікування хворих з ВШ можлива лише за умови удосконалення ранньої діагностики на основі комплексного мультидисциплінарного підходу.

Таким чином, актуальність дисертаційного дослідження зумовлена необхідністю пошуку нових шляхів вирішення задачі ранньої діагностики ВШ з точки зору інтегрального підходу, який акцентовано на збереженні якості життя пацієнтів, і полягає у визначенні закономірностей клінічних проявів і діагностичних інструментальних можливостей та визначення таймінгу і послідовності їх проведення. Важливою є об'єктивізація певного профілю клінічних симптомів, з огляду на міжсистемні зв'язки та розробка індикаторів прогностичної оцінки індивідуальних ознак перебігу хвороби.

У високорозвинених країнах головним акцентом курації пацієнтів із ВШ визнано забезпечення високої якості життя. Проте, незважаючи на певне покращення ситуації виявлення ВШ нейровізуалізуючими методами в Україні частота їх «запущених» форм досить суттєва, і становить 78% спостережень

вперше виявлених пухлин на стадії T4b [4].

Крім того, імовірними причинами діагностичних помилок на ранньому етапі розвитку ВШ є наступні обставини: недооцінка характеру скарг та даних анамнезу пацієнта; хибна трактовка патологічного стану ЛОР-органів (запалення, вікові та фонові судинні зміни), і внаслідок цього тривале симптоматичне, а не етіопатогенетичне лікування; необґрунтована відмова від інструментальних досліджень на другому рівні надання медичної допомоги; затягування спостереження і лікування у непрофільного фахівця (сімейного лікаря, невропатолога, вертебролога тощо); хибна трактовка результатів інструментальних, особливо інтраскопічних (КТ, МРТ без контрастування) досліджень; недостатні комунікації фахівців між собою щодо персоніфікації лікування (мультидисциплінарність) з недооцінкою або гіпердіагностикою даних інструментального обстеження. Крім того, не можна не підкреслити низьке самоусвідомлення й відповідальність пацієнтів за своє здоров'я, відсутність системи профілактичних оглядів «вузьких» фахівців із єдиною інформаційною медичною базою та комунікаційну неузгодженість щодо інтегральної оцінки медичних даних певного випадку.

Таким чином, на підставі проведеного нами аналізу літератури про стан питання діагностики та лікування ВШ можна зробити висновок, що з огляду на поліморфність і різноманітність скарг і симптомів та суперечливість думок про їх вплив перебіг захворювання і ЯЖ пацієнтів, дана проблема вимагає подальшого вивчення, що і стало метою даного дисертаційного дослідження.

- Федірко ВО, Чувашова ОЮ, Лісяний ОМ, Грязов АБ, Гудков ВВ, Оніщенко ПМ, Набойченко АГ, Скобська ОЄ, Земскова ОВ, Никифорова АМ, **Малишева ОЮ**, Борисенко ОМ, Педаченко ЮЄ, Кметюк ЯВ, Сілаєва ОС, Цибрій НЮ, Новіков РР, Бурик ВМ. Епідеміологічні аспекти вестибулярних шваном - стан проблеми в Україні. Власний досвід хірургічного і радіохірургічного лікування. Ukr Neurosurg J. 2020;26(1):38-47. <https://doi.10.25305/unj.189530>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика спостережень

Дисертаційне дослідження ґрунтується на аналізі результатів діагностики та лікування пацієнтів із ВШ, які знаходились у відділенні субтенторіальної нейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2010 по 2019 рр. Глибина пошуку – 9 років, дослідження – ретропроспективне когортне. На етапі проспективного дослідження проаналізовано 522 спостережень за кодом D 33.3 відповідно до Міжнародної класифікації хвороб - 10 перегляду (ВООЗ, 2007), 9560/0 (G II).

Критерії включення (рандомізації) в дослідження:

- Наявність у хворого однобічної первинної (спорадичної) ВШ;
- У жодному з спостережень попередньо не виконувалась операція або променеве лікування;
- Наявність МРТ з головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням до операції;
- Патогістологічна верифікація діагнозу ВШ;
- Функціональний стан хворого не менше 70% за шкалою (індекс) Карновського;
- Вік пацієнтів старше 19 років;
- Добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були наступні фактори:

- Пацієнти з нейрофіброматозом II типу;
- Відсутність даних МРТ головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням;
- Відсутність гістологічної верифікації;

- Функціональний стан хворого менше 70% за шкалою (індекс) Карновського;
- Вік менше 19 років.

За результатами рандомізації з 522 спостережень відібрано 87 пацієнтів із первинною (спорадичною) ВШ солідної будови, що і склали основну групу дослідження.

Діагноз встановлений на підставі аналізу скарг, клінічної симптоматики, результатів інструментальних методів дослідження, у всіх спостереженнях верифіковано даними нейровізуалізуючих методів та гістологічними дослідженнями.

Співвідношення чоловіків та жінок основної клінічної групи склало 1:2,5. Серед пацієнтів основної клінічної групи було 25 чоловіків і 62 жінки. Серед хворих із ВШ понад ніж в два рази переважали жінки, співвідношення чоловіків та жінок основної групи склало 1: 2,5. ($U=509,6$; $Z = -0,51$; $p=0,6$).

Вік пацієнтів основної клінічної групи варіював від 22 до 75 років і склав 51 [41; 57] рік; чоловіки - 52 [39; 57] роки, жінки - 50 [42; 57] років); відмінності між середнім віком чоловіків та жінок статистично незначущі (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$). Розподіл спостережень за віком наведено в таблиці (табл. 2.1)

Таблиця 2.1

Розподіл спостережень за статтю і віком (основна клінічна група)

Вік, років	Стать				Всього	
	Чоловіки		Жінки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18 – 30	1	1,1	8	9,2	9	10,3
31 – 40	6	6,9	6	6,9	12	13,8
41 – 50	3	3,4	18	20,7	21	24,1
51 – 60	11	12,6	17	19,5	28	32,2
61 – 70	3	3,4	11	12,6	14	16,1
70 та більше	1	1,1	2	2,3	3	3,4
<i>Всього</i>	25	28,7	62	71,3	87	100

Для отримання репрезентативних даних, зважаючи на неспецифічну кохлеовестибулярну симптоматику при різних видах патології ЦНС сформовано групу порівняння. В цю групу 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 – бацилярного басейну (ВББ) – 21 (48,8%) і випадок (2,3%) шваномою язикоглоткового нерву. Всі 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.

Вік осіб групи порівняння варіював від 18 до 70 років і склав 34 [27; 39] роки; чоловіки - 39 [32; 57] років, жінки -32 [25; 37] роки; значення середнього віку чоловіків та жінок в групі порівняння статистично відрізнялися (Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$). В групі порівняння переважали чоловіки; співвідношення чоловіків та жінок склало 2:1.

Таблиця 2.2

Розподіл спостережень за статтю і віком (група порівняння)

Вік, років	Стать				Всього	
	Чоловіки		Жінки		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
18 – 30	12	27,9	3	7	15	34,9
31 – 40	15	34,9	4	9,3	19	44,2
41 – 50	1	2,3	2	4,7	3	7
51 – 60	0	0	3	7	3	7
61 – 70	1	2,3	2	4,7	3	7
70 та більше	0	0	0	0	0	0
<i>Всього</i>	29	67,4	14	32,6	43	100

Таким чином аналіз віку пацієнтів основної групи чітко демонструє соціально значущість проблеми: переважання жінок (в 2,5 рази) працездатного віку.

ВШ 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 ($p = 0,4$). (Рис.2.1)

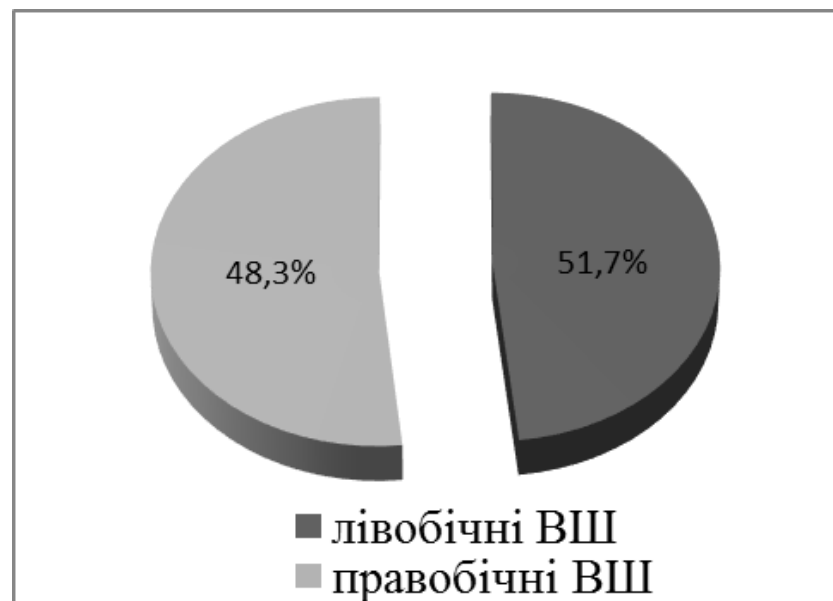


Рис. 2.1. Розподіл спостережень за стороною ураження

Одним із критеріїв рандомізації була оцінка за шкалою (індексом) Карновського, як найбільш поширеної та універсальної шкали. У дослідження включені лише ті пацієнти, у яких за шкалою індекс Карновського у передопераційному періоді був більше 70%. Цей показник відображає функціональності і загальносоматичний статус пацієнта й визначається за спеціальною шкалою (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Шкала оцінки загального стану пацієнта Карновського

Нормальна фізична активність. Хворий не потребує спеціального догляду	Стан нормальний, скарг немає Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	100 90
Більше 50% денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	Нормальна активність із зусиллям Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	80 70
Потребує перебування в ліжку більше 50% денного часу	Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60
Хворий не може себе обслуговувати самостійно, прикутий до ліжка	Потребує значної допомоги та медичного обслуговування Інвалід, потребує спеціальної допомоги, у тому числі медичної	50 40
	Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30
	Тяжкий пацієнт. Необхідно активне лікування та госпіталізація	20
	Смерть	0

За шкалою (індекс) Карновського клінічний масив розподілився наступним чином, у 73 (83,9%) пацієнтів за шкалою Карновського індекс коливався в межах у 100 – 80%, отже переважна більшість пацієнтів мали звичайну фізичну активність і не потребували спеціального догляду. У 14 (16,1%) хворих він був дещо нижчим і коливався від 80 до 70 %, такі пацієнти понад половини денного часу проводили не в ліжку, проте потребували відпочинку (Рис.2.2).

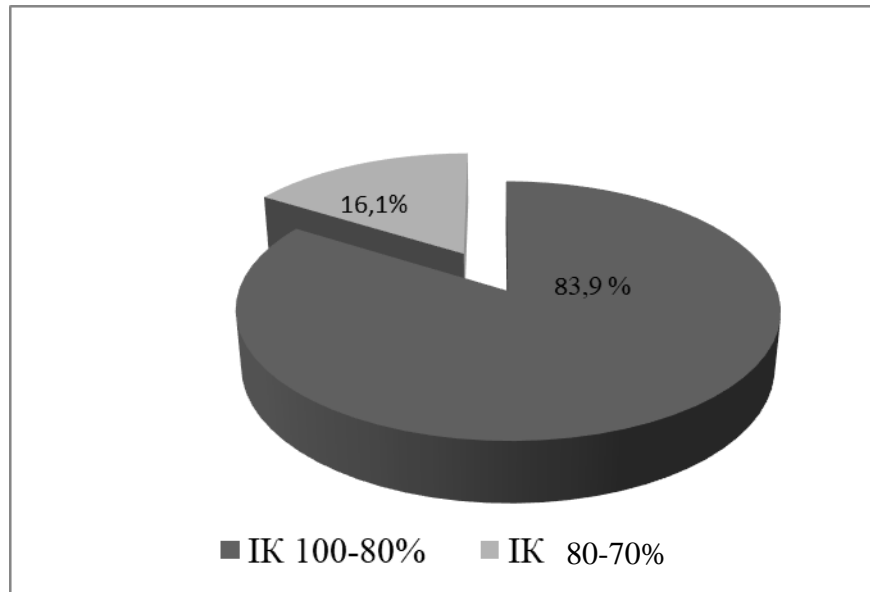


Рис. 2.2. Розподіл спостережень за шкалою (індексом) Карновського

Таким чином, в дану роботу не ввійшли пацієнти з плегією, глибокими парезами або психічними порушеннями. Іншими критеріями виключення була важка соматична недостатність.

2.2 Характеристика клінічних і інструментальних методів обстеження

Клініко-неврологічний метод включав клінічне інтерв'ю – детальний збір анамнезу (із ретельним з'ясуванням скарг, тривалості, виразності і частоти, послідовності їх виникнення, звернення за медичною допомогою та її обсяги) та традиційний неврологічний огляд. Клінічне інтерв'ю проводилося за єдиним планом відповідно до спеціально розробленої схемою формалізованого обстеження пацієнтів. У карті методом ранжирування відбивалися загальні відомості про хворого (стать, вік, та інше); анамнестичні дані (темپ розвитку симптомів, тривалість існування пухлини, кількість і характер порушень – клінічних симптомів, наявність новоутворень інших органів, раніш перенесеної черепно-мозкові травми); скарги на момент огляду; неврологічний статус, що включав в себе як загально мозкову так і вогнищну симптоматику.

Оцінка неврологічного статусу включала в себе збір скарг пацієнта, детального анамнезу захворювання у хворого із даними про хвороби родичів), ступінь виразності загально мозкової й вогнищевої симптоматики: координаційних, рухових і чутливих порушень. Особлива увага приділялася оцінці наявності і виразності внутрішньочерепної гіпертензії, дисфункції черепних нервів ділянки мосто-мозочкового кута і каудальної групи, ознак дислокації і іритации стовбура головного мозку.

Додатковий акцент зробили на удосконаленому варіанті клініко-інструментальному комплексі обстеження при ВШ із отоневрологічною складовою, який нами удосконалений і впроваджений в практику установи. Він включає: стандартний отоларингологічний огляд, отоневрологічне обстеження, після яких застосовували інструментальні діагностичні методи.

Обстеження проводилось при госпіталізації та у динаміці і включало наступні етапи: оцінка скарг хворого при госпіталізації: характер і виразність головного болю, наявність нудоти, блювання, суб'єктивного шуму у вухах, в голові, порушення слуху, виразність запаморочення, статокоординаторні порушення, порушення зміни мови (дизартрія, моторні, сенсорні, афатичні розлади) і ковтання, порушення чутливості шкіри обличчя та слизових оболонок, наявність спонтанного ністагму та окорухових порушень.

Аналіз анамнезу життя та захворювання: відомості про наявність у попередні роки порушення слуху, епізодів запаморочення, гострих або хронічних запальних захворювань ЛОР-органів або робота в умовах підвищеного виробничого шуму, наявність супутніх захворювань, зокрема, порушення обміну речовин, цереброваскулярних захворювань та вертеброгенної патології. Зверталась увага на час та послідовність виникнення скарг.

На нашу думку, такі показники обумовлені соціально-економічними факторами, а також низькою настороженістю лікарів первинної ланки надання медичної допомоги з приводу ВШ.

Стандартний отоларингологічний огляд (передня та задня риноскопія, отоскопія, фарингоскопія). Під час первинного огляду особливу увагу звертали

на порушення слуху, вестибулярні розлади, неврологічний дефіцит, спричинений ураженням черепних нервів. Суб'єктивні вестибулярно-сенсорні розлади (запаморочення, розлад рівноваги, нудота і блювота, пов'язані з запамороченням) оцінюють відповідно до Міжнародної класифікації функціональних порушень. Дослідження вестибулосоматичних спонтанних реакцій (спонтанний ністагм, розлади рівноваги та координації). Також проводився нейроофтальмологічний огляд всіх пацієнтів.

Обстеження включало традиційний отоларингологічний і неврологічний огляд, а також збір загальних відомостей про хворого (стать, вік, та інше); анамнестичні дані (наявність новоутворень інших органів, черепно-мозкові травми, запальні та травматичні захворювання ЛОР-органів, темп розвитку симптомів, тривалість існування симптомів); скарги на момент огляду; неврологічний статус, що включав в себе як загально мозкову так і детальну оцінку вогнищевої симптоматики.

Оцінка стану черепних нервів: дослідження функції V нерва включало перевірку корнеальних рефлексів, чутливості в зоні іннервації I, II, III гілок слизової оболонки носа в ділянці носової перетинки і носових раковин. Звертали особливу увагу не стільки на зміни (гіпестезія, гіперестезія, анестезія, парестезія), скільки на асиметрію корнеальних рефлексів і тактильної чутливості. Важливе значення має і функція рухової порції V нерва – тонус жувальних м'язів. Дослідження смакової чутливості дає можливість оцінити функціональний зв'язок V, VII і XII нервів. Збереження смакової чутливості у пацієнтів досліджували за надпороговим хімічним методом Бернштейна. При цьому на передньобічні поверхні правої і лівої половин язика, потім на задню третину наносили розчин цукру (5%, 10%, 20%) і солі (2%, 5%, 4%, 10%). Порушення смаку – дисгеузію – виявляли у хворих як кількісними змінами: одно- і двобічне зниження (гіпогеузія, гіпергеузія, агеузія), так і якісними: порушення пізнавання, диференціація смаку (парагеузія, псевдогеузія, фантогеузія, агногеузія). За локалізацією виділяли центральні, епітеліальні, невральні та змішані ураження.

Дослідження функцій VII нерва розпочинали з огляду, у спокої оцінювали симетричність і тонус м'язів обличчя, наявність асиметрії, гіпотонії, гіпотрофії. Далі симетричність, тонус, ознаки рухових розладів оцінювали за слабого та максимального довільного зусилля під час виконання тестів: наморщування лоба, заплющування очей, оголення зубів, зморщування підборіддя. Звертали увагу на наявність порушень під час виконання функціональних тестів: заплющування очей 5 – 6 разів у швидкому темпі; почергове заплющування очей; за одночасного заплющення очей – симптом повік; при спробі заплющити око – очне яблуко відхиляється вгору; при надуванні щоки – повітря не утримується, виходить через кут рота; при напружуванні м'язів шиї під час пальпації виявляють недостатнє напруження на боці ураження тощо. Перевіряли надбрівний, кон'юнктивальний та рогівковий рефлекси. Тяжкість ураження ЛН оцінювали за 6-ступеневою шкалою Хауса-Бракмана (House-Brackmann (1985)), основні параметри оцінки наведені в табл. 2.4.

Дослідження слухового аналізатора розпочинали з орієнтовної перевірки сприйняття «живої мови», що дає можливість оцінити не тільки відстань сприйняття шепітної та розмовної мови, й стан «соціального» слуху, здатність чути і розуміти обернену мову, наявність сенсорних розладів слуху.

Дослідження функції слуху із застосуванням камертонів загальноприйнятою методикою включало проведення тестів Швабаха, Бінга, Федериче, Ринне, Вебера, необхідних для диференційної діагностики порушення звукопровідної і звукосприймальної систем. Під час дослідження застосовували камертони: С 128 та С₄ 2048.

Оцінка стану язико-глоткового нерва (IX пари) включала характеристику рухових розладів (дисфагія, відхиленням язика в бік ураження різного ступеня виразності) та характеристика чутливих розладів - гіперестезії, гіпестезії на відповідній стороні.

Шкала Хауса-Бракмана клінічної оцінки функції лицевого нерва

Ступінь	Збереження функції нерва	Клінічні ознаки
I	100 (норма)	Нормальна функція усіх лицевих м'язів
II	99 – 75 (незначна дисфункція)	Легка слабкість, помітна лише під час ретельного огляду. У спокою симетричність і тонус збережені; можливе зморщування лоба; заплющення очей нормальне за слабого та максимального зусилля; під час ретельного огляду виявляють: дуже слабкі синкінезії (вторинний дефект); відсутність контрактури чи геміфаціальний спазм
III	75 – 50 (помірно виражена дисфункція)	Обов'язково виявляють слабкість та виражену асиметрію. У спокою симетрія і тонус нормальні; лоб не наморщується; навіть за максимального зусилля неможливе повне заплющення ока; є синкінезії, численні скорочення чи геміфаціальний спазм
IV	50 – 25 (виражене порушення функції)	Обов'язково виявляють слабкість та виражену асиметрію. Тяжкість ураження рухової функції значно більша, ніж за III ступеня
V	25 – 0 (тяжка дисфункція)	Лише дещо помітні рухи; у спокою можлива асиметрія з опущенням кута рота, зменшенням чи відсутністю назо-лабіальної складки; лоб не наморщується; око не прикривається, лише слабкий рух губи за максимального зусилля, слабкий рух кута рота; синкінезії, контрактура та геміфаціальний спазм, як правило, відсутні
VI	0 (тотальний параліч)	Значна асиметрія; відсутній тонус; немає рухів; немає синкінезій, контрактури чи геміфаціального спазму

Під час дослідження функції блукаючого нерва у пацієнта оцінювали тембр і зміни голосу (дисфонія, афонія, гнусавість), рухливість дужок м'якого піднебіння при вимові голосних звуків. Зазначені зміни, а також ознаки дисфагії, похлинання, свідчать про ураження X нерва.

Порушення іннервації XII нерва оцінювали за ознаками відсутності/ наявності атрофії і фібриляцій м'язів язика. Звертали увагу і на стан м'язів поясу верхніх кінцівок у хворих.

Нейроофтальмологічне обстеження включало дослідження очного дна, окорохової, зіничної іннервації, корнеальних і кон'юнктивальних рефлексів. Досліджували ступінь ураження зорового шляху на різних рівнях, стан очного дна, орбітальних структур. Наявність і вираженість ангіопатії сітківки (звуження артерій, розширення, звивистість та повнокрів'я вен), що знаходиться в прямій залежності від розмірів внутрішньочерепного процесу та рівня внутрішньочерепного тиску.

IV етап – інструментальне дослідження: Оцінка функції слухового аналізатора: акуметрію, тональну порогову та мовну аудіометрію, реєстрацію коротколатентних слухових викликаних потенціалів.

Тональну порогову аудіометрію проводили в звукозаглушеній та звукоізолюваній камері за допомогою серійного аудіометра МА-31 ("PRACITRONIC", Німеччина), який був відкалібрований відповідно до рекомендацій Міжнародної організації по стандартизації ISO-64. Дослідження виконували з дотриманням встановлених стандартів. Частота, що задається, становила 125 – 10000 Гц – для повітря і 125 – 8000 Гц – для кісткової провідності. При асиметрії слуху для виключення переслуховування маскували протилежне вухо вузькосмуговим шумом інтенсивністю 60 дБ.

Надпорогова тональна аудіометрія включала визначення диференціального порогу сприйняття сили звуку (тест Люшера). Надпороговий тест Люшера проводили в діапазоні частот розмовної мови на рівні 20 дБ до надпорогового тону. Диференціальні пороги сили звуку вимірювались по

методиці Luscher (1951) при рівні звукового тиску базового акустичного стимулу 20 дБ над порогом слуху пацієнта на частотах 500 і 2000 Гц.

Для аналізу функціональної оцінки слуху застосовували шкалу Гарднера-Робертсона (Gardner-Robertson) (ШГР) [H. Silverstein, A. McDaniel, H. Norrell, 1986] (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Шкала Гарднера-Робертсона (оцінка функціонального слуху)

Клас I	Збережений слух: тональна, чиста аудіограма (dB): 0–30, розбірливість мови 70–100%
Клас II	Соціально «корисний» слух (достатній): тональна аудіограма (dB): 31–50, розбірливість мови 50–69%
Клас III	Соціально «некорисний» слух: тональна аудіограма (dB): 51–90, розбірливість мови 5–49%
Клас IV	Важка втрата слуху: тональна аудіограма (dB): 91-макс., Розбірливість мови 1–4%
Клас V	Відсутність слуху, тональна аудіограма не тестується, розбірливість мови 0%

Пацієнти з I та II класом зниження слуху за шкалою Гарднера-Робертсона (ШГР) мали функціональний або прийнятний слух. На практиці це означає здатність певною мірою пристосовуватися компенсуючи і користуючись вухом на стороні ураження ізольовано від вуха з нормальним слухом найчастіше у побуті – спілкування телефоном.

КСВП реєстрували за допомогою комп'ютерного електроміографа «НЕЙРО-МВП-4» («Нейрософт», РФ). Обстеження було виконано 12 хворим у зв'язку з чим статистичний аналіз значущості результатів не виконувався. Дослідження проводили в екранованій звукоізольованій камері у фіксованому положенні пацієнта напівлежачи. Чашкові електроди розташовували відповідно до Norm IES 10/20 (International Electrode System): на верхівці тім'я – активний,

на іпсілатеральному і контрлатеральному соскоподібних відростках – референтні, на чолі або плечі – заземлюючий. Для зменшення електричного опору між електродами і шкірою використовували контактну пасту. Контролювали якість встановлення електродів шляхом вимірювання міжелектродного імпедансу, який мав не перевищувати 10 кОм.

Як звукові стимули використовували широкосмугові клацання розрядки, що подаються на кожне вухо за допомогою навушників. Під час моноауральної стимуляції отримувані дані однозначні, їх легко інтерпретувати, ніж за бінауральної. Використовували прямокутні імпульси негативної полярності тривалістю 100 мс, з частотою 10 Гц, які вважають оптимальними для вивчення відповідей без спотворень. Інтенсивність клацань 90 дБ щодо рівня звукового тиску. Маскування проводили контрлатерально (на нестимульоване вухо) шляхом подавання шуму інтенсивністю 60 дБ щодо рівня звукового тиску, щоб максимально усунути наведення в іпсілатеральному вусі внаслідок кісткового проведення.

Електричні сигнали поступали на вхід підсилювача з коефіцієнтом посилення 8×10 , смугою пропускання 100 – 3000 Гц, кількість усереднювань 2000. Тривалість епохи аналізу 10 мс по двох каналах. Дослідження кожного вуха проводили не менше двох разів.

Аналіз кривих виконувався із застосуванням програми побудови моделі, запропонованої фірмою виробником. Під час аналізу отриманих кривих брали до уваги часові показники КСВП: латентність піків I, III, V та міжпікових інтервалів (МПІ) I – III, III – V і I – V.

Суб'єктивну оцінку спонтанних патологічних вестибулярних порушень та їх вплив на якість життя хворих проводили шляхом анкетування за опитувальниками Dizziness Handicap Inventory (DHI) та International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF (WHO, 2001). Опитувальник DHI розроблений і широко застосовується для об'єктивізації запаморочення в різних клінічних дослідженнях. Використання DHI дозволяє оцінювати стан рівноваги з урахуванням трьох складових: функціональної (в

якій мірі вестибулярні порушення обмежують активність пацієнта), емоційної (в якій мірі порушується емоційний стан пацієнта) і фізикальної (в якій мірі рухи голови і тіла впливають на запаморочення).

Опитувальник DHI включає 25 питань з трьома варіантами відповідей на кожен («Так», «Ні», «Іноді»). Відповідь на питання «Так» оцінюється в 4 бали, «Іноді» - в 2 бали, «Ні» - в 0 балів. Таким чином, сумарний бал за DHI може становити від 0 (немає запаморочення) до 100 (дуже виражене запаморочення). При сумарному балі від 1 до 30 говорять про легке запаморочення, від 31 до 60 - про помірне запаморочення, більше 60 - про виражене запаморочення. В цілому, ця шкала дозволяє кількісно оцінити вплив вестибулярних порушень на фізичний і емоційний стан пацієнта, що особливо важливо при динамічному контролі. Про значне зниження вираженості суб'єктивного сприйняття запаморочення говорили у тих випадках, коли різниця між сумами балів при вихідному та повторному тестуванні становила ≥ 10 .

Для оцінки суб'єктивних вестибулярних порушень – запаморочення, порушення функції рівноваги, нудоти, блювання, пов'язаних з запамороченням, застосовували Міжнародну класифікацію функціональних порушень — ICF (ВНО, 2001) [39]. Використовували 5-бальну шкалу: 1 бал – немає порушень, 2 бали – легкі порушення, 3 бали – помірно виражені порушення, 4 бали – виражені порушення і 5 балів – абсолютні порушення.

Дослідження вестибулосоматичних спонтанних реакцій включало: визначення наявності і характеру спонтанного ністагму. Під час дослідження ністагму звертали увагу на позиційні зміни напрямку, амплітуди і характеру спонтанного ністагму при зміні положення тулуба і голови пацієнта. Позиційний ністагм реєстрували при нахилі голови до правого і лівого плеча, на правому і лівому боці у положенні лежачи на спині з опущеною головою з одночасним поворотом праворуч і ліворуч.

Для об'єктивної оцінки функції рівноваги, стану координації рухів використовували комп'ютерний стабілоаналізатор (КС) з біологічним зворотним зв'язком «Стабілоаналізатор-01-2» («Ритм», РФ).

Основними критеріями відбору хворих для проведення КС були: відсутність виражених розладів вищих психічних (кіркових) функцій, стан функції зору не впливав на статику хворого, здатність самостійно пересуватися в межах приміщення, самостійно (без опори) підтримувати вертикальну позу, зберігати рівновагу протягом не менше 2 хв, відсутність нейром'язових або ортопедичних порушень, всі хворі біли з одноманітними антропометричними показниками (зріст, вага).

Метод комп'ютерної стабілографії (КС) забезпечує можливість точного кількісного, просторового і часового аналізу функції рівноваги з повною комп'ютерною обробкою зафіксованих результатів. Тривалість реєстрації функціональних проб 20 с, з попередньою затримкою 10 с, перерва між дослідженнями 40 – 60 с. Пацієнт під час перерви зберігає стійку позу без зміни позиції стоп. Нами застосовано традиційний підхід установки положення стоп пацієнта на платформі: пацієнт встановлює стопи в положенні п'яти разом, носки нарізно. Програмне забезпечення стабілографічного комплексу містить стандартні діагностичні тести. Для вирішення поставлених нами завдань використовували функціональний тест Ромберга, що включає дві проби з відкритими та закритими очима і динамічний тест «Мішень» Кожний стабілометричний тест складався з підготовчого етапу з центруванням, масштабуванням і власне експериментів.

Проводився аналіз наступних класичних параметрів статокінезіграми: довжина коливань загального центру тиску (ЗЦТ) за напрямком LX (мм), фронтальним; LY (мм) сагітальним; площа статокінезіграми – S (мм²), середня швидкість переміщення ЗЦТ – V (мм/с), довжина шляху за одиницю площі LFS (1/мм). Також р=оцінювалась функція розподілення довжини векторів лінійної швидкості.

СКТ виконували з застосуванням томографа серії “Light Speed” (“GE”, США), товщина зрізу 1,25 мм, крок 2,5 мм з подальшою реконструкцією з товщини зрізу 0,625 мм. При виявленні патологічних вогнищ об'ємне утворення, дислокаційні зміни описували їх вид, топографію, кількість,

рентгенологічну щільність (величину коефіцієнта абсорбції), оцінювали наявність і ступінь виразності оклюзії і дисфункції ліквороциркуляції, ступінь компресії і ротації стовбурових відділів головного мозку, зміни і стан черепних нервів і судин.

МРТ головного мозку за стандартним протоколом дослідження головного мозку включав зрізи у T1WI та T2WI, проведено на етапі обстеження до виконання хірургічного втручання з приводу пухлини ММК, і в процесі спостереження за пацієнтом. МРТ дослідження з отриманням T1-ВІ (до і після внутрішньовенного введення контрасту) і T2 ВІ в імпульсній послідовності (ІП) SE і FSE, IP FLAIR, проводилося на магнітно-резонансному томографі «Siemens» (США) з надпровідним магнітом напруженістю магнітного поля 1,5 Тл (однорідність 5 ppm / 40 cm DSV) і градієнтною системою 15 м / Тл / 0,9мс) і “Intera 1,5T1” (Philips, Нідерланди) з індукцією магнітного поля 1,5 Т. Для максимально чіткої топографо – анатомічної характеристики пухлини, зони дисгемії та межі цих патологічних змін повторювали дослідження з отриманням T1 ВІ (з тими ж параметрами) використанням внутрішньовенного парамагнітного контрастування за загально прийнятими стандартами із розрахунку 0,2 mg на 1 кг ваги пацієнта, загальною дозою не більше 20,0. За наявності протипоказів до проведення МРТ проводили СКТ скроневої кістки з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням.

Співставлення результатів проведених нейровізуалізуючих методів обстеження СКТ/МРТ щодо топографо-анатомічної характеристики ВШ та співвідношенням з оточуючими структурами (насамперед стовбуром головного мозку та IV шлуночком) проведено оцінку усіх клінічних спостережень основної групи за поширеною і загально визнаною шкалою W. Koos (W.T. Koos, R.F. Spetzler, F.W. 1976). Всі пацієнти основної клінічної групи були розподілені з урахуванням стадії, визначеної за критеріями класифікації Koos. Зважаючи на малу численність спостережень, які відповідають критеріям Koos I, ми об'єднали їх із підгрупою Koos II з метою отримання репрезентативних для порівняння даних.

Відповідно до класифікації Koos, яка враховує розміри пухлини та її співвідношення до стовбурових структур 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%) пацієнтів і група 3 (Koos IV) - 16 (19%) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Розподіл спостережень основної клінічної групи за класифікацією Koos

Стадія за класифікацією Koos			Всього
Група 1	Група 2	Група 3	
Об'єднані стадії Koos I-інтраканальна пухлина і Koos II- пухлина поширюється у мосто-мозочковий кут, розмір до 20мм)	Стадія Koos III-пухлина деформує міст, але не зміщує його, IV шлуночок інтактний, розміри 21-30мм)	Стадія Koos IV - пухлина викликає компресію мосту і IV шлуночка, розміри понад 30мм)	
22 (25%)	49 (56%)	16 (19%)	87 (100%)

Примітка. Дані наведені у вигляді кількості з долею від чисельності в групі (n, %).

Як видно із таблиці у дослідженні переважали ВШ, які поширювалися у ділянку мосто-мозочкового кута і простір мосто-мозочкової цистерни, досягаючи мосту та стовбурових структур.

Загальна структура та об'єм основних інструментальних досліджень в групах хворих представлено в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Розподіл проведених інструментальних досліджень

Застосовані методи дослідження	Основна клінічна група (n=87)		Група порівняння (n=43)	
	абс.	%	абс.	%
СКТ	21	24,1	32	74,4
МРТ внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням	87	100	43	100
КС	81	93,7	41	93,3
Тональна порогова аудіометрія (ТПА)	87	100	43	100

Примітка. Дані наведені у вигляді кількості з долею від чисельності в групі (n, %).

2.3 Методи лікування

Хірургічне втручання з приводу ВШ виконане в усіх випадках. Хірургічне лікування проводилося в різні терміни від початку захворювання залежно від обсягу і тривалості обстеження (підозра на наявність ВШ) та термінів верифікації діагнозу (нейровізуалізація). При плануванні тактики хірургічного втручання та обсягу видалення пухлини враховували клінічні особливості, топографо-анатомічне співвідношення пухлини з оточуючими анатомічними нейроваскулярними структурами.

Тотальне видалення ВШ було виконано у 54 (62,1%) випадках, субтотальне видалення 20 (22,9%) та часткове 13 (15%). 28 (32,2%) хворим було проведено променеве лікування у відділенні нейрорадіохірургії після часткового хірургічного видалення пухлини.

2.4. Морфологічні дослідження

В усіх випадках при проведенні хірургічного втручання виконували поглиблені (оглядові, спеціальні і імуногістохімічні) дослідження. Морфологічні дослідження проводились на світлооптичному та субмікроскопічному рівнях. Вивчалися структурні та фенотипові зміни ВШ.

Для мікроскопічних досліджень тканина пухлин головного мозку фіксували у розчинах формаліну зростаючої концентрації (5-7-10%), проходив заливку в парафін. Мікротомні зрізи (5-20 мкм) забарвлювали оглядовими методиками (гематоксілін-еозін, гематоксілін-пікрофуксин).

Для імунофенотипування серійні парафінові зрізи товщиною до 5 мкм фіксували на скельця SuperFrost^RPlus (Dako Cytomation, Данія) і залишали в термостаті при температурі 56⁰С на 40 хв. Перед імуногістологічною реакцією зрізи на скельцях депарафінізували в ксилолі і відмивали в розчині етилового спирту для видалення ксилолу, після чого промивали водою. Скельця зі зрізами вміщали в цитратний буфер (рН 5,2) і обробляли два рази по 5 хвилин в мікрохвильовій печі для демаскування антигенів. Після обробки зрізів в мікрохвильовій печі їх охолоджували до кімнатної температури і промивали фосфатно-буферним розчином (PBS, рН7,2-7,4) для нормалізації рН. Неспецифічне зв'язування антитіл блокували спочатку 1%-ним розчином альбуміну із сироватки бика 30 хв та наступним інкубуванням із сироваткою кози в концентрації 20 мг/мл, для блокування неспецифічного зв'язування вторинних антитіл. Потім на зрізи наносили антитіла в робочій концентрації і проводили інкубацію протягом 1 години при кімнатній температурі у вологій камері. З метою видалення антитіл, які не зв'язались з антигеном, скельця тричі промивали ЗФР, по 5 хвилин кожний. В якості позитивного контролю використовували зрізи, фарбовані МКАТ анти-CD45, що експресується на всіх лімфоїдних клітинах. Негативним контролем слугували зрізи, які інкубували з нормальною сивороткою кроля. Для виявлення зв'язування первинних антитіл проводили інкубацію зрізів з системою візуалізації EnVision (DakoCytomation, Данія), протягом 30 хвилин при

кімнатній температурі. Після інкубації з поліклональними антитілами зрізи знову тричі промивали ЗФР, по 5 хвилин кожний. Наступним кроком було виявлення активності пероксидази за допомогою розчину діамінобензидину (DakoCytomation, Данія). Скельця ретельно промивали водою, дофарбовували гематоксиліном, додавали бальзам і накривали покривними скельцями. Реакцію вважали позитивною при виявленні гранулярного або дифузного забарвлення коричневого кольору в місцях локалізації антигену за допомогою світлового мікроскопу з наступною фотореєстрацією.

Імуногістохімічне дослідження проліферативної активності тканини ВШІ проведено із використанням антиАТ Ki-67, VEGF. Індекс проліферації (Ki-67) і активної експресії фактору росту ендотелія судин (фактору росту ендотелія судин) визначали підраховуючи імунопозитивні ядра на 100 клітин і відображали в відсотках.

2.5. Характеристика статистичних методів дослідження

Для стандартизації клінічних ознак і вагомих / прогностично значущих діагностичних критеріїв дані вносили в таблицю Excel, що містить перелік клінічних ознак, виражених в ранговій шкалі (0 балів — відсутність ознаки, 1, 2, 3 бали — легкий, помірний і високий ступінь прояву ознаки відповідно) або бінарній (0 — немає ознаки, 1 — є ознака) шкалі.

Застосовували одно- і двомірні непараметричні методи статистичного аналізу. Дані представляли у вигляді медіани (Me) з верхнім і нижнім квантилями (Q1 і Q2) в форматі Me [Q1; Q2] [189].

При оцінці взаємозв'язку між змінними шкали найменувань розраховували коефіцієнт асоціації Пірсона (r) по формулі:

$$r_A = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}}$$

де a, b, c і d – численність груп перемінних, розподілених по клітинам чотирьохпольної таблиці спряженості.

Для виміру кореляції між дихотомічними ознаками (x і y) у двох сполучених серіях випробувань використовували коефіцієнт кореляції знаків:

$$R_{xy} = \frac{p(xy) - p(x)p(y)}{\sqrt{p(x)p(y)(1-p(x))(1-p(y))}},$$

де $p(xy)$ – частина співпадень однакових символів

$p(x)$ и $p(y)$ – відносна частота зустрічаємості того ж символу в кожній групі.

Для опису основних статистичних параметрів використали середньоквадратичну погрішність середнього значення величини.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів дисперсійного аналізу (тест Стьюдента, ANOVA) і апостеріорних тестів. З метою виявлення відмінностей серед досліджуваних розподілів використовувався тест Тьюки на значимість різниці (Tukey's honestly significant difference test), також використовувалися критерії Шапіро-Уїлкса і Колмогорова-Смирнова, проведення перевірки рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера, а також перевірку гіпотез про положення і розсіяння.

При аналізі діагностичної цінності використовуваних методів визначали наступні показники [190]: Чутливість = $\{IP / (IP + ПН)\} \times 100$, Специфічність = $\{IH / (IH + ХП)\} \times 100$ де IP — істинно позитивні результати, ХП — хибно позитивні результати, IH — істинно негативні результати. ПН — помилково негативні результати. В якості методу системного аналізу даних був застосовано покроковий дискримінантний аналіз, що дозволяє вивчати відмінності між двома або більше групами (класами) об'єктів по декількох змінним одночасно з вирішенням завдань інтерпретації і класифікації [190].

Для відбору мінімальної кількості ознак, що забезпечують якісні прогностичні характеристики логістичної моделі регресії використовують метод покрокового включення/виключення факторних змінних (stepwise method). В якості умов включення та виключення, як і для випадку множинної лінійної регресії.

Чутливістю тесту є частка пацієнтів, у яких фактично є випадок і модель для них дала вірний прогноз (частка хворих, для яких модель дала вірний прогноз): $\times 100\% + = TP / (TP + FN) = \text{Sensitivity}$.

Специфічністю тесту називається частка пацієнтів, у яких фактично був не випадок і тест дав вірний прогноз (частка не хворих, для яких модель дала вірний прогноз): $\times 100\% + = TN / (TN + FP) = \text{Specificity}$.

Прогностичністю позитивного результату (PPV) тесту називають частку спостережень, для яких отримано позитивний прогноз (є випадок) і у них фактично є випадок (частка вірних прогнозів, для яких модель прогнозує наявність захворювання).

Таким чином, "чутливість" — це здатність виявити захворювання, бо вона відображає співвідношення правильних діагностичних заключень до одного загального числа остаточних діагнозів у цій групі спостережень. Цей показник, також характеризують як "інформативність" в роботах, де аналізують фактичний матеріал у відсотках.

Отже, що стосується "специфічності" — із формули витікає, що, чим частіше ставиться неправильний діагноз, тобто має місце гіпердіагностика, тим нижче буде "специфічність" дослідження, так як "специфічність" — це здатність методу відсіювати ознаки захворювання, констатуючи його відсутність там, де його дійсно немає.

Якість моделі умовно оцінюється як: відмінна (при $AUC > 0.9$), дуже добра (при $0.8 > AUC < 0.9$), добра (при $0.7 > AUC < 0.8$), задовільна (при $0.6 > AUC < 0.7$), погана (при $0.5 > AUC < 0.6$). Показник AUC застосовують для порівняння якості моделей (тестів).

Ці показники дають оцінку прогностичним якостям моделі, при цьому «якісна модель» дає вірний прогноз і для «хворих» (має високу, близьку до 100%, Sensitivity) і для здорових (має високу, близьку до 100%, Specificity). Важливим є те, що, якщо модель дала позитивний прогноз, то пацієнт з високою імовірністю буде дійсно «хворим» (високе, близьке до 100% значення

PPV), якщо ж модель дала негативний прогноз, то пацієнт з високою імовірністю є «здоровим» (високе, близьке до 100% значення NPV).

Для дослідження структури взаємозв'язків досліджуваних змінних застосовувався кореляційний факторний аналіз [189].

Отримані результати інтерпретували за значенням p (ймовірність помилкового відхилення нульової гіпотези про відсутність відмінностей в групах): якщо $p > 0,05$ — нульова гіпотеза про відсутність відмінностей не відхилялася, якщо $p < 0,05$ — відмінності в досліджуваних групах існували.

Результати обстеження вносили в електронну базу даних, створену на базі Microsoft Access (Microsoft® Office 2010 Proofing Tools © 2010 Microsoft Corporation (Ліцензія № 74138808, діюча до 30.11.2021).

Роботи, які містять результати дослідження

- 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. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2019_16_1_4
- Скобская ОЕ, **Мальшева АЮ**, Грязов АБ, Гудков ВВ, Киселева ИГ, Черненко ОГ. Ретроспективный анализ клинического наблюдения менингиомы мосто-мозжечкового угла. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2016;1(15):64-72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/evnh_2016_1_11
- 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. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2019_16_1_4
- Zemskova O, Skobskaia O, **Malysheva O**, Malysheva T, Pylypas O, Gudkov V. Technical considerations in a glossopharyngeal schwannoma. Interdisciplinary Neurosurgery. 2020;23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100969>.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІКО-ОТОНЕВРОЛОГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВЕСТИБУЛЯРНОЮ ШВАНОМОЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

3.1. Результати клініко-отоневрологічного обстеження хворих з вестибулярною шваномою

Всі пацієнти із ВШ проходили розроблений і впроваджений нами специфічний (отоневрологічний) етапний варіант клініко-інструментального комплексу обстеження при поступленні та в динаміці (на різних етапах лікування), що в повному об'ємі викладено в другому розділі. Клінічні прояви ВШ мали ряд особливостей в залежності від топографо-анатомічних характеристик розташування пухлини (розділ 5), стадії захворювання на момент постановки діагнозу.

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%) – трохи понад 144 міс., що в середньому склало – 84 міс. Кореляції між розміром пухлини і тривалістю анамнезу порушення функції слуху не було виявлено ($p = 0,3$).

Симптоми ушкодження VIII нерва, викликані шваномою — ВШ мають велику практичну значущість. Клінічні прояви пошкодження VIII нерва різноманітні, однак першим виникає зниження функціонального слуху аж до втрати (анакузія). Стато-координаторні порушення (різного ступеня виразності) виникають без чіткою закономірності: вестибулярна атаксія, епізоди системного запаморочення, ністагм. Загально мозкові прояви виникають у вигляді головного болю, блювання та нудоти.

Хвороба прогресує поволі, так що наростаюче зниження слуху і порушення визначення напрямку звуку часто не привертають уваги хворого. Він

може відмітити приглухуватість лише випадково (прикладе телефонну трубку на стороні ураження ВШ). Пухлина росте і пошкоджує сніжні нейроваскулярні структури (мозочок, стовбур головного мозку, черепні нерви (передусім лицевий), судини, лікворні простори), виникають ознаками підвищення внутрішньочерепного тиску.

Початковий етап включав оцінку скарг хворого під час госпіталізації: характер і виразність головного болю, наявність нудоти, блювання, суб'єктивного шуму у вухах, в голові, порушення слуху, характеру і виразності запаморочення, статокординаторні порушення, порушення/зміни мови (дизартрія, моторні, сенсорні, афатичні розлади) і ковтання, порушення чутливості шкіри обличчя та слизових оболонок, наявність спонтанного ністагму та окорухових порушень.

Розподіл спостережень за частотою скарг пацієнтів в групах 1 (Koos I-II) і порівняння викладені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл спостережень за частотою скарг пацієнтів в групах 1 (Koos I-II) і порівняння

Скарги	Група 1 (Koos I-II) (n=22)	Група порівняння (n=43)
Однобічне зниження слуху	16	7
Двобічне зниження слуху	0	20
Двобічний суб'єктивний шум у вухах	1	16
Однобічний суб'єктивний шум у вусі	17	4
Головний біль	15	8
Хиткість під час ходи	5	11
Епізоди системного запаморочення	10	14
Нудота	7	7
Блювання	0	1
Оніміння шкіри обличчя	4	2
Асиметрія обличчя	0	1
Двоїння в очах	0	2
Порушення ковтання	0	1

Таблиця 3.2

**Порівняльний аналіз скарг та статистична значущість групи 1 (Коос I – II)
відносно групи порівняння**

Скарги	Основна група		Порівняння		Статистика χ^2 (хі-квадрат)	
	n	%	n	%	χ^2	p
Однобічне зниження слуху	16	72,7	7	16,3	20.283	< 0,001
Двобічне зниження слуху	0	0,0	20	46,5	14.780	< 0,001
Двобічний суб'єктивний шум у вухах	1	4,5	16	37,2	8.040	< 0,01
Однобічний суб'єктивний шум у вусі	17	77,3	4	9,3	30.745	< 0,01
Головний біль	15	68,2	8	18,6	15.646	< 0,001
Хиткість під час ходи	5	22,7	11	25,6	0.064	> 0,05
Епізоди системного запаморочення	10	45,5	14	32,6	1.039	> 0,05
Нудота	7	31,8	7	16,3	2.079	> 0,05
Блювання	0	0,0	1	2,3	0.520	> 0,05
Онiмiння шкіри обличчя на сторонi ураження	4	18,2	2	4,7	3.180	> 0,05
Асиметрія обличчя	0	0,0	1	2,3	0.520	> 0,05
Двоїння в очах	0	0,0	2	4,7	1.056	> 0,05
Порушення ковтання	0	0,0	1	2,3	0.520	> 0,05

**** Статистика χ^2 (хі-квадрат)**

На головний біль скаржилися усі постраждалі. Біль носив дифузний характер у 62 (71 %) пацієнтів і локальний у 25 (29 %). Співвідношення частоти дифузного і локального головного болю практично не змінювалося у хворих основної клінічної і групи порівняння.

Таким чином, в ранній діагностиці найбільш вагомими, як виявили проведеній порівняльний аналіз (для клінічної групи 1 (Koos I – II)) з скаргами групи порівняння встановлено, що частота таких скарг як:

- однобічне зниження слуху
- однобічний суб'єктивний шум у вусі
- епізоди системного запаморочення
- головний біль

статистично значуще переважали в клінічній групі 1, що відповідає за критеріями класифікації (Koos I – II), на відміну від скарг пацієнтів групи порівняння. В цій групі провідними скаргами були: двобічне зниження слуху та двобічний суб'єктивний шум у вухах.

Таблиця 3.3

Розподіл спостережень за показниками чутливості та специфічності скарг в групі 1 (Koos I – II)

Скарга	Група 1(Koos I – II)	
	Чутливість ознаки (Se) %	Специфічність ознаки (Sp) %
Однобічне зниження слуху	69,6	85,7
Двобічне зниження слуху	-	51,1
Двобічний суб'єктивний шум у вухах	5,9	56,3
Однобічний суб'єктивний шум у вусі	81	88,6
Головний біль	65,2	83,3
Хиткість під час ходи	31,3	65,3
Епізоди системного запаморочення	41,7	70,7
Нудота	50	70,6
Блювання	-	65,6
Оніміння шкіри обличчя	66,7	69,5
Асиметрія обличчя	-	65,6
Двоїння в очах	-	65,1
Порушення ковтання	-	65,6

** Статистика χ^2 (хі-квадрат)

За даними власних спостережень серед скарг на ранніх етапах захворювання переважали (48 %) епізоди системного запаморочення ($\chi^2 = 23,2$; $df=3$; $p=0,001$) (Табл.3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл спостережень за першою клінічною ознакою/симптомом

Клінічна ознака	Відношення шансів (OR)	95% ДІ		p
		Нижня межа	Верхня межа	
Загальноомозкові симптоми				
Головний біль	0.266	0.032	2.232	>0.05
Нудота	2.000	0.122	32.756	>0.05
Вогнищева симптоматика				
Зниження функціонального слуху	0.224	0.077	0.742	<0,05
Порушення смаку на передніх 2/3 язика	36.596	4.821	277.808	< 0,05
Суб`єктивний шум у вусі на стороні ураження	3.648	1.614	8.247	< 0,05
Диплопія	0.103	0.013	0.806	< 0,05
Оніміння обличчя на стороні ураження	0.725	0.278	1.894	> 0.05
Епізоди системного запаморочення	52.389	14.538	188.787	< 0,001
Порушення рівноваги	0.928	0.404	2.132	> 0.05
Спонтанний ністагм	0.204	0.057	0.722	<0,05
Окорухові порушення	0.209	0.087	0.500	<0,05

Примітка .Якість моделі умовно оцінюється як: відмінна (при $AUC > 0.9$), дуже добра (при $0.8 > AUC < 0.9$), добра (при $0.7 > AUC < 0.8$), задовільна (при $0.6 > AUC < 0.7$), погана (при $0.5 > AUC < 0.6$). Показник AUC застосовують для порівняння якості моделей (тестів).

Спонтанний ністагм, окорухові порушення, диплопія є клінічними ознаками, що більш асоційовані з випадками групи порівняння.

Суб`єктивний шум у вусі на стороні ураження є характерною клінічною ознакою, притаманний пацієнтам із ВШ.

Таблиця 3.5

Розподіл спостережень основної клінічної групи за чутливістю та специфічністю клінічних ознак/симптомів на всіх стадіях захворювання

Клінічна ознака	Чутливість ознаки (Se) %	Специфічність ознаки (Sp) %
Епізоди системного запаморочення	65,1	28
Головний біль	65	12,5
Порушення смаку на передніх 2/3 язика	97,6	47,8
Нудота	66,7	50
Диплопія	62,3	5,9
Оніміння обличчя на стороні ураження	95,8	69,5
Суб`єктивний шум у вусі на стороні ураження	74,2	55,9

Отже, усі перераховані скарги мають певний рівень чутливості для тієї чи іншої стадії захворювання. Найбільш специфічними є ознаки, наведені в табл. 3.6. Проте, поєднання (профілі) певних скарг і клінічних симптомів є специфічним для певної стадії ВШ і є підґрунтям для подальшого поглибленого інструментального до обстеження (МРТ з контрастуванням, за неможливості

проведення - КС).

Отримані при зборі анамнезу дані доводять, що усі пацієнти скаржилися на порушення слуху, суб'єктивний шум у вухах (постійний або періодичний). У всіх групах в 2/3 спостережень пацієнти скаржились на епізоди системного запаморочення та хиткість під час ходи.

Під час клініко-інструментального отоневрологічного обстеження при аналізі стану слухового аналізатора зафіксовано шляхом виконання камертональних проб) негативний дослід Ріне у 85 (98 %) пацієнтів, латералізація звуків у контрлатеральному напрямку.

Враховуючи, що порушення слуху є одним з провідних скарг та симптомів у пацієнтів з ВШ проведено аналіз залежності між ступенем зниження слуху за ШГР у групах спостереження за стадією Коос (табл. 3.6)

Таблиця 3.6

Розподіл спостережень за рівнем порушення функції слуху за ШГР

Група	ШГР 2	ШГР 3	ШГР 4	ШГР 5	Разом
Група 1 (Коос I- II)	7	10	0	0	17
Група 2 (Коос III)	7	13	26	8	54
Група 3 (Коос IV)	0	0	7	9	16
Разом	14	23	33	17	87

Як видно із таблиці між оцінкою функції слуху за ШГР та стадією ВШ за Коос кореляційний зв'язок не встановлено.

Таким чином, асиметрична (однобічна) сенсоневральна приглухуватість, суб'єктивний шум у вусі, вестибулярні розлади – епізоди системного запаморочення, це найбільш ранній профіль симптомів ВШ, зумовлений безпосередньо ушкодженням VIII пари ЧН. При подальшому прогресуванні захворювання і збільшенні розмірів пухлини приєднуються ознаки дисфункції

передусім V та VII пар ЧН, у вигляді порушення чутливості шкіри обличчя на стороні ураження, парезу мимічної мускулатури, змін смаку на передній 2/3 язика, а надалі залежно від напрямку поширення IV, VI та/або каудальна група (IX, XI, XII).

Діагностовано порушення функції лицевого нерву у 42 випадках. Порушення функції лицевого нерву за шкалою Хауса-Бракмана II ступеня діагностовано у 20 пацієнтів; III – 38; IV -19; V - 9 та VI ступеня - одне клінічне спостереження.

Частота порушення функції слуху різного ступеню тяжкості сягала 100%.

Епізоди системного запаморочення мали місце у 7 (74 %) хворих, в групі 1 у 7 (12%) осіб, в групі 2 – 49 (68 %), в групі 3 – 16 (27 %). (T = 0,56, p>0,05).

Спонтанний ністагм діагностовано у 21 (53%) випадку пацієнтів групи 1 (Koos I-II), у 19 (26 %) та 70 (92 %) хворих групи 2 (Koos III) та групи 3 (Koos IV) відповідно. В групі 1 переважав дрібноамплітудний, двобічний, горизонтальний спонтанний ністагм, в групі 2 – дрібно- та середньо-амплітудний, клонічний, ритмічний, а в групі 3 – тонічний спонтанний ністагм. (T = - 4,53, p < 0,001).

Результати анкетування за DHI свідчать про наявність у хворих помірного ступеня суб'єктивного сприйняття вестибулярних порушень (Σ DHI = 44 [42;46]). Однак, протягом перебігу хвороби, за рахунок компенсацію вестибулярних порушень суб'єктивне запаморочення зменшувалося Σ DHI як в цілому (Σ DHI = 8 [2;8]), так і пропорційно за фізикальною, емоційною та функціональною підшкалами.

У 7 (8 %) хворих діагностовано ураження VI пари ЧН, в тому числі у 3-х поєднане ураження з III, IV парами черепних нервів окоорохової групи на стороні VIII.

Дослідження функції V нерва включало перевірку корнеальних рефлексів, чутливості в зоні іннервації I, II, III гілок слизової оболонки носа в ділянці носової перегородки і носових раковин. Оцінювали зниження, асиметрію та відсутність корнеальних рефлексів і порушення тактильної чутливості. Важливе значення має і функція рухової порції V нерва – тонус

жувальних м'язів. Асиметрія корнеального рефлексу відзначено у 12 хворого з компресійно-дислокаційною симптоматикою і грубою компресією і ротацією стовбурових відділів головного мозку. Зниження корнеального рефлексу у 16 хворих за наявності морфологічного субстрату (пухлини більше ніж 3,0см у діаметрі). Ураження другої та третьої гілок V пари черепних нервів проявлялось зниженням або втратою чутливості слизової носу та роту на стороні ВШ у 41 пацієнта (47 %).

Проаналізовано виникнення певних клінічних симптомів у пацієнтів, із ВШ в залежності від стадії за класифікацією Коос. Статистична обробка даних проводилась методом дискримінантного аналізу. Визначено ряд симптомів (симптомокомплекс), що суттєво відрізняє стадії за Коос між собою за своєрідністю клінічного перебігу.

Для розподілу усіх спостережень між вказаними групами знадобилось дві дискримінантні функції, що дозволили коректно розподілити усі випадки при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Визначення статистичної ваги дискримінантної функції

Функції	Лямбда Вілкса	χ^2	df	p
1	0,022	223,5	40	0,000
2	0,265	77,6	19	0,000

Враховуючи значення показника Wilks' Lambda класифікуючі ознаки є вдало підібраними для проведення статистичного аналізу.

Розподіл спостережень на клінічні групи основної групи хворих за результатами дискримінантного аналізу представлено на рис. 3.1.

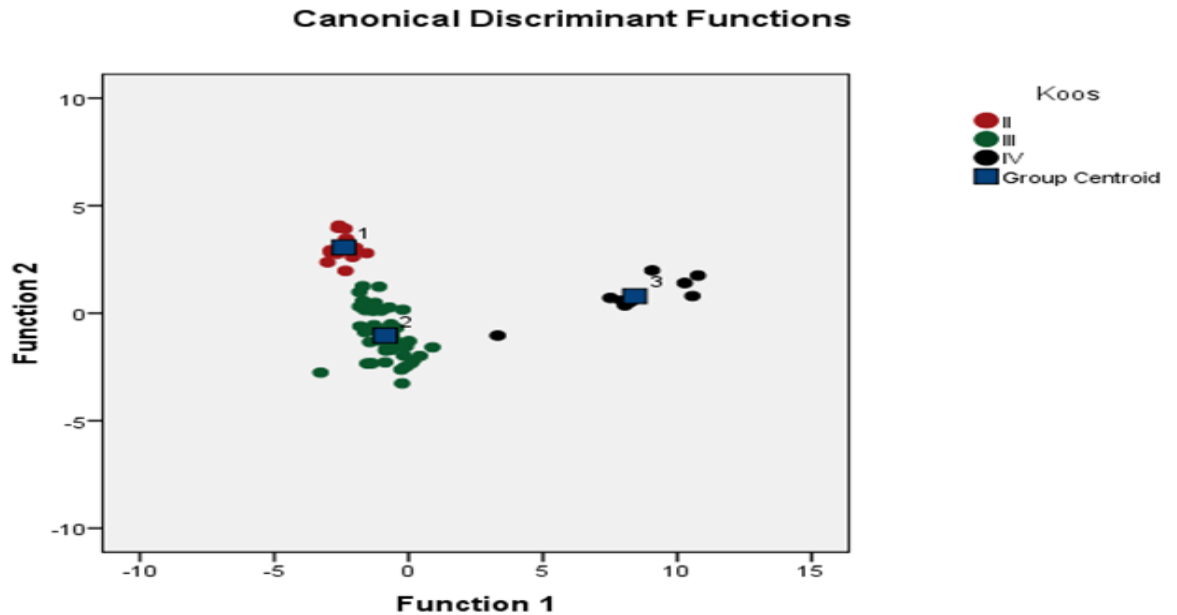


Рис. 3.1. Графічне зображення розподілу спостережень на клінічні групи за результатами дискримінантного аналізу

При оцінці вихідного неврологічного статусу на момент первинного звернення пацієнтів основної клінічної групи лише у 29 (33 %) випадках виявлено симптоми внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ), в той час як у 58 (67 %) хворих на момент первинного огляду ознаки ВЧГ чітко не визначалися.

Серед найбільш частих симптомів внутрішньочерепної гіпертензії відзначалися: головний біль – у 68 (78 %), блювання - у 14 (16 %), хиткість при ході - у 66 (76 %).

Структурна матриця до результатів дискримінантного порівняльного аналізу клінічних симптомів спостережень із стадією Koos I-II представлена в табл. 3.8.

Порівняльний аналіз клінічних ознак групи 1 (Коос I – II)

Клінічна ознака	Група 1		Група порівняння		Статистика χ^2 (хі-квадрат)	
	n	%	n	%	χ^2	p
Однобічна сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження	21	95,5	7	16,3	37.207	<0,001
Двобічна сенсоневральна приглухуватість	0	0	23	53,5	18.212	< 0,001
Двобічна асиметрична сенсоневральна приглухуватість	11	50	2	4,7	18.706	< 0,001
Двобічний суб'єктивний шум у вухах	1	4,5	18	41,9	9.796	< 0,01
Однобічний суб'єктивний шум у вусі на на стороні ураження	20	90,9	4	9,3	41.616	< 0,001
Головний біль	15	68,2	8	18,6	15.646	< 0,001
Статокоординаторні порушення	6	27,3	13	30,2	0.062	> 0,05
Епізоди системного запаморочення	11	50	2	4,7	18.706	< 0,001
Нудота	10	45,5	7	16,3	6.414	< 0,05
Блювання	0	0	1	2,3	0.520	> 0,05
Гіпестезія шкіри обличчя на стороні ураження	4	18,2	4	9,3	1.063	> 0,05
Парез/параліч м'язів на стороні ураження	0	0	1	2,3	0.520	> 0,05
Окорухові порушення	0	0	1	2,3	0.520	> 0,05
Спонтанний ністагм	12	54,5	19	44,2	0.626	> 0,05
Диплопія	0	0	2	4,7	1.056	> 0,05
Ознаки порушення функції каудальної групи черепних нервів	0	0	1	2,3	0.520	> 0,05

Таким чином, при співставленні даних групи 1 (Коос I – II) з групою порівняння частота зустрічаємості (поширеності, патогномонічності) є поєднання наступних клінічних симптомів у «типовий» профіль:

- Однобічна сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження
- Двобічна асиметрична сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження
- Однобічний суб'єктивний шум у вусі на стороні ураження
- Головний біль
- Нудота

Перераховані симптоми статистично значуще переважали в групі 1 (Коос I – II) на відміну від групи порівняння, де провідними були: симетричне двобічне зниження слуху та двобічний суб'єктивний шум у вухах (табл. 3.9).

Таблиця.3.9

Розподіл спостережень за частотою виявлення (діагностованих) клінічних ознак/симптомів в клінічних групах

Клінічна ознака	Група 1 (Коос I – II) (n=22)		Група 2 (Коос III) (n=49)		Група 3 (Коос IV) (n=16)	
	n	%	n	%	n	%
Однобічна сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження	21	95,5	37	75,5	11	68,8
Двобічна асиметрична сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження	11	50	11	22,4	5	31,3
Двобічний суб'єктивний шум у вухах	1	4,5	8	16,3	4	25,0
Однобічний суб'єктивний шум у	20	90,9	34	69,4	11	68,8

вусі на стороні ураження						
Головний біль	15	68,2	38	77,6	15	93,8
Статокоординаторні порушення	6	27,3	31**	63,3	16***#	100
Епізоди системного запаморочення	11	50,0	37*	75,5	14*	87,5
Нудота	10	45,5	34	69,4	14***#	87,5
Блювання	0	0	9 *	18,4	11***#	68,8
Гіпестезія шкіри обличчя на стороні ураження	4	18,2	28**	57,1	14***#	87,5
Порушення смаку на передніх2/3 язика на стороні ураження	0	0	16**	32,7	15***#	93,8
Парез/параліч м'язів на стороні ураження	0	0	8**	16,3	12***#	75
Окорухові порушення	0	0	2	4,1	4***#	25
Спонтанний ністагм	12	54,5	38	77,6	16***#	100
Диплопія	0	0	5	10,2	8***#	50
Ознаки порушення функції каудальної групи черепних нервів	0	0	1	2,0	12***#	75

Примітка. (статистична значущість відмінностей) * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ при порівнянні з групою 1, # $p < 0,05$ при порівнянні з групою 2

Отже, аналіз результатів, дозволяє для кожної клінічної групи визначити «типовий клінічний профіль» симптомів. Для групи 1 притаманна:

- Однобічна сенсоневральна приглухуватість
- Двобічна асиметрична сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження
- Однобічний суб'єктивний шум у вусі на стороні ураження
- Епізоди системного запаморочення

В групі 2 «типовий клінічний профіль» складається з симптомів:

- Статокоординаторних порушень;
- Епізодів системного запаморочення;
- Блювання;
- Гіпестезії шкіри обличчя на стороні ураження;
- Порушення чутливості слизових на стороні ураження;
- Парез/параліч м'язової мускулатури на стороні ураження.

Найбільш «типовим профілем» клінічних ознак спостережень ВШ за критеріями класифікації Koos IV на основі статистичного аналізу можна вважати приєднання:

- Статокоординаторних порушень;
- Спонтанного ністагму;
- Диплопії;
- Ознаки дисфункції каудальної групи черепних нервів.

Наступним етапом нами проведено визначення показників чутливості та специфічності клінічних ознак/симптомів в групах 1, 2, 3 (відповідно стадії за класифікацією Koos) (табл. 3.10).

Для оцінки діагностичної значущості виділених груп поєднання клінічних симптомів (профілів) використовувався метод аналізу ROC-кривих (receiver operating characteristic – ROC). Межею діагностичної значущості кожного симптому для певної групи є показник «площі під ROC-кривою» (area under the curve - AUC).

Проаналізовано виділені в ході дискримінантного аналізу профілі клінічних проявів (симптомів) спостережень Групи 1 (Koos I-II)

Таблиця 3.10

Розподіл клінічних ознак/симптомів за показниками чутливості та специфічності в клінічних групах спостереження

Клінічна ознака/симптом	Група 1 (Koos I – II) (n=22)		Група 2 (Koos III) (n=49)		Група 3 (Koos IV) (n=16)	
	(Se) %	(Sp) %	(Se) %	(Sp) %	(Se) %	(Sp) %
Однобічна сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження	75	97,3	84,1	75	61,1	87,8
Симетрична двобічна сенсоневральна приглухуватість	-	47,6	-	29	-	24,6
Двобічна асиметрична сенсоневральна приглухуватість на стороні ураження	84,6	78,8	33,3	46,1	71,4	78,8
Двобічний суб'єктивний шум у вухах	5,3	54,3	30,8	37,9	18,2	67,6
Однобічний суб'єктивний шум у вусі на стороні ураження	83,3	95,1	89,5	72,2	73,3	88,6
Головний біль	65,2	83,3	82,6	76,1	65,2	97,2
Статокординаторні порушення	31,6	65,2	70,5	62,5	55,2	96,8
Епізоди системного запаморочення	34,4	66,7	63,8	64,7	40	91,7
Нудота	58,8	75,0	82,9	70,6	66,7	94,7
Блювання	-	65,6	90	51,2	91,7	89,4
Гіпестезія шкіри обличчя на стороні ураження	50	68,4	87,5	65	77,8	95,1
Порушення чутливості слизових на стороні ураження	-	65,6	94,1	56	93,8	97,7
Парез/параліч мимічної мускулатури на стороні ураження	-	65,6	88,9	50,6	92,3	91,3
Окорухові порушення	-	65,6	66,7	47,2	80	77,8
Спонтанний ністагм	37,8	70,6	66,7	68,6	45,7	96,8
Диплопія	-	65,1	71,4	48,2	80	83,7
Ознаки порушення функції каудальної групи черепних нервів	-	65,6	50	46,7	92,3	91,3

Для групи 1 (Koos I-II) значення AUC серед вказаних вище симптомів мале, що говорить про їх низьку діагностичну цінність (Рис. 3.2).

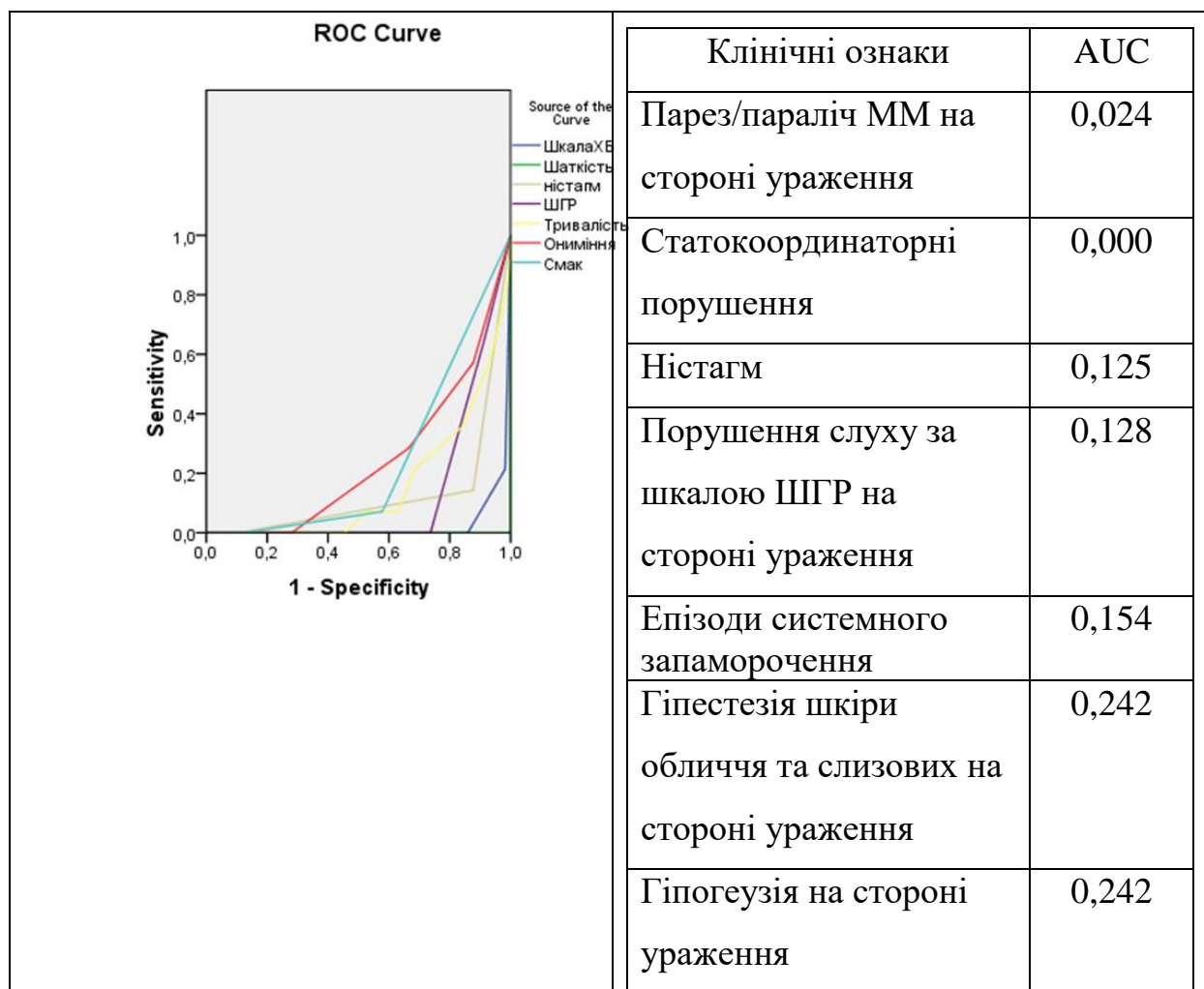


Рис.3.2. Діаграма розподілу спостережень за клінічними ознаками між групами методом дискримінантного аналізу

Однак, діагностичне значення симптомів зростає для групи 2 (Koos III), що видно за збільшенням показників AUC. (Рис.3.3).

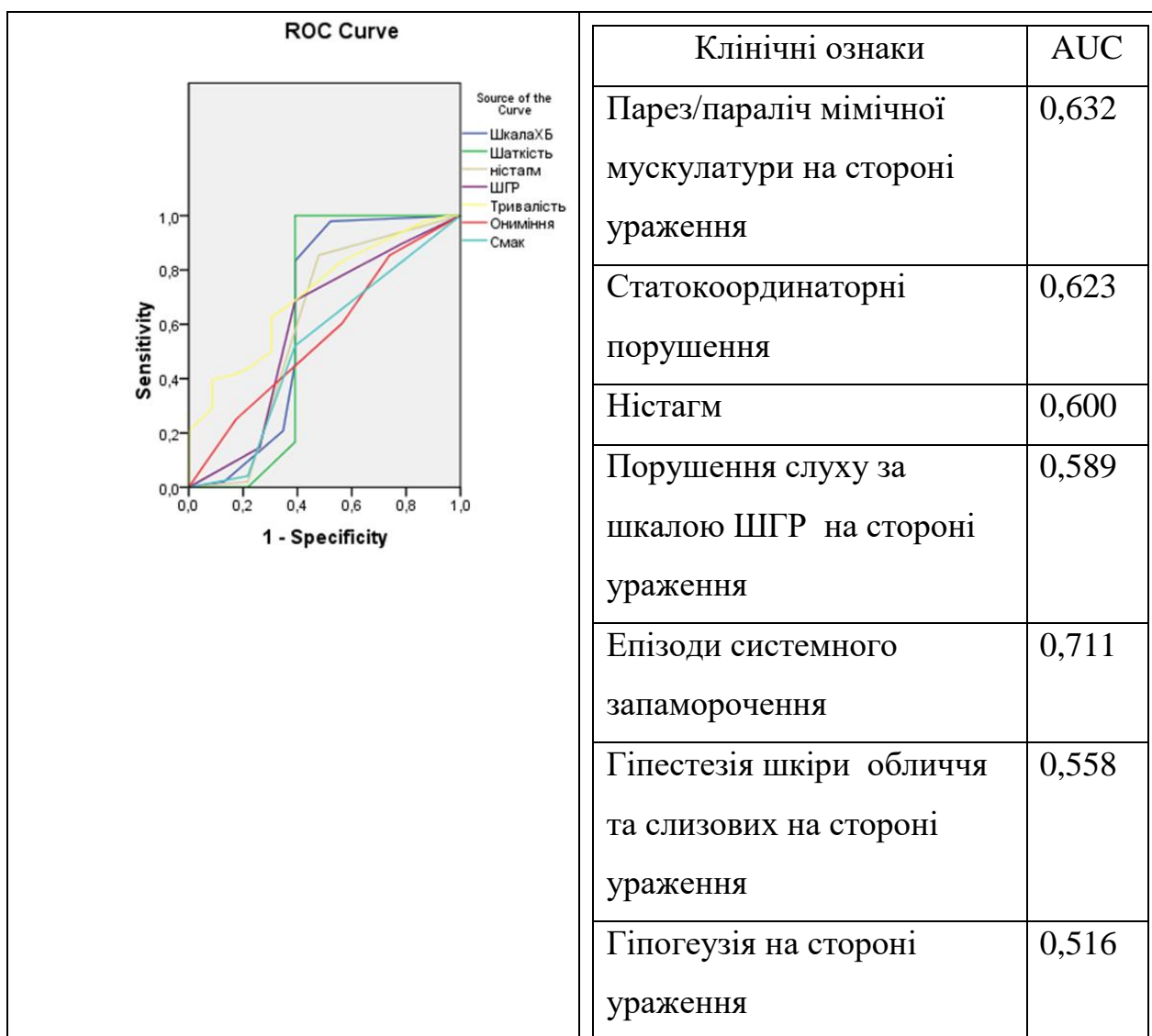


Рис. 3.3. Діаграма розподілу спостережень за клінічними ознаками між групами методом дискримінантного аналізу

Для групи 3 (Koos IV) всі симптоми мають дуже високу діагностичну цінність, оскільки AUC наближується до 1. (Рис.3.4).

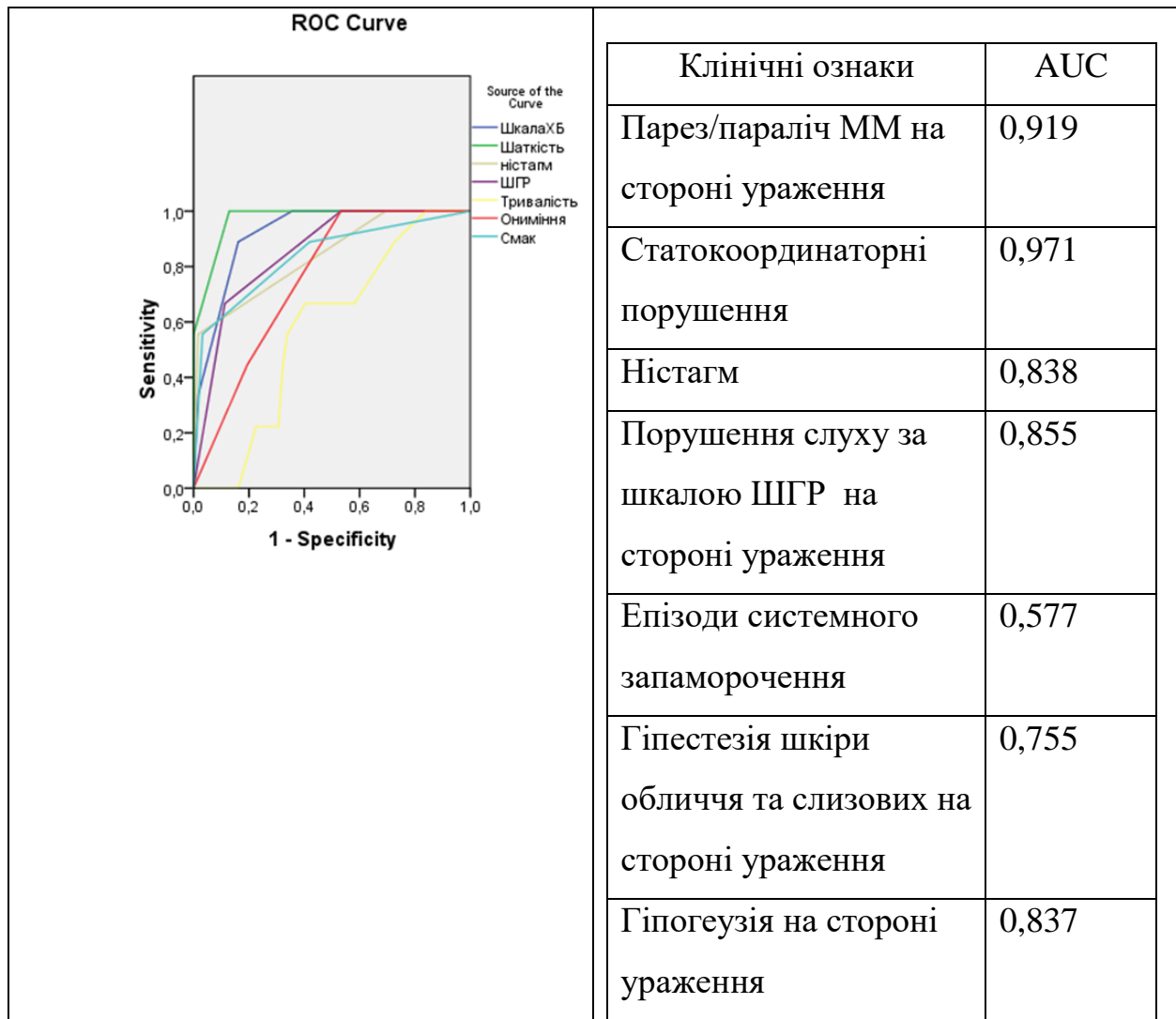


Рис. 3.4. Діаграма розподілу спостережень за клінічними ознаками між групами методом дискримінантного аналізу

Таким чином, дані демонструють розподіл скарг, симптомів маніфестації та їх профілів, які змушують пацієнта звернутися до лікаря та складають основні прояви захворювання, які мають прогностичне значення щодо наявності у пацієнта ВШ і потребують подальшого інструментального дообстеження наступні: одностороннє зниження слуху, епізоди системного запаморочення, найбільш характерні ранні симптоми ВШ.

Гіпотезою ранньої діагностики можна вважати, що будь-яка одностороння/асиметрична сенсоневральна приглухуватість – зумовлена ВШ, доки не доведене протилежне (верифіковано інший етіологічний діагноз).

3.2. Результати нейроофтальмологічного обстеження спостережень з вестибулярними шваномами

Зміни на очному дні у хворих з ВШ залежали від віку постраждалих і тяжкості стану, що корелювало із стадією за Коос (розмірами пухлини і переважним напрямком її поширення із зацікавленістю суміжних нейроваскулярних структур.

При офтальмоскопії пацієнтів з ВШ, середній вік (50 років), переважали судинні зміни – ангіодистонія сітківки, з боку артеріальних судин (звуження артеріол, звивистість, спазм судин сітківки), в подальшому – паретичне розширення вен сітківки. У пацієнтів старших вікових груп (> 60) переважали виражені судинні зміни на очному дні, які мали тривалий стійких характер у вигляді спазму артерій, ділятація вен. Частково, це зумовлено супутньою патологією (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, хронічна цереброваскулярна недостатність і т.д.). У 31 (36%) пацієнтів відмічено застійні явища на очному дні: від початкового до вираженого застою.

До причин ураження черепних нервів окорухової групи (III, IV, VI) у разі розвитку ВШ відносять їх компресію, дислокацію, опосередковані за рахунок натягування і компресії вторинні порушеннями кровообігу.

Пошкодження окорухового нерву (III) на боці ВШ діагностовано у трьох пацієнтів, у яких виявлено грубу деструкцію кісток основи ЗЧЯ (узурпацію). Зміни функції окорухового нерву спостереженнях поєднувалось з дисфункцією відвідного (VI) та блокового (IV) черепних нервів. Порушення функції окорухового нерву супроводжувалось внутрішньою і зовнішньою офтальмоплегією різного ступеню вираженості (мідріаз, птоз і окорухові порушення). Характерними ознаками дисфункції блокового нерву були диплопія з вертикальним компонентом. Ізольоване пошкодження блокового нерву відмічалось в трьох спостереженнях.

Однобічне ураження відвідного нерву на боці ВШ діагностовано в трьох спостереженнях. Клінічно пошкодження відвідного нерва виражається

обмеженням або відсутністю рухливості ока латерально, приводячи до паралітичної косоокості, що сходиться. Крім цього порушення функції нерву супроводжується важким суб'єктивним відчуттям двоїння та епізодів системного запаморочення. Ті ж самі відчуття спостерігаються при парезі окорухового і блокового нервів.

Аналіз порушення функції черепних нервів окорухової групи залежно від поєднання з іншими клінічними проявами та ускладненнями ВШ.

Таким чином, у семи (8%) пацієнтів з ВШ супроводжувались порушенням функції черепних нервів окорухової групи. Слід відмітити, що ізольоване ураження блокового нерву не зустрічалось. Порушення функції окорухового нерву, як правило, поєднується з ураженням відповідного та блокового нервів та діагностовано у пацієнтів з ВШ великих розмірів і узурацією кісток основи черепа. Ці особливості клінічних проявів ВШ свідчать про доцільність удосконалення і конкретизації діагностичного комплексу.

3.3. Роль методів нейровізуалізації при спостереженнях вестибулярної шваноми

Якість нейровізуалізації є ключовим фактором в стратегії запобігання ускладнень при виборі тактики лікування. У контексті радіохірургії – методи нейровізуалізації із суто діагностичних є складовою променевого лікування.

Деталізація топографо-анатомічних характеристик ВШ на зображеннях, отриманих при послідовностях з високою роздільною здатністю (T2W-3D-DRIVE) та збалансованого градієнтного ехо (B-FFE) – дає можливість досягти чіткої візуалізації меж пухлини, деталі співвідношення із нервами і судинами цієї складної анатомічної ділянки головного мозку.

Метод КТ, навіть із контрастом не достатньо інформативний, бо має високі рівні хибно позитивних результатів (понад 35%), проте він не має проти показів до проведення, а отже – залишається широко доступним методом верифікації ВШ.

МРТ з контрастуванням дозволяє виявити ВШ маленьких розмірів (від 2 мм) - цей метод самий інформативний щодо діагностичної ваги захворювання на ранніх етапах – «золотим стандартом». Однак, слід враховувати і імовірні хибно негативні результати, зважаючи на технічні характеристики апарата та контрастування.

Поширеною є думка щодо виправданого призначення МРТ усім пацієнтам із одnobічним зниженням слуху. Проте вона не виправдана, бо МРТ – метод дослідження, що за технічними характеристиками має певне променеве навантаження та чіткі протипокази (ферромагнітні імпланти), отже його «скринінгове» призначення не виправдане, зважаючи на чітку необхідність обґрунтування його призначення (за вимогам страхових компаній).

Отже, показами до виконання МРТ з внутрішньовенним підсиленням з високою роздільною здатністю є такий профіль симптомів: асиметрична /одnobічна сенсоневральна приглухуватість, одnobічний суб'єктивний шум у вусі, епізоди системного запаморочення та головний біль.

Окремо, асиметрична (одnobічна) сенсоневральна приглухуватість є достатньо частим (чутливим), проте не специфічним симптомом ВШ. Наші дані узгоджуються із даними інших авторів. Низька специфічність даного симптому пояснюється численністю імовірних інших причин його виникнення (Рис. 3.5), відповідно стадії за Коос.

В якості вихідних даних були обрані ознаки, що характеризують пацієнтів на момент початку діагностування захворювання після проведення клінічних досліджень. Групуючою ознакою була обрана «Коос», яка включала 3 підгрупи відповідно стадії захворювання, за критеріями класифікації (Коос I – II, Коос III, Коос IV).

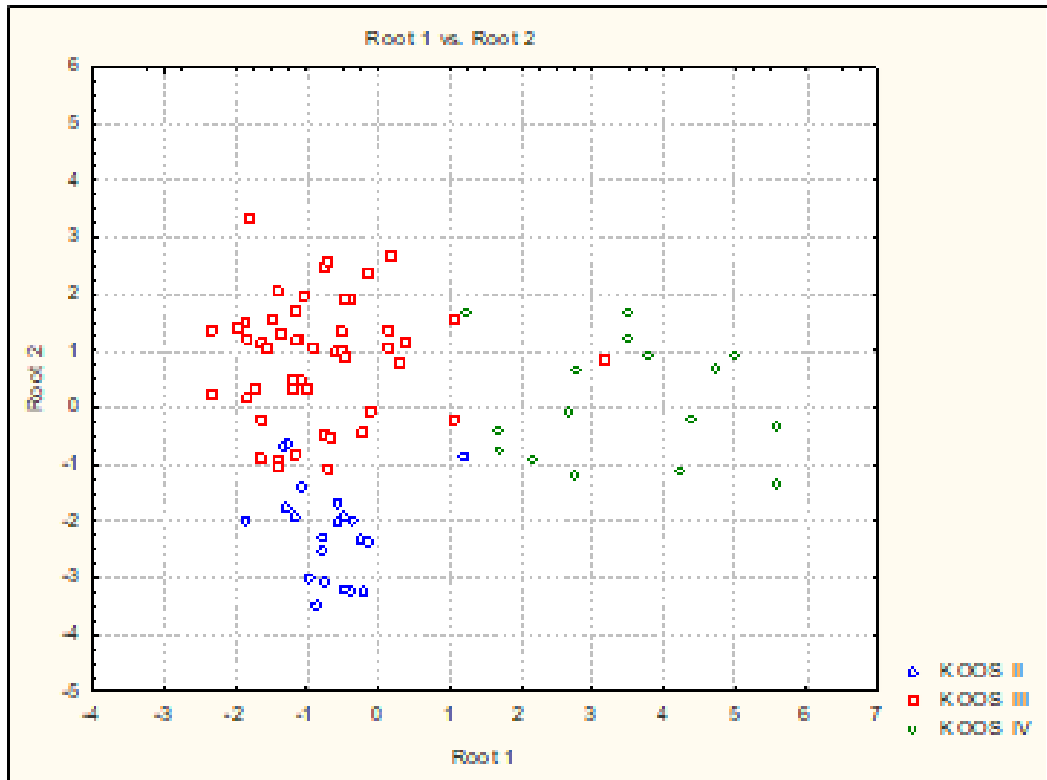


Рис. 3.5. Розподіл спостережень основної клінічної групи проведено мультифакторним дискримінантним аналізом

При виконанні дискримінантного аналізу прогнозування значущості (діагностичної ваги) клінічного симптому у перебігу (стадії захворювання) прямим покроковим методом були використані 14 кроки і клініко-анамнестичних показників – симптомів та результатів КС (змінні), що були включені в модель. При цьому 10 показників в модель включені не були. Результати аналізу дискримінантних функцій, отримані з використанням зазначених змінних, представлена в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

**Результати аналізу дискримінантних функцій щодо значущості
діагностичної ознаки щодо у перебігу захворювання, в залежності від стадії
захворювання за Коос**

Показники	Лямбда Уїлкса	F- виключення	p – рівень стат. значущості
Тривалість скарг від прояву першого симптому до верифікації ВШ на МРТ (міс)	0,161	22,1	0,000
Функція лицевого нерву за шкалою Хаус - Бракман (ступінь виразності 0 - 5)	0,122	8,4	< 0,0001
Порушення функції каудальної групи ЧН	0,111	4,4	0,016
Окорухові порушення	0,120	7,6	0,001
Епізоди системного запаморочення	0,111	4,5	0,015
Спонтанний ністагм	0,112	4,7	0,012
Диплопія	0,103	1,7	0,184
Порушення смаку	0,102	1,2	0,320
Головний біль	0,101	1,0	0,365
Тест «Мішень»	0,119	7,2	0,001
Тест Ромберга із розплющеними очима	0,104	2,0	0,138
Тест Ромберга із заплющеними очима	0,104	1,9	0,145

Примітка. Дискримінація між групами дослідження в залежності від Коос була високозначущою: дані Уїлкса лямбда = 0,099; $F(28,140) = 10,93$, $p < 0,0001$.

Найякісніше дискримінація об'єктів за групами з використанням 3 груп дослідження була здійснена за рахунок таких клінічних ознак: тривалість скарг від прояви першого симптому до верифікації ВШ на МРТ (міс), запаморочення,

функція лицевого нерву за шкалою Хаус - Бракман, окорухові порушення (ступінь виразності), спонтанний ністагм, порушення функції каудальної групи ЧН, Тест КС «Мішень». Інші ознаки виявилися статистично незначущими (табл. 3.11).

Класифікаційна матриця, отримана з використанням 3 груп дослідження, представлена в табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Класифікаційна матриця щодо прогнозування характеру перебігу захворювання між групами, як результат застосування дискримінантної функції

	Частка правильних прогнозів %	Група 1 (Коос I – II)	Група 2 (Коос III)	Група 3 (Коос IV)
Коос I – II	90,5	19	2	0
Коос III	93,9	2	46	1
Коос IV	93,6	0	1	15
Всього	93,0	21	49	16

Примітка. Значення статистики Уїлкса лямбда (Wilks' Lambda) == 0,1; значення F-критерію (28,2) = 10,9, при $p < 0,0001$, та структура класифікаційної матриці засвідчують коректність даної класифікації.

Класифікація за 3 групами дослідження виконана на рівні 93 % при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$, тобто з високою прогностичною значущістю.

ВШ – високо диференційовані пухлини із повільним експансивним характером поширення, проте із «клінічно злоякісним перебігом», зважаючи на ірирацію невральнo-судинних утворень складної анатомічної ділянки ЗЧЯ.

Таким чином, важливим у ранній діагностиці ВШ є ретельний аналіз клінічних симптомів, що характеризують перебіг хвороби. Рання діагностика ВШ пріоритетно знаходиться в компетенції отоларингологів. Всім пацієнтам, при наявності скарг на однобічне/асиметричне зниження слуху, однобічний

шум у вусі, запаморочення, рекомендовано проводити поглиблене отоневрологічне обстеження. Специфічний (отоневрологічний) етапний варіант клініко-інструментального комплексу у разі підозри на ВШ:

Обсяг отоневрологічного обстеження хворих з підозрою на новоутворення мосто-мозочкового кута залежить від тяжкості стану, рівня свідомості пацієнта і передбачає наступні етапи: оцінка скарг пацієнта під час первинного звернення, вивчення анамнезу життя з уточненням часу появи та характеру слухових та вестибулярних розладів, окорухових порушень, ковтання та фонації, стандартний отоларингологічний огляд (передня та задня риноскопія, отоскопія, фарингоскопія), оцінка іннервації черепних нервів: дослідження функцій VII нерву; дослідження функції V нерву; оцінка стану каудальної групи черепних нервів (IX, X, XII пар), оцінка стану XI нерву, V етап — оцінка функції слухового аналізатора (акуметрія, дослідження з використанням камертонів, тональна порогова та мовна аудіометрія, реєстрацію коротколатентних слухових викликаних потенціалів), дослідження стану вестибулярного аналізатора.

Публікації, в яких оприлюднено результати даного розділу дослідження

- Педаченко ЕГ, Скобская ОЕ, **Мальшева АЮ**. Объективизация диагностики и индикаторы качества хирургического лечения вестибулярной шванномы. Український нейрохірургічний журнал. 2016;2:48-54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2016_2_8
- 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. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2019_16_1_4
- Скобская ОЕ, **Мальшева АЮ**, Грязов АБ, Гудков ВВ, Киселева ИГ, Черненко ОГ. Ретроспективный анализ клинического наблюдения менингиомы мосто-мозжечкового угла. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2016;1(15):64-72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/evnh_2016_1_11

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ РІВНОВАГИ ПАЦІЄНТІВ З ВЕСТИБУЛЯРНОЮ ШВАНОМОЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1 Аналіз результатів комп'ютерної стабілографії у хворих на вестибулярною шваномою

В ході комплексного розширеного отоневрологічного обстеження виконувалась комп'ютерна стабілографія, результати якої проаналізовано шляхом побудови ROC-кривих з визначенням діагностичної значущості показників КС у пацієнтів з ВШ. Оскільки процес підтримання рівноваги це динамічний процес, то на перший план при аналізі СКГ повинні виступати динамічні характеристики переміщення тіла.

В основній клінічній групі дослідження методом КС виконано в 71 (81,6%) випадку. Спостереження, де з об'єктивної причини - якою було неможливість пацієнта тривалий час стояти на стабілографічній платформі усі за критеріями класифікації відносилися до стадії Koos IV. В групі порівняння з дане дослідження виконано в 41 спостереженні (95,3%) за виключенням двох пацієнтів із тривалими проявами церебро-васкулярної хвороби у ВББ, віком старше 73 років із виразними статокординаторними порушеннями).

Для коректного розподілу всіх спостережень за вказаними групами знадобилось дві дискримінантні функції, проте лише одна з них досягла рівня статистичної значущості ($p=0,006$).

Значення показника Wilks' Lambda вказує на широкий розмах значень показників СКГ і поганий розподіл спостережень та відсутність певної статистично достовірної закономірності (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Значення показників Wilks' Lambda розподілу даних показників СКГ у пацієнтів з ВШ на різних стадіях

Функції	Лямбда Вілкса	χ^2	df	p
1	0,766	17,89	6	0,006
2	0,953	3,23	2	0,199

Для перевірки правильності «гіпотетичного» розподілу спостережень на основі лише закономірностей (профілів) значень показників СКГ треба оцінити якість класифікації спостережень, здійсненої програмою гіпотетично (за профілями) і перевірити цю відповідність емпіричному розподілу.

В цілому за отриманими показниками гіпотетична класифікація виконана на рівні 54,9% і статистична значущість лише однієї дискримінантної функції досягла рівня $p < 0,05$. Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу представлено на рис. 4.1.

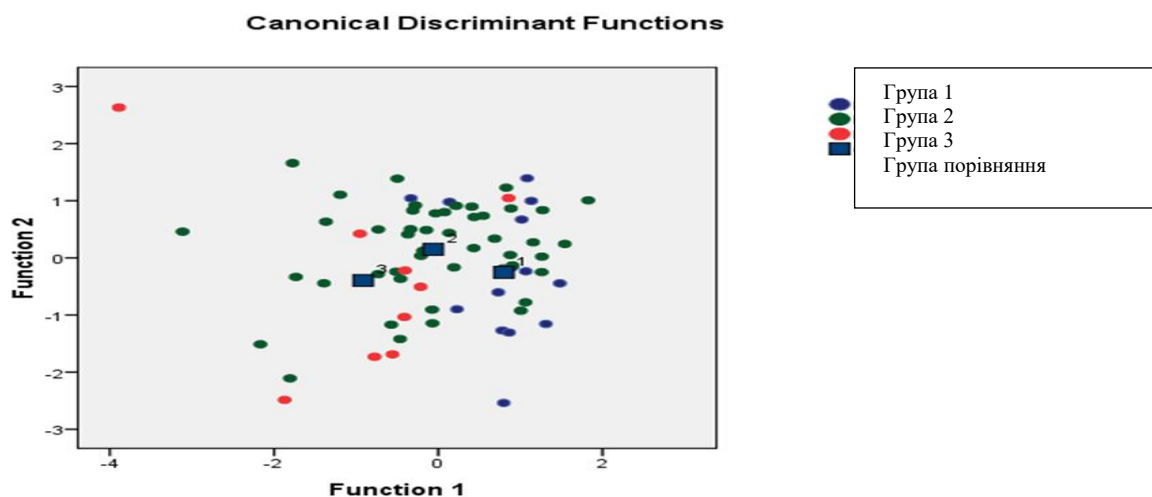


Рис.4.1. Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу показників СКГ у динамічному ТМ, Р-РО і Р-ЗО в групах 1-3

Попередньо необхідно було з'ясувати, чи існують відмінності в значеннях показників СКГ між групами хворих з ВШ (основна клінічна група) та групою порівняння. Для цього ми порівняли кожен групу між собою методом дискримінантного аналізу, використавши масив даних базових показників СКГ в трьох стабілографічних пробах.

Профіль змін показників СКГ у динамічному ТМ, Р-РО і Р-ЗО, що відрізняють групи пацієнтів в клінічних групах 1 і 2 можна оцінити за структурною матрицею (табл. 4.2):

Таблиця 4.2

Структурний розподіл показників СКГ у пацієнтів з ВШ у різних функціональних пробах КС

Структурна матриця	Function	
	1	2
Динамічний ТМ	0,976	-0,085
Р-РО	0,755	0,643
Р-ЗО	0,631	0,546

За даними таблиці видно, що лише для динамічного ТМ для першої дискримінантної функції пряма та сильна кореляція свідчить про суттєву відмінність між даними показників СКГ, тоді як статистично достовірна відмінність між результатами у Р-РО та Р-ЗО не виявлена. Імовірно що на ранніх етапах розвитку пухлини процеси регуляції функції рівноваги знаходяться в стані субкомпенсації і зміни показників функціональних проб КС виявляються лише в динамічному ТМ.

Під час визначення діагностичної цінності функціональних проб методу КС шляхом побудови ROC-кривих було виявлено значну цінність динамічного ТМ (AUC = 0,788). При цьому значення Р-РО і Р-ЗО статистично не значущі. Це може свідчити про розвиток вестибулярної дисфункції на ранніх етапах

розвитку ВШ (група 1), що компенсуються вестибулярною, зоровою та пропріоцептивною системами організму, про що свідчать задовільні показники тесту Ромберга (рис. 4.2).

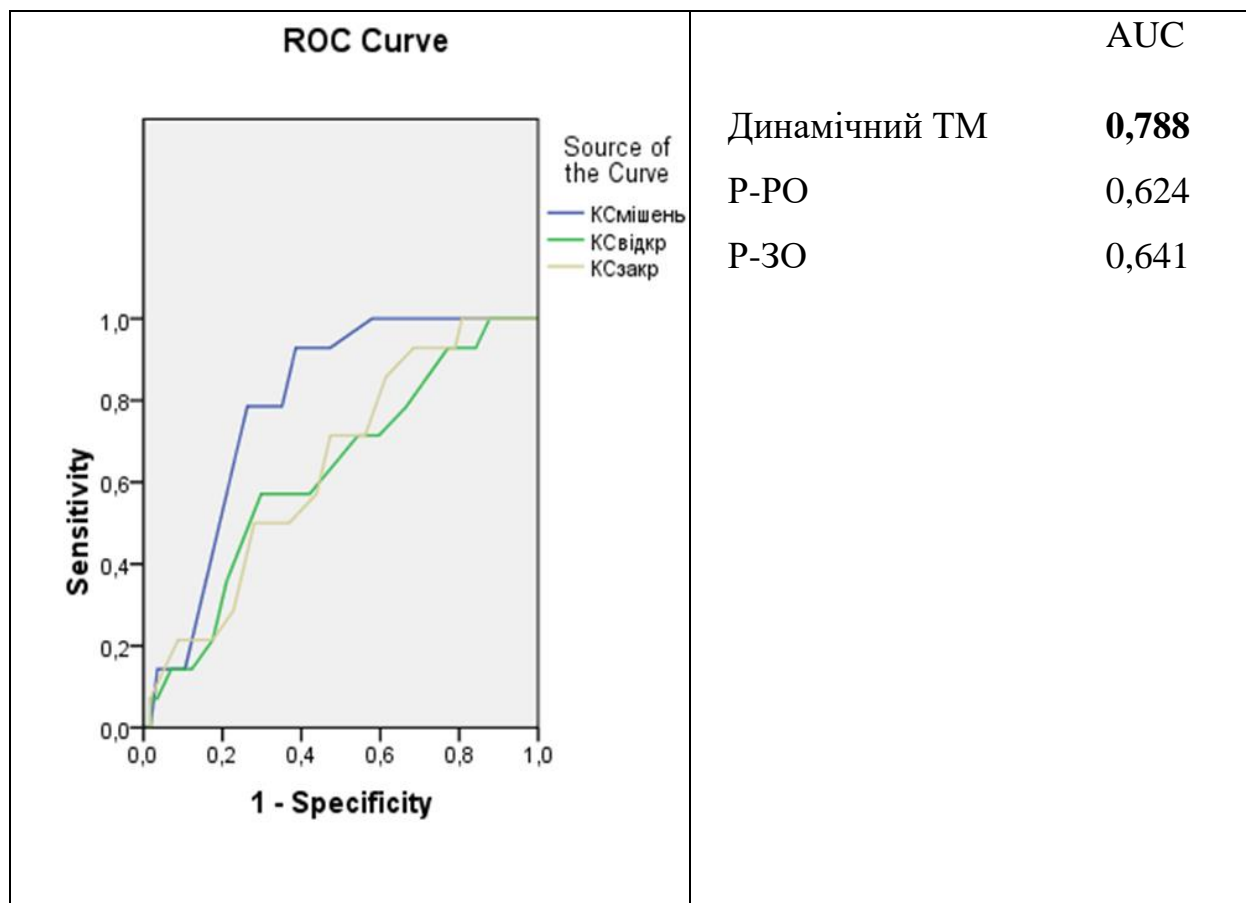


Рис. 4.2. Графічне зображення результатів ROC-аналізу динамічного ТМ, Р-РО і Р-ЗО у пацієнтів клінічної групи 1 з ВШ

Аналізуючи показники тестів стабілографії динамічного ТМ, Р-РО і Р-ЗО у пацієнтів з групи 2, відмічається зниження діагностичної значущості динамічного ТМ (AUC = 444). Це імовірно за все пов'язано із декомпенсацією структурних ланок вестибулярної системи (рис. 4.3).

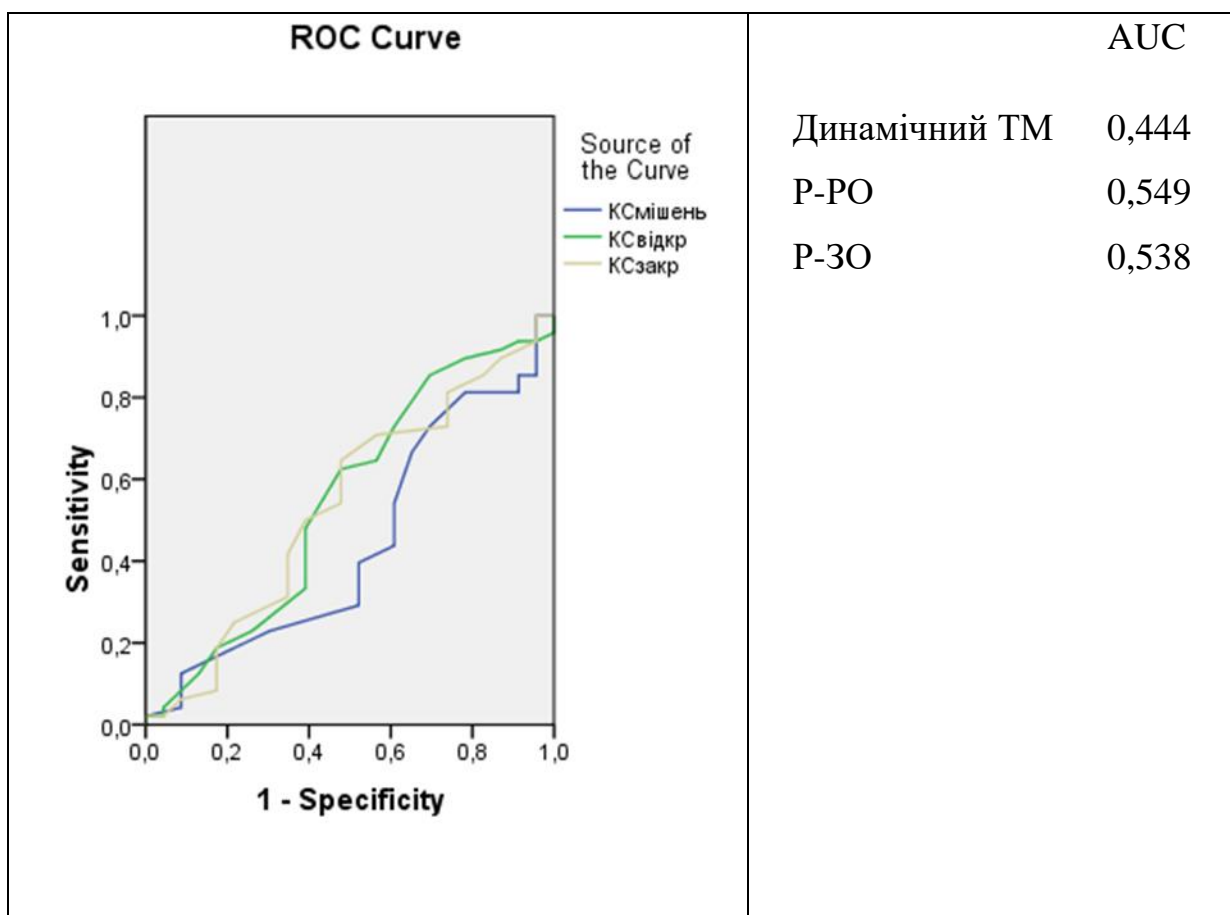


Рис. 4.3. Графічне зображення результатів ROC-аналізу динамічного ТМ, P-PO і P-3O у пацієнтів клінічної групи 2 з ВШ

Подібна ситуація спостерігається і у випадках пацієнтів з групи 3. На графіку видно зниження діагностичної цінності методу КС за даними ROC-аналізу на етапі усіх трьох проб (рис. 4.4).

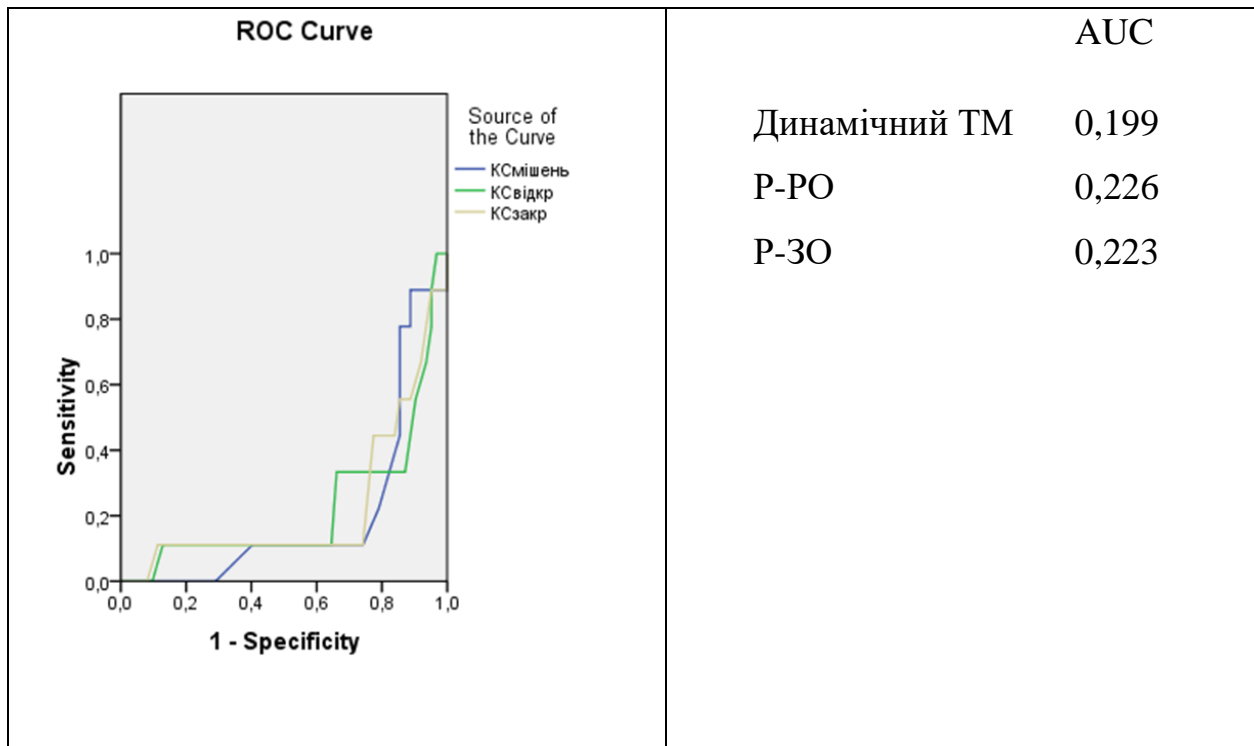


Рис. 4.4. Графічне зображення результатів ROC-аналізу динамічний ТМ, P-PO і P-3O у пацієнтів клінічної групи 3 з ВШ

Для графічного зображення результатів бінарного аналізу залежності кількості вірно класифікованих позитивних прикладів від кількості невірно класифікованих негативних прикладів застосовували метод побудови ROC-кривої. Для визначення чисельної значущості тесту використовували дані про AUC (Area Under Curve) - площа під кривою. Про якість тесту судили за експертною шкалою для значень AUC. При значенні AUC 0,9 - 1,0 якість моделі розцінювали як відмінну, при 0,8 - 0,9 - як дуже добру, при 0,7 - 0,8 - як добру, при 0,6 - 0,7 - як середню, при 0,5 - 0,6 - як задовільну.

Отримані результати інтерпретували за значенням p (ймовірність помилкового відхилення нульової гіпотези про відсутність відмінностей в групах): якщо $p > 0,05$ - нульова гіпотеза про відсутність відмінностей не відхилялася, якщо $p < 0,05$ - відмінності в досліджуваних групах існували.

Для наочності значення і інформативності методу КС з використанням функціональних проб: динамічний ТМ, Р-РО і Р-ЗО ми приводимо «типові» клінічні приклади результатів обстеження пацієнтів з ВШ на різних стадіях захворювання. Нижче, в якості ілюстрації, наведено типові клінічні приклади, що демонструють результати обстеження хворих з ВШ на різних стадіях перебігу хвороби:

Клінічний приклад №1: Хвора Ч-ка О.М. 48 років (Спостереження №79).

Діагноз: D 33.3 Вестибулярна шванома праворуч. Стадія Коос I.

Хвора госпіталізована у відділення субтенторіальної нейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» зі скаргами на суб'єктивний шум у правому вусі, епізоди системного запаморочення, періодичний головний біль. Скарги турбували приблизно 1,5 роки.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний, соматичний статус без відхилень. Неврологічний статус та данні отоневрологічного огляду: свідомість ясна, орієнтований, адекватний, оцінка за шкалою (індексом) Карновського 90%.

За даними отоларингологічного обстеження зафіксована наявність зміщення перегородки носа, хронічний гіпертрофічний риніт. З боку черепних нервів: нюх збережений, очні щілини D=S, зіниці D=S, фотореакція жива, рухи очних яблук в повному об'ємі. Чутливість на обличчі та слизових збережена. Обличчя симетричне (НВ – I). Камертонально, під час проведення дослідження Рінне відмічене зниження слуху на праве вухо. Зафіксовано латералізацію сприйняття звуку вліво під час проведення тесту Вебера. Горизонтальний спонтанний ністагм з легкою латералізацією вправо. Ковтання і фонація не порушені. Язик при висовуванні по середній лінії. Незначна хиткість в позі Ромберга. Оцінка суб'єктивних вестибулярних розладів: за даними анкетування за ДНІ свідчать про наявність у хворих легкого ступеня суб'єктивного сприйняття вестибулярних порушень ДНІ = 16.

Парезів, паралічів, розладів чутливості та патологічних знаків не виявлено. Сухожилкові і періостальні рефлекси D=S. Незначна незначна в позі Ромберга. Менінгеальної симптоматики не має.

За даними тональної порогової аудіометрії відмічався спадаючо-горизонтальний тип аудіологічної кривої (з переважним зниженням слуху в зоні дискантових частот). Справа зафіксовано підвищення порогів чутливості слуху за кістковою провідністю склало 20дБ в діапазоні 125 – 2000 кГц та до 50дБ в діапазоні частот 2000 – 8000кГц. За шкалою ШРГ зниження слуху справ відповідає І ступеню (рис. 4.5).

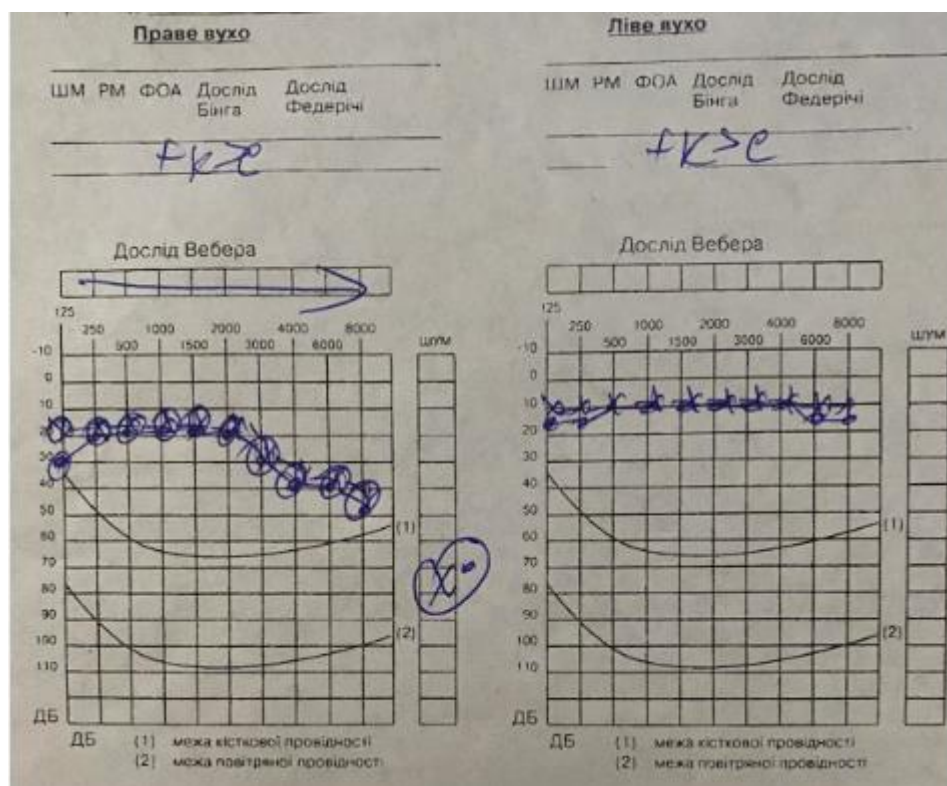


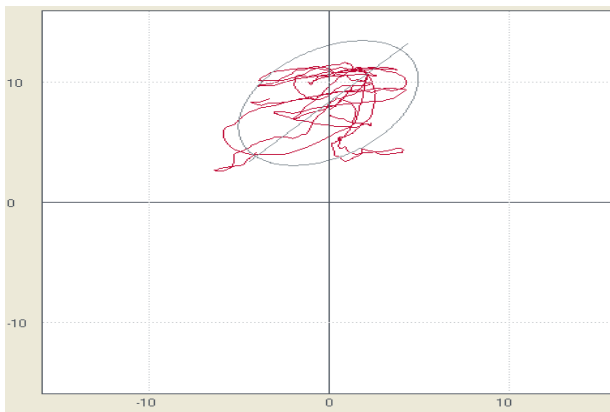
Рис. 4.5. Тональна порогова аудіометрія. (Спостереження №79)

При аналізі даних КС-дослідження значення базових показників СКГ в тому числі ЯФР в Р-РО дещо зміщені в сагітальному напрямку, площа СКГ в межах контрольних значень (табл. 4.3). У той же час відмічається збільшення амплітуди коливання ЗЦТ в сагітальному напрямку з латералізацією вправо (-7,05 мм), та збільшення площі СКГ ($S = 179,9 \text{ мм}^2$, $p < 0,01$) (рис. 4.6).

Значення базових показників СКГ в Р-РО і Р-ЗО (спостереження №79)

Параметри статокінезіграми	V(мм/сек)	ЕІІS(кв.мм)	LX(мм)	LY(мм)	LFS(1/мм)	ЯФР (%)
розплющені очі	7,83	83,3	121,2	74,7	1,799	87
заплющені очі	12,33	228,3	185,1	122,4	1,01	71
Співвідношення	1,58	2,7	1,5	1,6	0,561	

Розплющені очі



Заплющені очі

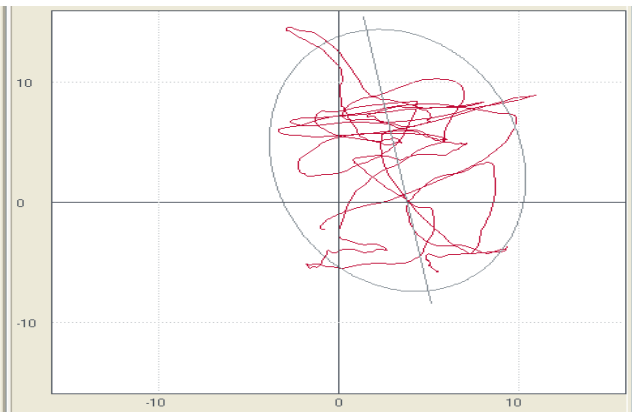


Рис. 4.6. СКГ, Р-РО і Р-ЗО (спостереження №79)

Спектральний аналіз СКГ хворої у Р-РО і Р-ЗО: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,05 – 0,3 Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному напрямках в межах 0,65 – 0,55 Гц у Р-РО і в межах 0,95 – 0,4 у Р-ЗО (табл. 4.4, 4.5). Графік спектру коливань у фронтальному та сагітальному напрямках хворої Ч-ка О.М. наведено на рис. 4.7, 4.8.

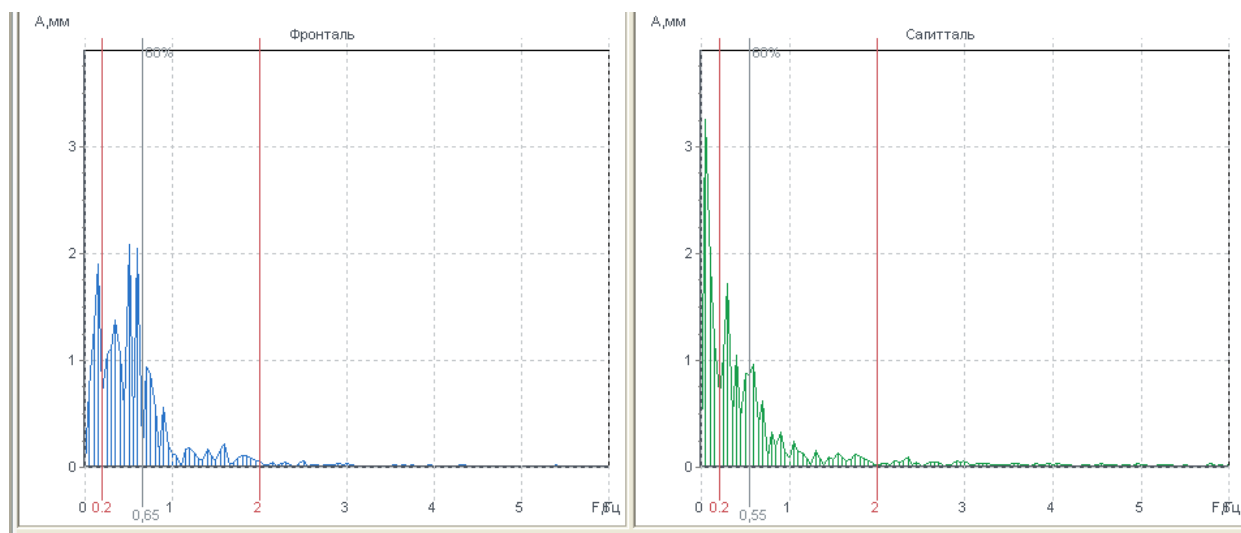


Рис. 4.7. Графік спектру коливань показників СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках Р-РО (спостереження №79)

Таблиця 4.4

Значення показників частоти коливань СКГ та рівня потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках Р-РО (спостереження №79)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина		Сагітальна площина	
Частота першого піка	F1(F)	0,5	Гц	0,05	Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	2,0885	мм	3,252	мм
Частота другого піка	F2(F)	0,6	Гц	0,3	Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	2,0513	мм	1,7173	мм
Частота третього піка	F3(F)	0,15	Гц	0,4	Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	1,8968	мм	1,0456	мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,65	Гц	0,55	Гц

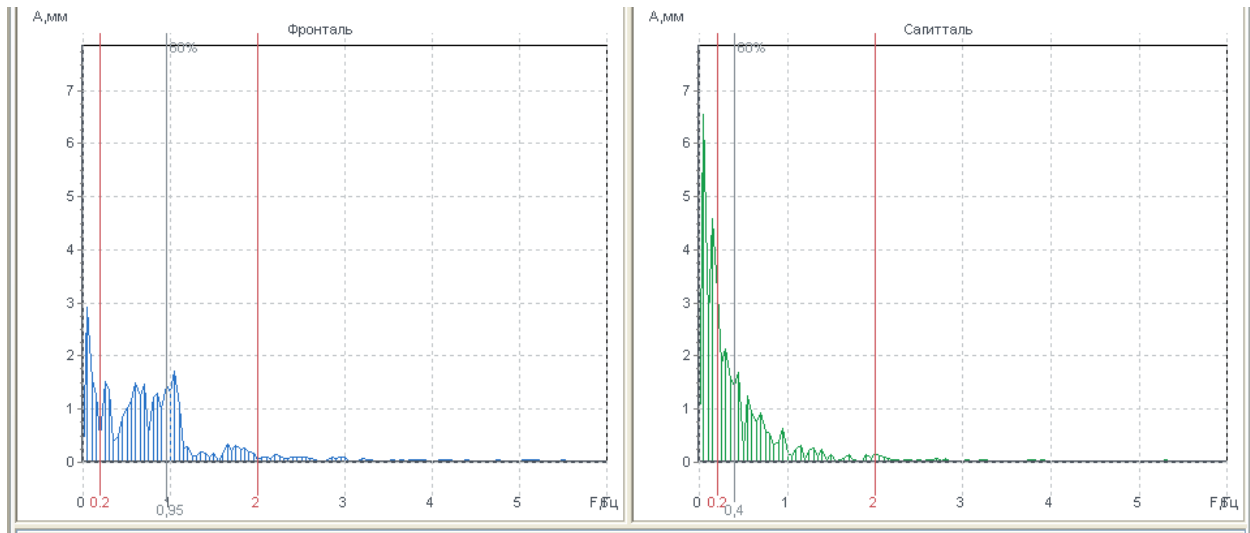


Рис. 4.8. Графік спектру коливань показників СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках Р-ЗО (спостереження №79)

Таблиця 4.5

Значення показників частоти коливань та рівня 60% потужності спектру СКГ у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-ЗО (спостереження №79)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,05 Гц	0,05 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	2,9091 мм	6,541 мм
Частота другого піка	F2(F)	1,05 Гц	0,15 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	1,7081 мм	4,5991 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,25 Гц	0,3 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	1,5124 мм	2,1417 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,95 Гц	0,4 Гц

За результатами, наведених у табл., базових показників СКГ в динамічному ТМ відмічається збільшення амплітуди коливання ЗЦТ в сагітальному напрямку з латералізацією вправо (- 6,48 мм), та збільшення

площі СКГ ($S = 75,3 \text{ мм}^2$, $p < 0,01$) (рис.4.5). При аналізі амплітуди коливань центру тиску відзначено, що в сагітальній площині ($Y_{\text{max}} = 31,4 \pm 13,5 \text{ мм}$) вона була більше, ніж у фронтальній площині ($X_{\text{max}} = 17,8 \pm 10,3 \text{ мм}$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Значення базових показників СКГ у динамічному ТМ (спостереження №79)

	V(мм/сек)	EIS(кв.мм)	LX(мм)	LY(мм)	LFS(1/мм)	ЯФР (%)
Параметри статокінезіграми	20,08	419,3	178,2	314,1	0,753	49,1 5

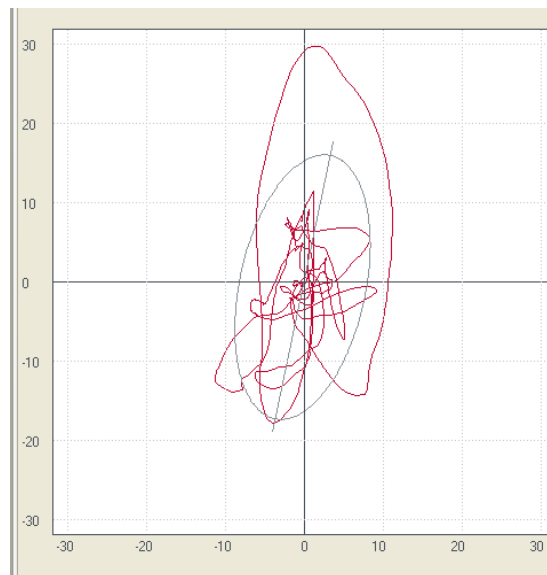


Рис. 4.9. СКГ, динамічний ТМ (спостереження №79)

Аналіз базових показників СКГ хворої Ч-ка О.М. у динамічному ТМ: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,4 – 0,05 Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному складає 0,65 Гц (табл. 4.7). Графік спектру коливань у

фронтальному та сагітальному напрямках хворої Ч-ка О.М. динамічному ТМ представлено на рис. 4.10.

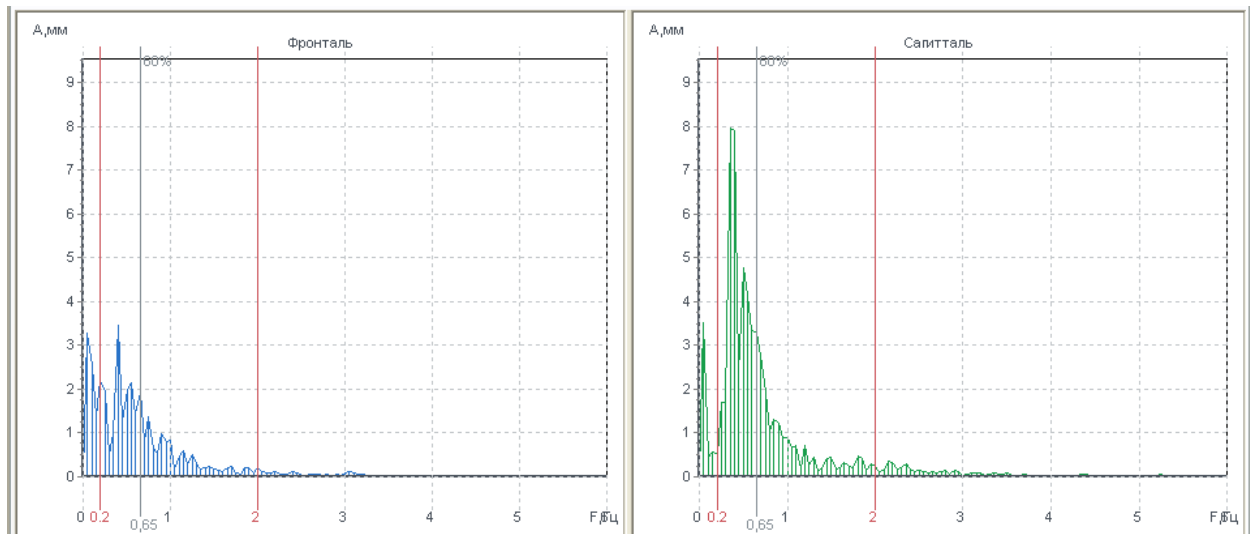


Рис.4.10. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямку у динамічному ТМ (спостереження №79)

Таблиця 4.7

Показники частоти коливань та рівня потужності спектру СКГ у сагітальному та фронтальному напрямках у динамічному ТМ (спостереження №79)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина		Сагітальна площина	
Частота першого піка	F1(F)	0,4	Гц	0,35	Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	3,4489	мм	7,9495	мм
Частота другого піка	F2(F)	0,05	Гц	0,5	Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	3,274	мм	4,7729	мм
Частота третього піка	F3(F)	0,2	Гц	0,05	Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	2,1945	мм	3,5232	мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,65	Гц	0,65	Гц

Результат МРТ обстеження, на серіях сагітальних, аксілярних та коронарних МР-зрізів у режимі T1 і T2, Flair та DWI-зважених зображень з в/в контрастним підсиленням візуалізовано новоутворення у ділянці мосто-мозочкового кута справа з розширенням та зміною МР-сигналу від внутрішнього слухового ходу умовними розмірами 0,5*1,0*0,8см, яке гомогенно контрастно підсилюється (рис. 4.11).

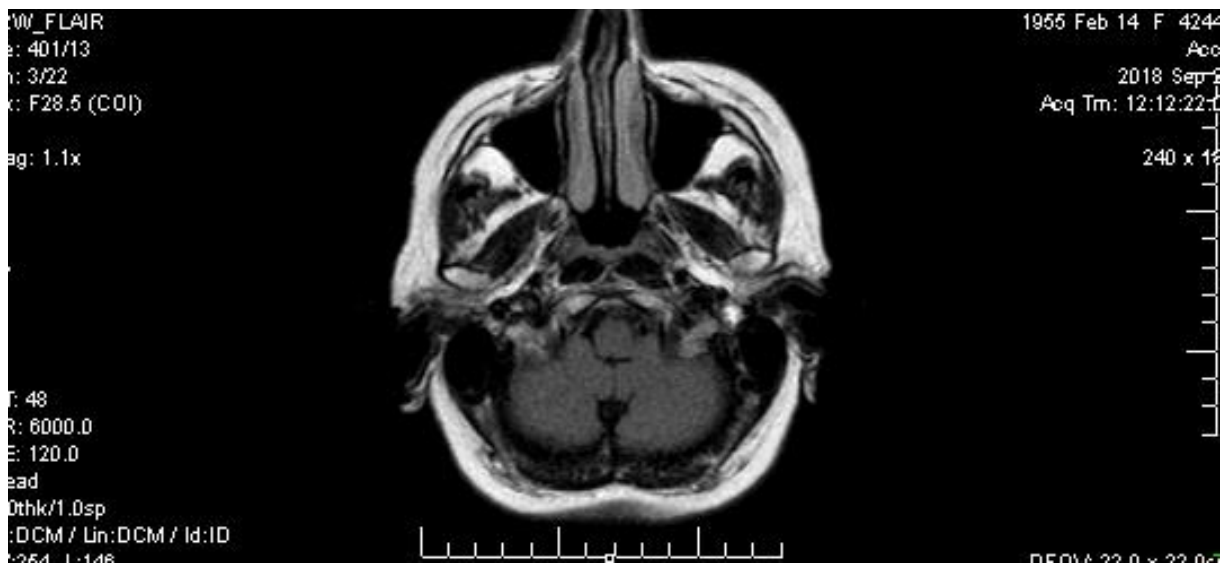


Рис. 4.11. Пухлина ММК, розміром до 10 мм (за класифікацією Koos I). МРТ із високою роздільною здатністю (T2W-3D-DRIVE) (спостереження №79)

Таким чином, різниця у скаргах хворої та результатах об'єктивної оцінки вестибулярних порушень методом КС свідчить про стадію компенсації за рахунок патофізіологічних зв'язків і багаторівневості вестибулярного аналізатора (центральної регуляторних механізмів), що беруть участь в підтримці рівноваги.

Отже, скарги на суб'єктивний шум у вусі, епізодичне запаморочення, одностороннє зниження слуху має насторожити щодо подальшого інструментального і поглибленого отоневрологічного обстеження. Дані КС можна вважати позитивним прогностичним критерієм у збереженні функції рівноваги.

Клінічний приклад №2: Хвора Ре-ко О.І. 48 роки (спостереження №39).

Діагноз: D 33.3 Вестибулярна шванома справа. Стадія ВШ за класифікацією Koos II.

Хвора госпіталізована у відділення субтенторіальної нейроонкології Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П Ромоданова НАМН України» зі скаргами на поступову (протягом 5 років) втрату слуху, епізоди запаморочення, епізоди порушення рівноваги, порушення чутливості шкіри обличчя справа (періодично, що пов'язує з психо-емоційним напруженням), головний біль, загальну слабкість. Скарги турбували приблизно 5 років.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний. Соматичний статус без відхилень. Неврологічний статус та данні отоневрологічного огляду: свідомість ясна, орієнтована, адекватна. Оцінка за шкалою (індексом) Карновського 80%. За даними отоларингологічного обстеження ЛОР-патології не зафіксовано. З боку черепних нервів: нюх збережений, очні щілини D=S, зіниці D=S, фотореакція жива, рухи очних яблук в повному об'ємі. Чутливість на обличчі справа знижена в області іннервації 2ї гілки трійчастого нерва. Обличчя симетричне (НВ – I). Камертонально, під час проведення дослідів Рінне відмічене зниження слуху на праве вухо. Зафіксовано латералізацію сприйняття звуку вліво під час проведення тесту Вебера. Горизонтальний спонтанний ністагм середньорозмашисті поштовхи з посиленням амплітуди вправо. Ковтання і фонація не порушені. Язик при висовуванні по середній лінії. Незначна хиткість в позі Ромберга. Оцінка суб'єктивних вестибулярних розладів: за даними анкетування за ДНІ свідчать про наявність у хворих легкого ступеня суб'єктивного сприйняття вестибулярних порушень ДНІ = 14. Парезів, паралічів, розладів чутливості та патологічних знаків не виявлено. Сухожилкові і періостальні рефлексії D=S. Незначна в позі Ромберга. Менінгеальної симптоматики немає.

За даними тональної порогової аудіометрії відмічався горизонтальний тип аудіометричної кривої (рівномірне зниження слуху на всіх частотах). справа зафіксовано підвищення значень порогів чутливості слуху по повітряному та

кістковому звукопроведенню складало 50 ± 10 дБ на всіх досліджуваних частотах (рис. 4.12).

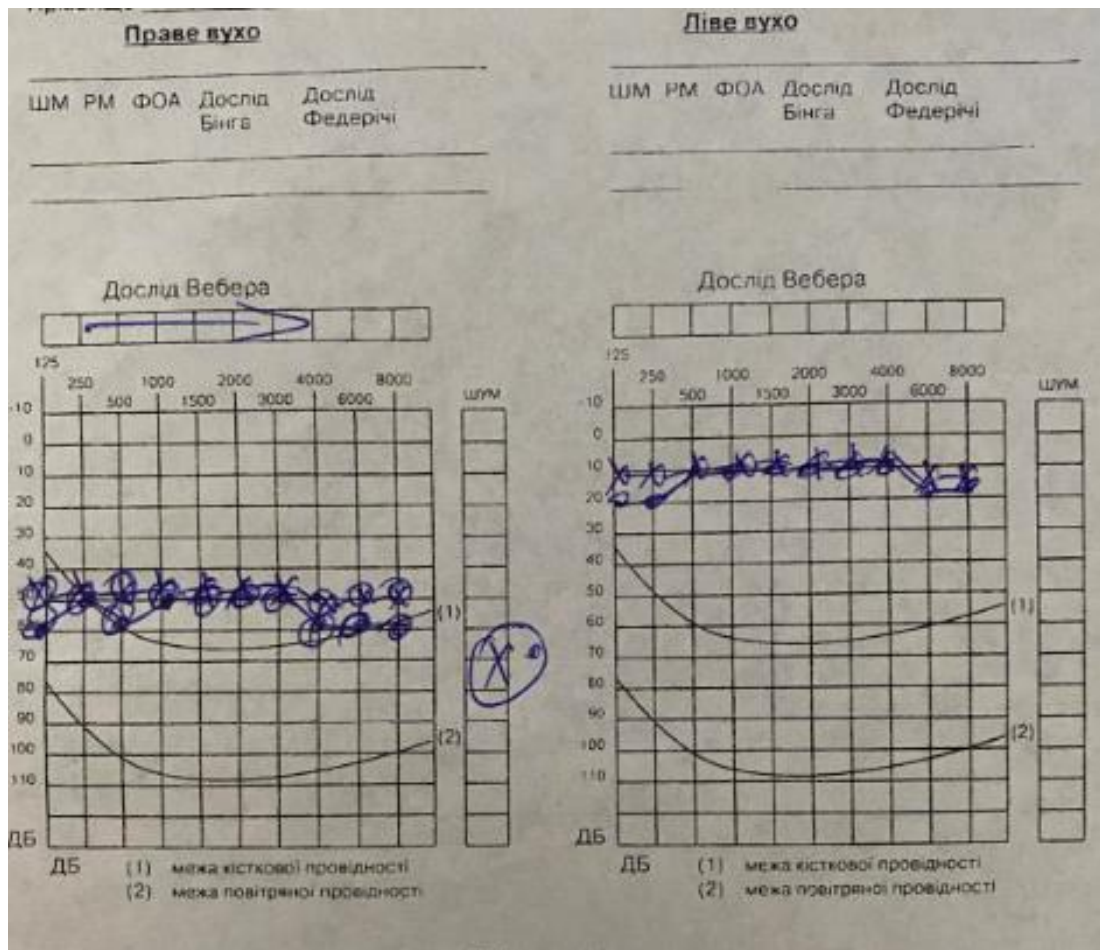


Рис. 4.12. Тональна порогова аудіометрія (спостереження №39).

За результатами виконаної КС-дослідження значення показників СКГ у в Р-РО дещо зміщені в сагітальному та фронтальному напрямках. Латералізація ЗЦТ у фронтальній площині – 1,18 мм. У Р-РО виявлено збільшення амплітуди коливань ЗЦТ в сагітальній площині (зміщення в сагітальній площині — 8,7, у фронтальному 4,9), збільшення площі СКГ ($S = 113,7 \text{ мм}^2$, $p < 0,01$) (табл. 4.8), (рис. 4.13).

Таблиця 4.8

Значення базових показників СКГ в Р-РО і Р-ЗО (спостереження №39)

Параметри статокінезіграми	V(мм/сек)	ЕПС(кв.мм)	LX(мм)	LY(мм)	LFS(1/мм)	ЯФР (%)
Розплющені очі	5,29	49	45,9	87,4	2,089	94
Заплющені очі	14,2	78,6	87	259,4	2,376	64
Співвідношення	2,68	1,6	1,9	3	1,137	

Розплющені очі

Заплющені очі

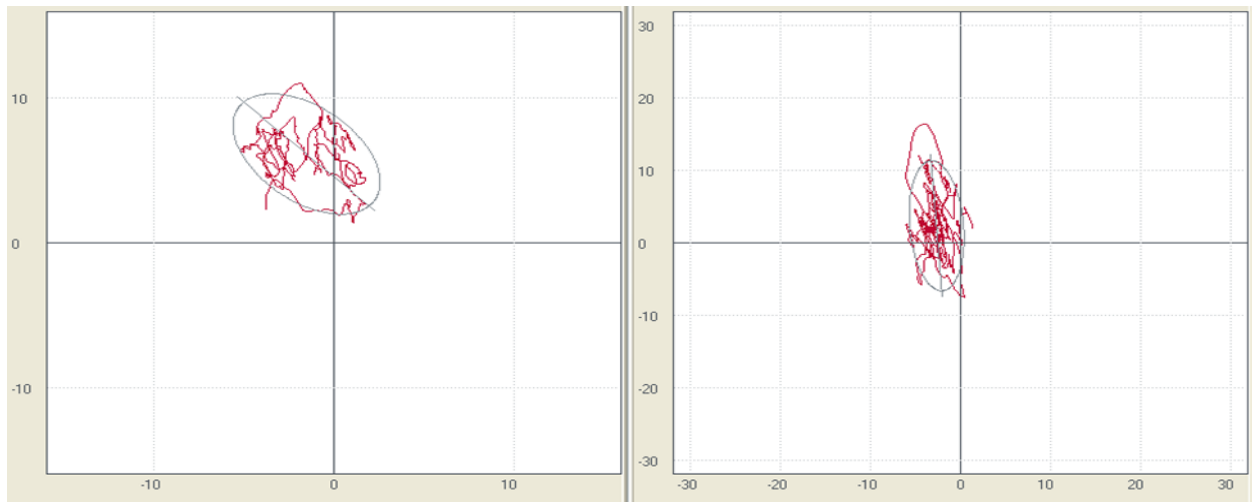


Рис. 4.13. СКГ, Р-РО і Р-ЗО (спостереження №39)

Спектральний аналіз СКГ хворої Ре-ко О.І. у Р-РО і Р-ЗО: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦГ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,05 – 0,65Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному напрямках в межах 0,45 – 0,7 Гц у Р-РО і в межах 0,9 – 0,95 у Р-ЗО (табл. 4.9, 4.10). Графік спектру коливань у фронтальному та сагітальному напрямках хворої Ре-ко О.І. наведено на рис. 4.14, 4.15.

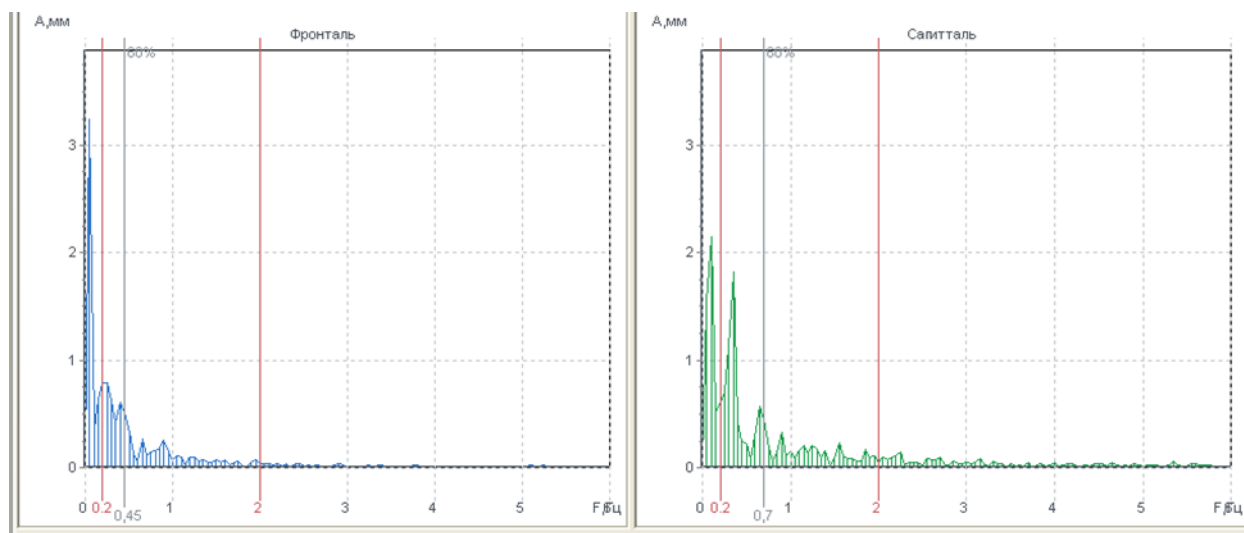


Рис. 4.14. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках графічних показників Р-РО (спостереження №39)

Таблиця 4.9

Значення показників СКГ амплітуди, частоти коливань та рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-РО (спостереження №39)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,05 Гц	0,1 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	3,2399 мм	2,152 мм
Частота другого піка	F2(F)	0,25 Гц	0,35 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	0,7952 мм	1,8281 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,4 Гц	0,65 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	0,667 мм	0,5716 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,45 Гц	0,7 Гц

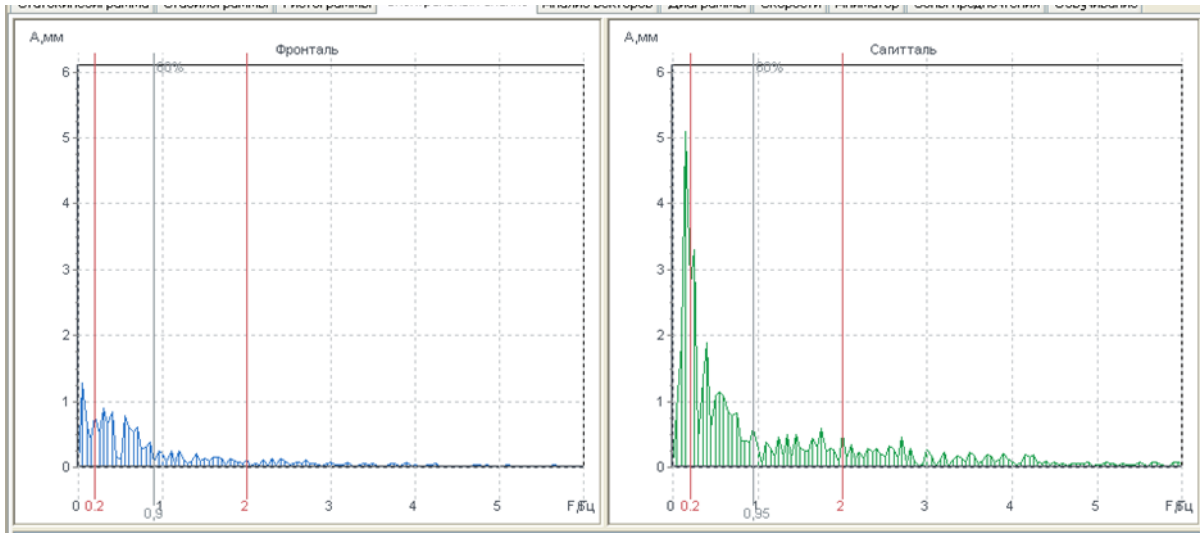


Рис. 4.15. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках Р-ЗО (спостереження №39)

Таблиця 4.10

Значення показників частоти коливань та потужності спектру СКГ у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-ЗО очима (спостереження №39)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина		Сагітальна площина	
Частота першого піка	F1(F)	0,05	Гц	0,15	Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	1,2852	мм	5,0891	мм
Частота другого піка	F2(F)	0,3	Гц	0,25	Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	0,8945	мм	3,307	мм
Частота третього піка	F3(F)	0,4	Гц	0,4	Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	0,8459	мм	1,8915	мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,9	Гц	0,95	Гц

За результатами СКГ в динамічному ТМ відмічається збільшення амплітуди коливання ЗЦТ в сагітальному та фронтальному напрямку з

латералізацією вправо (- 13,65 мм), та збільшення площі СКГ ($S = 314,9\text{мм}^2$, $p < 0,01$) (рис. 4.16). При аналізі амплітуди коливань центру тиску в сагітальній площині ($Y_{\text{max}} = 17,9 \pm 16,5$ мм) та у фронтальній площині ($X_{\text{max}} = 17,1 \pm 12,3$ мм) практично однакові (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Значення СКГ у динамічному ТМ (спостереження №39)

	V (мм/сек)	EIS (кв.мм)	LX (мм)	LY (мм)	LFS (1/мм)	КФР (%)
Параметри статокінезіграми	13,64	86	171,1	174,8	3,149	64,14

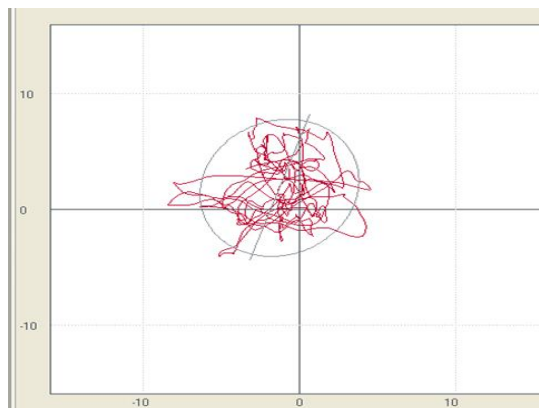


Рис. 4.16. Аналіз спектрограми у динамічному ТМ (спостереження №39)

Аналіз даних СКГ хворої Ре-ко О.І. у динамічному ТМ: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,65 – 0,25 Гц (табл. 4.12). виявлено зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному до 0,95 Гц та у сагітальному напрямку – 0,85 Гц (рис. 4.16). Тобто, для підтримки стійкості тіла у сагітальній та фронтальній площині необхідно більше енергії спектру коливань, однак, за рахунок компенсаторних механізмів підтримка стійкості

знаходиться в межах допустимих вікових норм. Графік спектру коливань у фронтальному та сагітальному напрямках представлено на рис.4. 17.

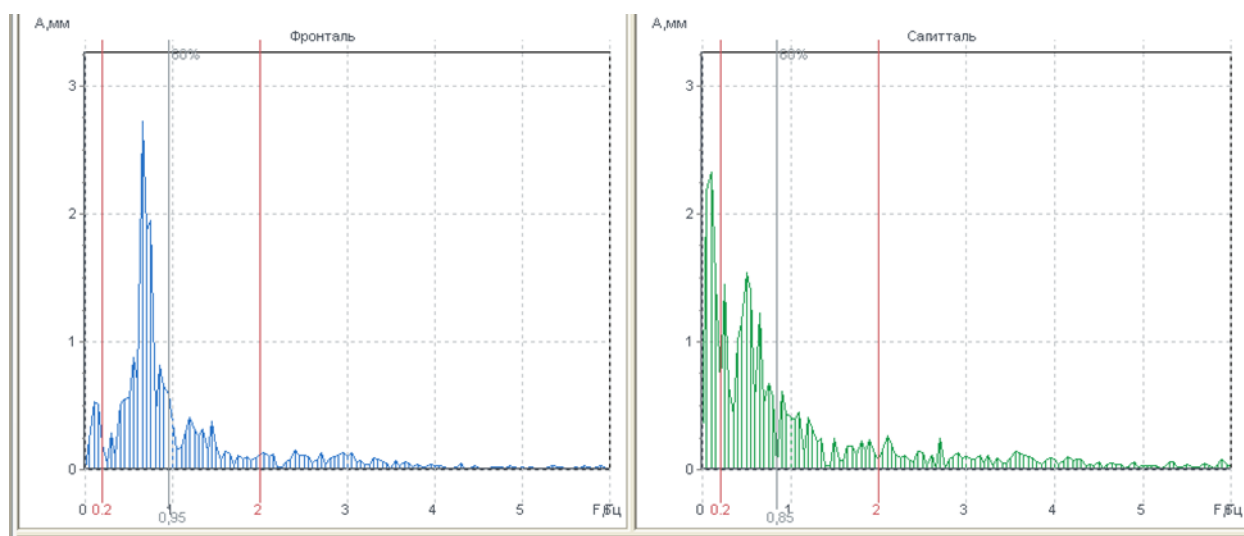


Рис.4.17. Графік спектру коливань СКГ у динамічному ТМ (спостереження №39)

Таблиця 4. 12

Значення показників частоти коливань та рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках у динамічному ТМ (спостереження №39)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина		Сагітальна площина	
Частота першого піка	F1(F)	0,65	Гц	0,1	Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	2,7219	мм	2,3238	мм
Частота другого піка	F2(F)	0,75	Гц	0,5	Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	1,952	мм	1,5404	мм
Частота третього піка	F3(F)	0,55	Гц	0,25	Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	0,8789	мм	1,4489	мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,95	Гц	0,85	Гц

Результат МРТ обстеження: на серіях сагітальних, аксілярних та коронарних МР-зрізів у режимі T1 і T2, Flair та DWI-зважених зображень з в/в контрастним підсиленням візуалізовано новоутворення, переважно солідне, у ділянці мосто-мозочкового кута справа з розширенням та зміною МР-сигналу від внутрішнього слухового ходу умовними розмірами 1,5*1,0*1,3см. позамозкова пухлина мосто-мозочкового кута, ВШ (рис.4.18).

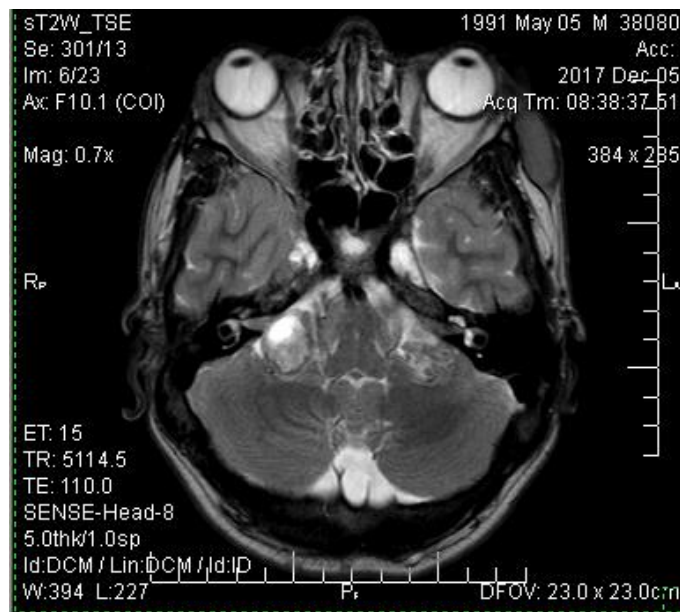


Рис. 4.18. ВШ за критеріями Коос II. МРТ із високою роздільною здатністю (T2W-3D-DRIVE) (спостереження №39)

Дані показники результатів КС свідчать про стадію субкомпенсації (порушення функції рівноваги у Р-ЗО, при цьому зберігається функція рівноваги у Р-РО та у динамічному ТМ).

Клінічний приклад №3: Хвора Б-ва Н.І. 67 років (спостереження №78).

Діагноз: D 33.3 Вестибулярна шванома справа. Стадія ВШ за класифікацією Коос III.

Хвора госпіталізована у відділення субтенторіальної нейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П Ромоданова НАМН України» зі скаргами на поступову прогресуючу втрату слуху, дискомфортом у

вусі справа, стійке запаморочення, хиткість під час ходи, затерпання шкіри обличчя справа, асиметрію обличчя, головний біль, періодичну нудота. Скарги поступово наростали приблизно 6 років.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Соматичний статус без грубої соматичної патології.

Неврологічний статус та дані отоневрологічного огляду: свідомість ясна, орієнтована, адекватна. Оцінка за шкалою (індексом) Карновського 70%.

За даними стандартизованого оториноларингологічного обстеження зафіксована наявність зміщення перегородки носа, хронічний гіпертрофічний риніт, хронічний компенсований тонзиліт. З боку черепних нервів: нюх збережений, очні щілини D=S, зіниці D=S, фотореакція жива, рухи очних яблук в повному об'ємі. Чутливість на обличчі та слизових порушена справа в зоні іннервації всіх трьох гілок трійчастого нерва. Обличчя асиметричне (НВ – II). Камертонально, під час проведення досліджу Рінне відмічене зниження слуху на праве вухо. Зафіксовано латералізацію сприйняття звуку вліво під час проведення тесту Вебера. Горизонтальний спонтанний ністагм середньрозмашисті поштовхи з латералізацією вправо. Ковтання і фонація не порушені. Язик при висовуванні по середній лінії. Хиткість в позі Ромберга. Оцінка суб'єктивних вестибулярних розладів: за даними анкетування за ДНІ = 42 (помірного ступеня вестибулярні порушення).

Парезів, паралічів, розладів чутливості та патологічних знаків не виявлено. Сухожилкові і періостальні рефлекси D=S. Незначна в позі Ромберга. Менінгеальної симптоматики немає.

За даними тональної порогової аудіометрії відмічався спадаючо-горизонтальний тип аудіологічної кривої (з переважним зниженням слуху в зоні дискантових частот). Справа зафіксовано підвищення порогів чутливості слуху за кістковою провідністю склало 60дБ в діапазоні 125 – 1000кГц та до 80дБ в діапазоні частот 1500 – 4000кГц. Відмічався «обрив» (раптове зниження) в сприйнятті повітрянопроведених звуків, починаючи з 5000 кГц. За шкалою ШРГ зниження слуху праворуч відповідає IV ступеню (рис. 4.19).



Рис. 4.19 Тональна порогова аудіометрія. (спостереження №78)

За даними результатів КС значення базових показників СКГ в Р-РО відмічається відхилення показників (у сагітальній площині з відхиленням вправо на $-16,5\text{мм}$ (рис. 4.20). В стабілографічній Р-ЗО виявлено збільшення амплітуди коливань ЗЦТ у фронтальній площині у іпсилатеральному напрямку (зміщення в сагітальній площині $-18,35\text{ мм}$) та збільшення площі СКГ ($S = 238,1\text{мм}^2$, $p < 0,01$) (табл.4.13).

Таблиця 4.13

Значення базових показників СКГ (спостереження №78)

Параметри статокінезиграми	V(мм/сек)	EIS(кв.мм)	LX(мм)	LY(мм)	LFS(1/мм)	КФР (%)
Розплющені очі	4,87	29,6	33,9	83,4	2,543	95
Заплющені очі	8,15	51,1	57,7	141	2,381	85
Співвідношення	1,68	1,7	1,7	1,7	0,936	

Розплющені очі

Заплющені очі

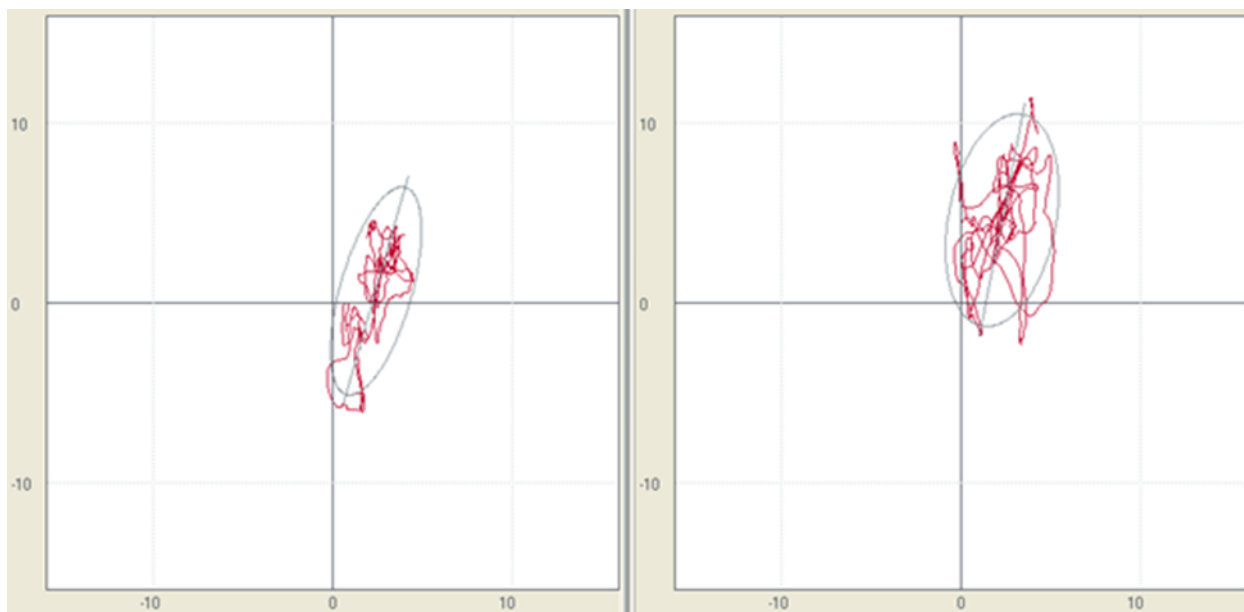


Рис. 4.20. СКГ, P-PO і P-3O (спостереження №78)

Аналіз даних СКГ хворої Б-ва Н.І. у P-PO і P-3O: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,5 – 0,45Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному напрямках в межах 0,6 – 0,8Гц у P-PO і в межах 0,65 – 0,85 у P-3O (табл.4.14, 4.15). Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках хворої Б-ва Н.І. наведено на рис. 4.21, 4.22.

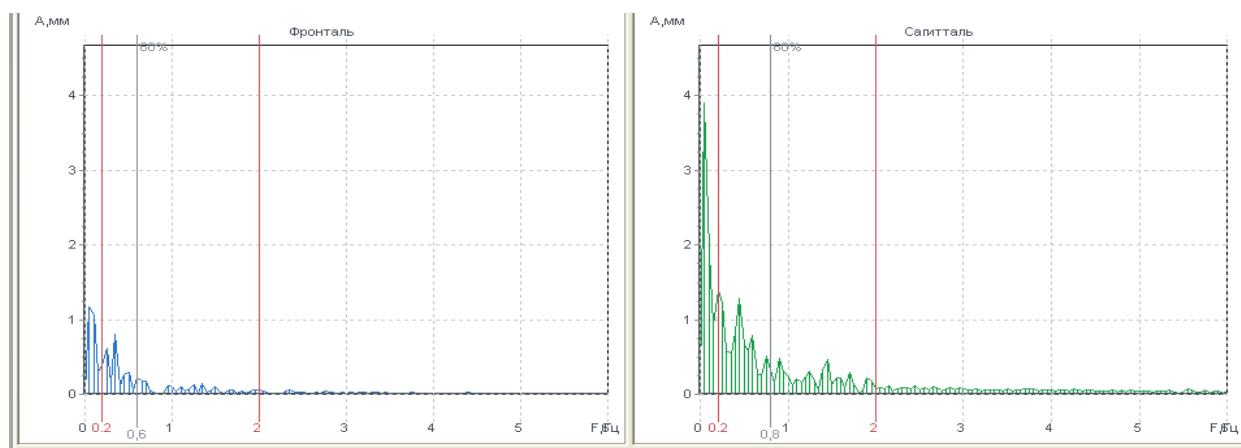


Рис. 4.21. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках P-PO (спостереження №78)

Таблиця 4.14

Значення показників частоти коливань та рівня потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-РО (спостереження №78)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина		Сагітальна площина	
Частота першого піка	F1(F)	0,5	Гц	0,05	Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	1,1746	мм	3,893	мм
Частота другого піка	F2(F)	0,35	Гц	0,2	Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	0,8025	мм	1,3897	мм
Частота третього піка	F3(F)	0,25	Гц	0,45	Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	0,6189	мм	1,2797	мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,6	Гц	0,8	Гц

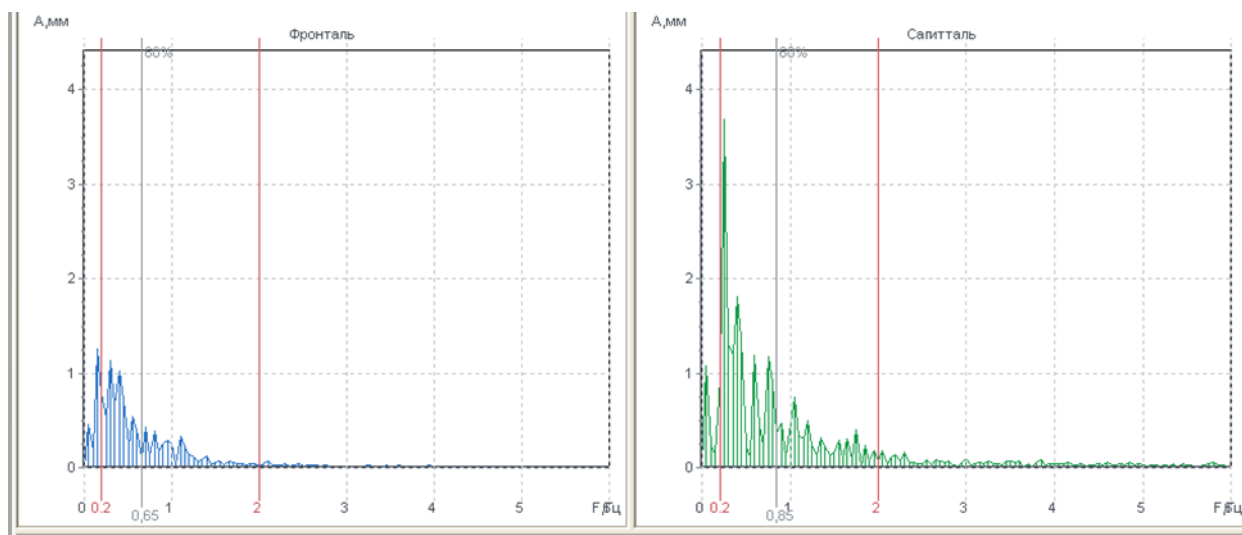


Рис. 4.22. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках Р-30 (спостереження №78)

Таблиця 4.15

Значення показників частоти коливань та рівня потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-30 (спостереження №78)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,15 Гц	0,25 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	1,2558 мм	3,6801 мм
Частота другого піка	F2(F)	0,3 Гц	0,4 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	1,1275 мм	1,8023 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,4 Гц	0,6 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	1,0178 мм	1,1902 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,65 Гц	0,85 Гц

Значення базових показників СКГ в динамічному ТМ мали збільшення амплітуди та частоти коливань ЗЦТ у фронтальній площині (зміщення у фронтальній площині — -11,33 мм) та збільшення площі СКГ ($S = 342 \text{ мм}^2$, $p < 0,01$) (рис. 4.23). При аналізі амплітуди коливань центру тиску в сагітальній площині ($Y_{\text{max}} = 13,5 \pm 11,5 \text{ мм}$) та у фронтальній площині ($X_{\text{max}} = 9,4 \pm 2,3 \text{ мм}$) практично однакові (табл.4.16).

Таблиця 4.16

Значення СКГ у динамічному ТМ (спостереження №78)

	V (мм/сек)	EIS кв.мм)	LX (мм)	LY (мм)	LFS (1/мм)	КФР (%)
Параметри статокінезіграми	9,16	45,5	94,3	135,9	3,420	82,93

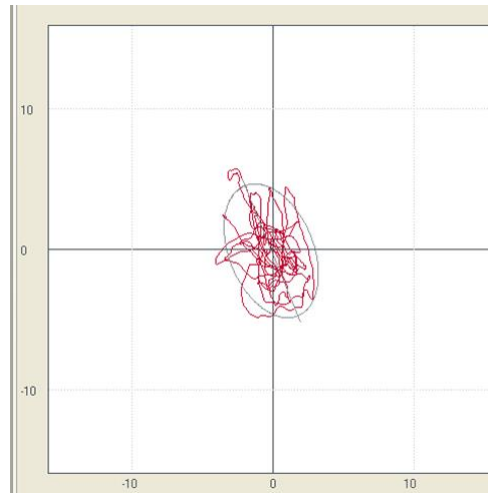


Рис. 4.23. СКГ, динамічному ТМ у (спостереження №78)

Спектральний аналіз СКГ даного спостереження в динамічному ТМ: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,1 – 0,2Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному знаходились в межах 0,85 – 0,75 Гц (табл. 4.17). Графік спектру коливань у фронтальному та сагітальному напрямках хворої Б-ва Н.І. у динамічному ТМ представлено на рис.4.24.

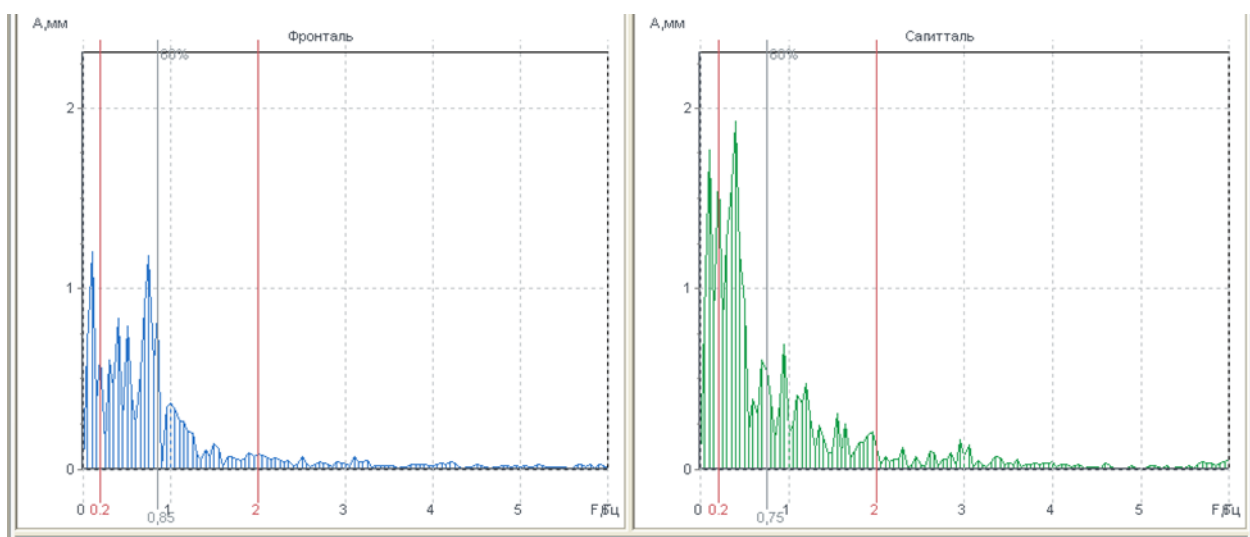


Рис. 4.24. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямку у динамічному ТМ (спостереження №78)

Таблиця 4.17

Значення показників частоти коливань та рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках в динамічному ТМ (спостереження №78)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,1 Гц	0,4 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	1,2042 мм	1,9235 мм
Частота другого піка	F2(F)	0,75 Гц	0,1 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	1,1845 мм	1,7669 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,85 Гц	0,2 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	0,8562 мм	1,6359 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,85 Гц	0,75 Гц

Результат МРТ обстеження: На серіях сагітальних, аксілярних та коронарних МР-зрізів у режимі T1 і T2, Flair та DWI-зважених зображень з в/в контрастним підсиленням візуалізовано новоутворення, у ділянці мосто-мозочкового кута справа з розширенням та зміною МР-сигналу від внутрішнього слухового ходу умовними розмірами 1,5*2,3*3,1см з рівномірним контрастуванням, що щільно контактує зі стовбуровими структурами – позамозкова пухлина мосто-мозочкового кута справа, ВШ (рис. 4.25).

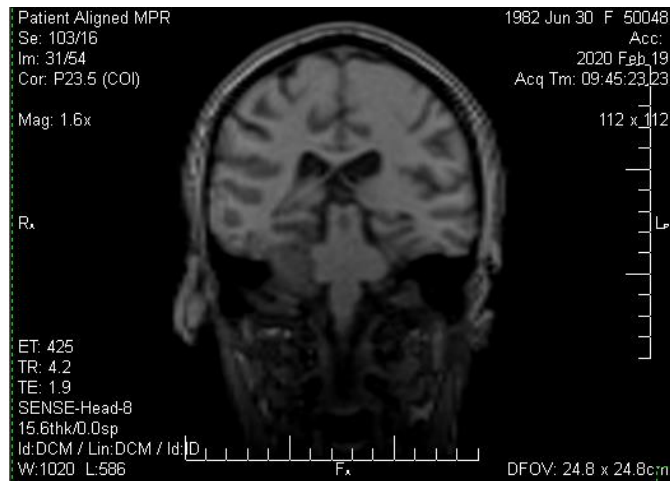


Рис. 4.25. ВШ за критеріями Коос III. МРТ із високою роздільною здатністю (T2W-3D-DRIVE) (спостереження №78)

Отже, результати специфічного етапного клініко-інструментального дослідження (отоневрологічного) із застосуванням результатів КС доводить і кількісно характеризує ознаки декомпенсації вестибулярної функції у пацієнта із ВШ, яка відповідає III клінічній групі, що підтверджує і клінічна картина.

Клінічний приклад №4: Хворий Гр-ко К.В. 62 роки (спостереження №43).

Діагноз: D 33.3 Вестибулярна шванома зліва. Стадія ВШ за класифікацією Коос IV.

Хворий госпіталізований у відділення субтенторіальної нейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П Ромоданова НАМН України» зі скаргами на поступову втрату слуху зліва, виражене порушення рівноваги, постійне запаморочення, затерпання шкіри обличчя та слизової порожнини рота, порушення смаку, асиметрію обличчя, інтенсивний головний біль, нудоту, періодичне двоїння в очах, поперхування рідкою їжею. Скарги турбували приблизно 9 років.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Соматичний статус без відхилень. Неврологічний статус та дані отоневрологічного огляду: свідомість ясна, орієнтований, адекватний. Оцінка за шкалою (індексом) Карновського 60%. За даними стандартизованого оториноларингологічного обстеження зафіксована наявність зміщення перегородки носа, хронічний гіпертрофічний

риніт. З боку черепних нервів: нюх збережений, очні щілини $D \leq S$, зіниці $D=S$, фотореакція жива, рухи очних яблук в повному об'ємі. Чутливість на обличчі та слизових в області іннервації гілок трійчастого нерва знижена, слезотеча. Обличчя асиметричне (NV – IV). Камертонально, під час проведення досліджу Рінне відмічене різке зниження слуху на ліве вухо. Зафіксовано латералізацію сприйняття звуку вправо під час проведення тесту Вебера. Камертонально відмічене зниження слуху на ліве вухо. Горизонтальний спонтанний ністагм крупні поштовхи з ротаторним компонентом з латералізацією вліво. Ознаки ураження каудальної групи черепних нервів. Язик при висовуванні по середній лінії. Нестійкий у позі Ромберга. Оцінка суб'єктивних вестибулярних розладів: за даними анкетування за ДНІ свідчать про наявність у хворих вираженого ступеня суб'єктивного сприйняття вестибулярних порушень ДНІ = 52.

Парезів, паралічів, розладів чутливості та патологічних знаків не виявлено. Сухожилкові і періостальні рефлекси $D=S$. Менінгеальної симптоматики позитивні.

За даними тональної порогової аудіометрії відмічався спадаючо-горизонтальний тип аудіологічної кривої (з переважним зниженням слуху в зоні дискантових частот) справа, підвищення порогів чутливості слуху, що становила 40дБ в діапазоні частот 125 – 3000кГц та до 60дБ в діапазоні 4000 – 8000кГц. Зліва зафіксовано різке підвищення порогів чутливості до 100дБ в діапазоні частот 125 – 1000кГц з «обривом». За шкалою ШРГ зниження слуху праворуч відповідає V ступеню (рис. 4.26).

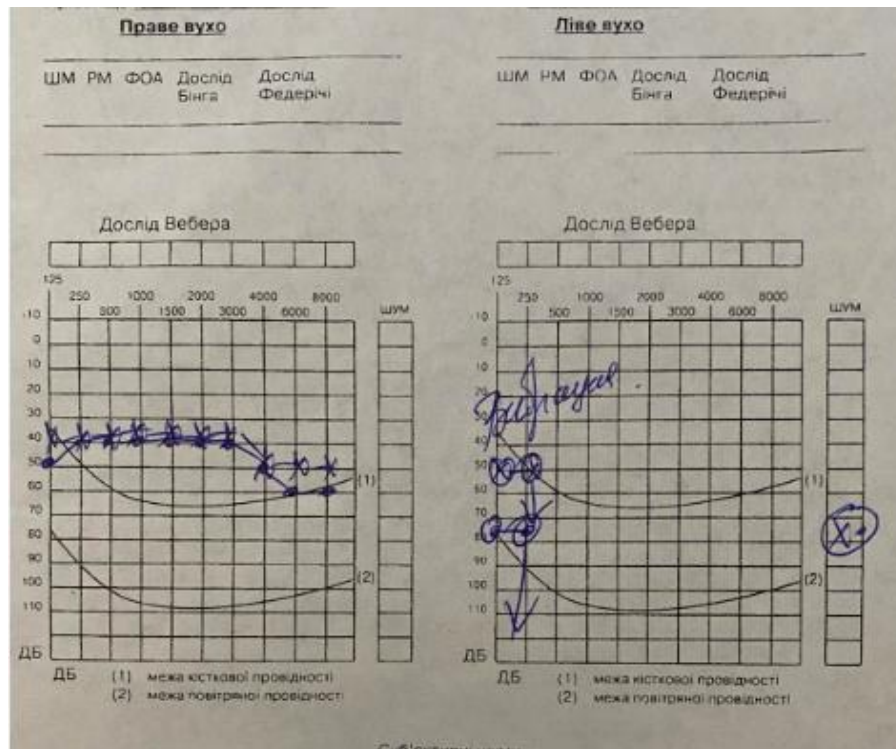


Рис. 4.26. Тональна порогова аудіометрія (спостереження №43)

При аналізі базових показників СКГ в Р-РО відмічається відхилення базових показників (у сагітальній площині з відхиленням вліво на $-18,4\text{мм}$ (рис. 4.27). У Р-РО значення площі СКГ склало $S = 634\text{мм}^2$, $p < 0,01$), центру тиску у фронтальній площині ($X = -219,7\text{мм}$, $p < 0,05$; $Y = -305,9\text{мм}$, $p < 0,01$). В стабілографічній Р-ЗО виявлено збільшення амплітуди коливань ЗЦТ у фронтальній площині у іпсилатеральному напрямку (зміщення в сагітальній площині $-20,2\text{мм}$) та збільшення площі СКГ ($S = 697,5\text{мм}^2$, $p < 0,01$) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Значення базових показників СКГ в Р-РО і Р-ЗО (спостереження №43)

Параметри статокінезиграми	V(мм/сек)	EIS(кв.мм)	LX(мм)	LY(мм)	LFS(1/мм)	ЯФР (%)
Розплющені очі	6,94	30	68,1	110	4,026	90
Заплющені очі	20,29	584,4	219,7	305,9	0,634	44
Співвідношення	2,92	19,4	3,2	2,8	0,157	

Розплющені очі

Заплющені очі

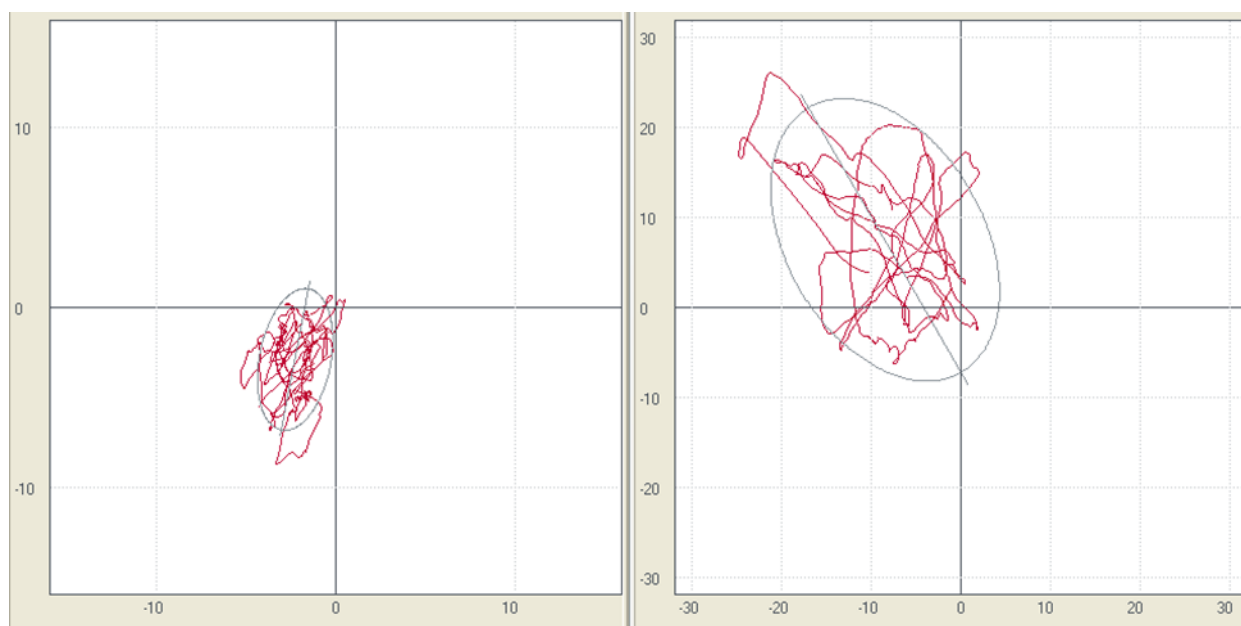


Рис. 4.27. СКГ, Р-РО і Р-ЗО (спостереження №43)

Аналіз СКГ хворого Гр-ко К.В. у Р-РО і Р-ЗО: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,35 – 0,5Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному напрямках в межах 0,95 – 0,9Гц у Р-РО і склав 0,55Гц у Р-ЗО (табл. 4.19, 4.20). Графік спектру коливань у фронтальному та сагітальному напрямках хворого Гр-ко К.В. наведено на рис. 4.28, 4.29.

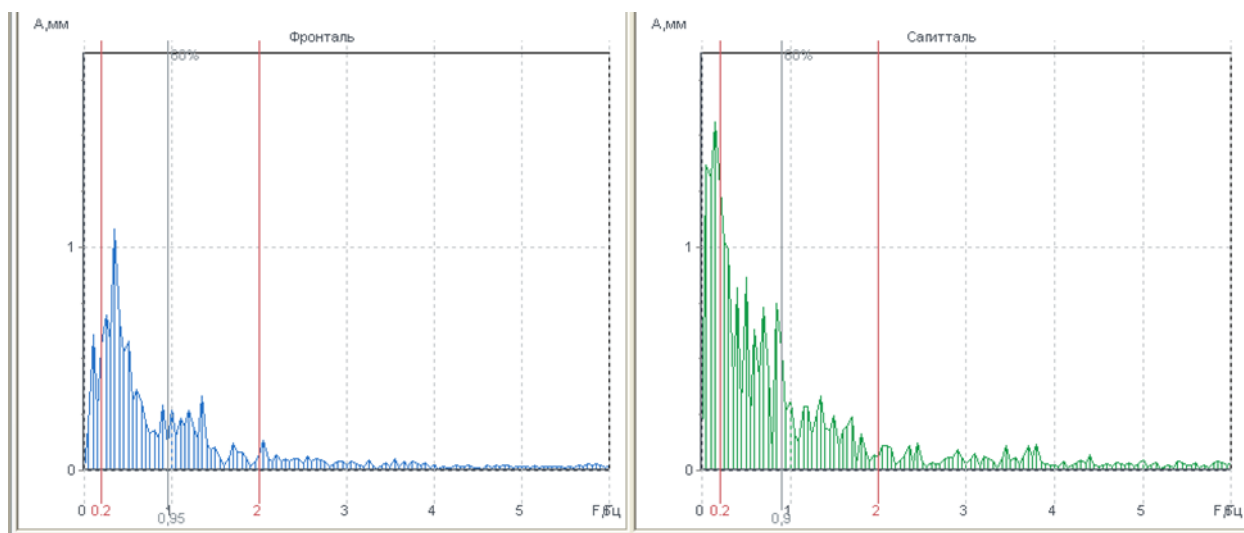


Рис. 4.28. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках Р-РО (спостереження №43)

Таблиця 4.19

Значення показників частоти коливань та рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-РО (спостереження №43)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,35 Гц	0,15 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	1,0766 мм	1,5558 мм
Частота другого піка	F2(F)	0,25 Гц	0,05 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	0,6966 мм	1,3652 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,1 Гц	0,5 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	0,6062 мм	0,8638 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,95 Гц	0,9 Гц

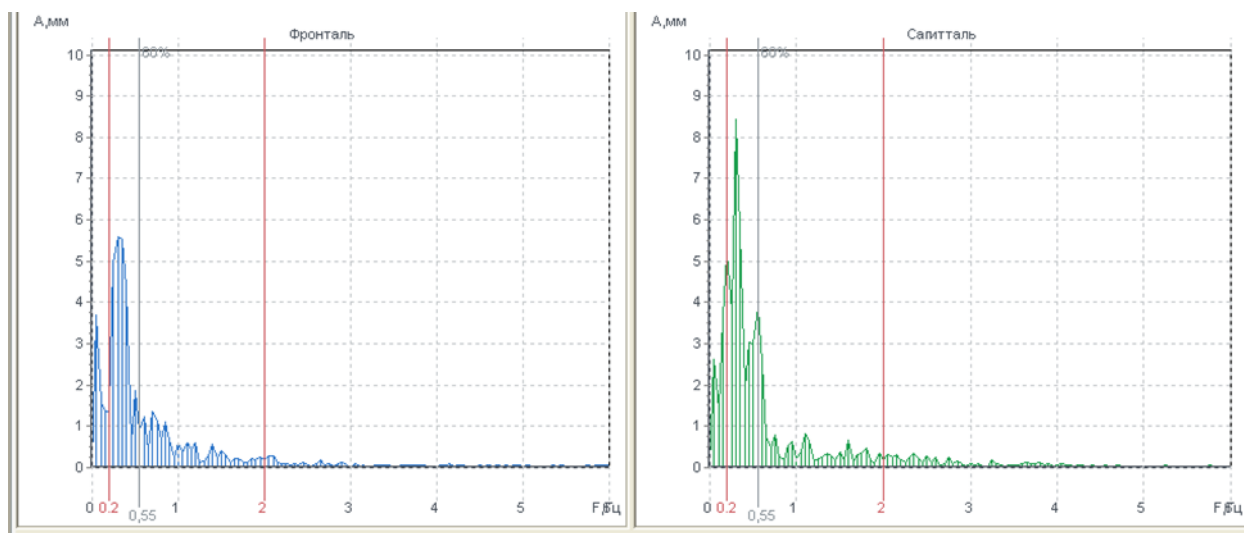


Рис. 4.29. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямках Р-ЗО (спостереження №43)

Таблиця 4.20

Показники частоти коливань та рівня потужності спектру СКГ у сагітальному та фронтальному напрямках в Р-ЗО (спостереження №43)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,3 Гц	0,3 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	5,6017 мм	8,4272 мм
Частота другого піка	F2(F)	0,05 Гц	0,2 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	3,6836 мм	5,1915 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,5 Гц	0,55 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	1,8667 мм	3,8721 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,55 Гц	0,55 Гц

Значення базових показників СКГ в динамічному ТМ відмічається збільшення амплітуди та частоти коливань ЗЦТ у фронтальній та сагітальній площинах (рис. 4.30). Збільшення площі СКГ ($S = 337,1\text{мм}^2$, $p < 0,01$). При аналізі амплітуди коливань центру тиску в сагітальній площині ($Y_{\text{max}} = 149,3 \pm 10,5$ мм) та у фронтальній площині ($X_{\text{max}} = 114,1 \pm 5,2$ мм) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Значення базових показників СКГ у динамічному ТМ (спостереження №43)

	V(мм/сек)	EIS(кв.мм)	LX(мм)	LY(мм)	LFS(1/мм)	ЯФР (%)
Параметри статокінезіграми	10,23	60,6	114,1	149,3	3,371	78,5 1

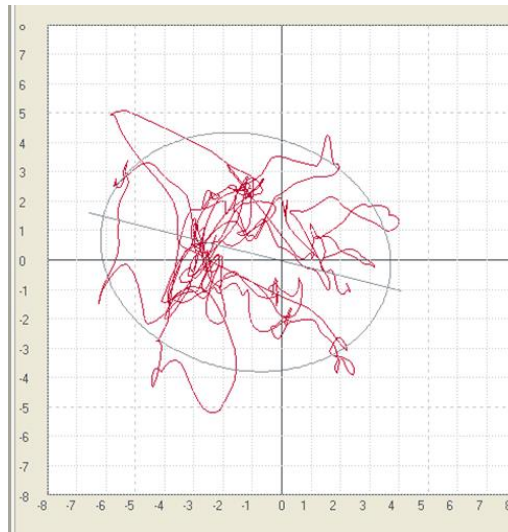


Рис. 4.30. СКГ, динамічному ТМ (спостереження №43)

Аналіз показників СКГ хворого Гр-ко К.В. у динамічному ТМ: значення показників частоти коливань перших трьох максимальних по амплітуді піків руху ЗЦТ, рівня 60% потужності спектру у сагітальному та фронтальному напрямку знаходились в межах 0,55 – 0,4Гц. Характерно зміщення значення показника рівня 60% потужності спектру у фронтальному і сагітальному

знаходився у межах 0,9 – 0,95 Гц (табл. 4.22). Графік спектру коливань у фронтальному та сагітальному напрямках хворого Гр-ко К.В. у динамічному ТМ представлено на рис. 4.31.

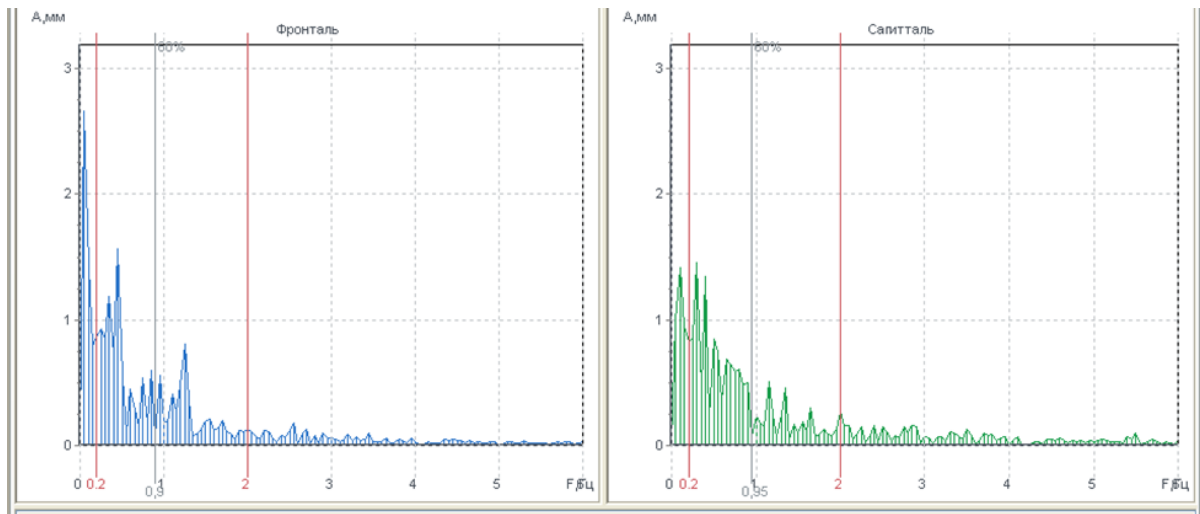


Рис.4.31. Графік спектру коливань СКГ у фронтальному та сагітальному напрямку у динамічному (спостереження №43)

Таблиця 4.22

Значення показників частоти коливань та рівня потужності спектру СКГ у сагітальному та фронтальному напрямках у динамічному ТМ (спостереження №43)

Спектральний аналіз		Фронтальна площина	Сагітальна площина
Частота першого піка	F1(F)	0,55 Гц	0,3 Гц
Амплітуда першого піка	A1(F)	2,6543 мм	1,4484 мм
Частота другого піка	F2(F)	0,45 Гц	0,1 Гц
Амплітуда другого піка	A2(F)	1,5653 мм	1,4172 мм
Частота третього піка	F3(F)	0,35 Гц	0,4 Гц
Амплітуда третього піка	A3(F)	1,1835 мм	1,3485 мм
Рівень 60% потужності спектру	60%Pw(F)	0,9 Гц	0,95 Гц

Результат МРТ обстеження: На серіях сагітальних, аксілярних та коронарних МР-зрізів у режимі T1 і T2, Flair та DWI-зважених зображень з в/в контрастним підсиленням візуалізовано новоутворення, у ділянці мосто-мозочкового кута справа з розширенням та зміною МР-сигналу від внутрішнього слухового ходу умовними розмірами 3,5*2,8*3,9см з рівномірним контрастуванням, що щільно контактує зі стовбуровими структурами, компресуючи їх – позамозкова пухлина мосто-мозочкового кута, ВШ (рис. 4.32).

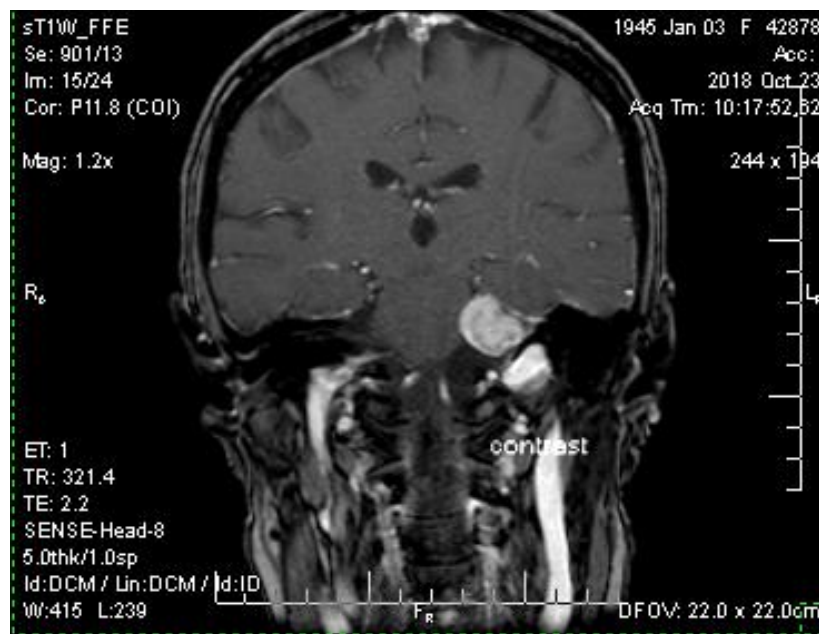


Рис. 4.32. ВШ за критеріями Koos IV. МРТ із високою роздільною здатністю (T2W-3D-DRIVE) (спостереження №43)

За результатами обстежень статокординаторної функції пацієнта з ВШ з розмірами більше 3см прослідковуються виражені порушення підтримки вертикального положення тіла, що відповідає декомпенсації порушення функції вестибулярної системи, а такої приєднання загально мозкових порушень.

Аналізуючи результати КС у наведених прикладах можна зробити висновок, що на початкових стадіях захворювання (група 1, 2) спостерігається певна дисоціація між суб'єктивним сприйняттям вестибулярних порушень за

шкалою DHI та результатами проб КС, що спричинене поступовим розвитком порушення статокоординаторної функції та формуванням компенсаторних змін вестибулярної системи. Особливу діагностичну цінність має динамічний ТМ. Тоді як на більш пізніх стадіях (група 3) виразність статокоординаторних порушень чітко корелює як за даними шкал суб'єктивних вестибулярних порушень, так і за результатами КС.

Отже, КС дозволяє об'єктивізувати стан пацієнта на різних етапах захворювання та узгодити показники кількісної оцінки статокінетичної дисфункції із профілями скарг і клінічних симптомів, що суттєво оптимізує ранню діагностику ВШ.

Порушення статокінетичної функції є невід'ємною складовою клінічної картини перебігу ВШ (різних стадій). Їх об'єктивізація може внести нові перспективи в оцінці тяжкості захворювання та динаміки ефективності лікування з позиції доказової медицини.

Уявлення про причини і механізми порушень статокінетичної функції при ВШ, зважаючи на стовбурово-кіркову дисфункцію є неоднозначними, зважаючи на варіативні анатомію і індивідуальні складові перебігу захворювання. Отже, певні аспекти оцінки і систематизації потребують подальшого вивчення і вдосконалення щодо розробки критеріїв ранньої діагностики і динаміки наростання симптомів ВШ та компенсаторних механізмів.

Результати проведеного дослідження підтверджують перспективність застосування методу КС у хворих з ВШ, як високоінформативного, вже на ранніх етапах захворювання з діагностичною, так і, певною мірою, експертною метою – об'єктивізація запаморочення, так і реабілітаційною складовою.

Публікації, в яких оприлюднено результати даного розділу дослідження

- Педаченко ЕГ, Скобская ОЕ, Мальшева АЮ. Об'єктивізація діагностики 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.

- Скобська ОЄ, Малишева ОЮ. Діагностична ефективність комп'ютерної стабілографії при вестибулярних шваномах. Клінічна хірургія. 2018;85(2):56-58. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2018_85_2_18; doi: 10.26779/2522-1396.2018.02.56.

- **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.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕСТИБУЛЯРНОЇ ШВАНОМИ

5.1. Топографо-анатомічні характеристики вестибулярної шваноми

Складність орієнтування в топографії скроневої кістки при різних конфігураціях черепа, розташування множини функціональне важливих анатомічних структур в ділянці мостомозочкового кута зумовлюють складність вибору і виконання хірургічних доступів при патологічних змінах цієї ділянки. В практичному аспекті заслуговують уваги хірургічні доступи до утворень задньої черепної ямки (ЗЧЯ), зокрема інтракраніального відрізка присінкові - завиткового нерву, які модифіковано колективом авторів [120]. Поздовжньо-широтні параметри кістково-оболонкового каркасу задньої черепної ямки, даних проекційного аналізу комп'ютерних та магнітно-резонансних томограм з режимом візуалізації судин і пазух твердої мозкової оболони об'єктивізують індивідуальні топографо-анатомічні характеристики, залежно від локалізації пухлини щодо вибору і планування оперативного доступу, із забезпеченням підвищення точності і запобігти «необгрунтованої радикальності» хірургічного етапу лікування пухлин ділянки задньої черепної ямки.

Не дивлячись на різноманітність доступів, інтерес до мінімізації хірургічних підходів залишається актуальним питанням. ВШ при переважному поширення в оральному, медіальному, при каудальному напрямку викликають зміщення мозкових структур у різних площинах. Дислокації та зміщення анатомічних мозку структур, артерій і вен у пацієнтів з ВШ в залежності від розміру і своєрідності локалізації пухлини і форми задньої черепної ямки вивчено аналізом КТ і МРТ із оцінкою типових кісткових орієнтирів і проекційних ліній описано багатьма авторами.

З метою проведення клініко-морфологічних співставлень щодо кореляції клінічних проявів і мікротопографічних взаємовідношень пухлин проведено оцінку

результатів динамічних нейровізуалізуючих досліджень щодо певних характеристик ВШ. Акцент ми зробили на клінічних проявах парастовбурового поширення із визначенням деталей відношення до черепних нервів, судин артеріальних/венозних в ділянці ММК, медулярно-церебелярної цистерни, яремного отвору із наступною оцінкою і співставленням порушень функції цих структур.

Особливості зміщень структур мозку і судинно-нервових утворень при ВШ в залежності від індивідуальних і варіативних характеристик (зокрема форми ЗЧЯ) вивчено багатьма авторами.

Проведено мультифакторний дискримінантний аналіз усіх 87 спостережень ВШ. В якості первинних даних обрані ознаки, що характеризують скарги і загальний стан пацієнтів на момент маніфестації захворювання після проведення клінічних досліджень. Групууючою ознакою даного аналізу обрано критерій «напрямок пріоритетного поширення ВШ», яка включала різні напрямки, які досліджували (1-оральний; 2- медіальний; 3- каудальний).

При виконанні дискримінантного аналізу прогнозування «патогномонічного» (характерного) клінічного симптомокомплексу прямим покроковим методом використано 10 кроків і 10 клініко-анамнестичних показників (змінних), що включено в модель, при цьому 11 показників за попереднім аналізом в модель включено не було. Класифікаційна матриця, отримана з використанням зазначених змінних, представлена в табл. 5.1.

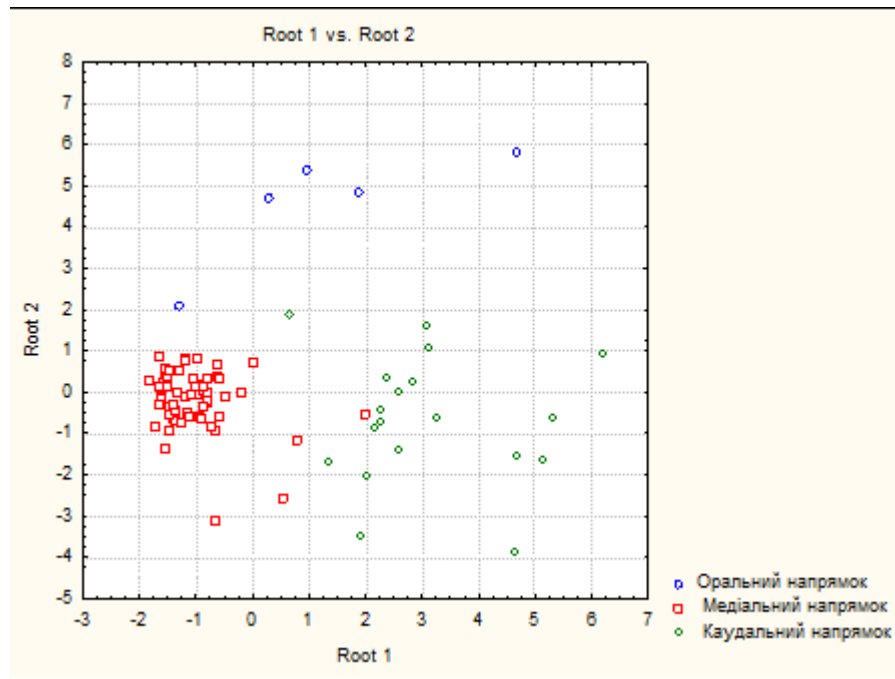


Рис. 5.1. Діаграма розподілу спостережень в залежності від напрямку переважного поширення ВШ із «типовим» клінічним симптомокомплексом методом розсіювання дискримінантних функцій

Діаграма розсіювання дискримінантних функцій (рис. 5.1) демонструє розподіл виділених статистично вагомих ознак між а групами дослідження.

Як засвідчує аналіз, дискримінація між клінічними підгрупами дослідження в залежності від напрямку переважного поширення високозначущою (оскільки чим нижче значення приймає лямбда Уїлкса, тим якісніше розділення на групи при дискримінантному аналізі): статистика Уїлкса лямбда = 0,105; $F(20,15) = 15,64$, $p < 0,0001$.

Найякісніше дискримінація об'єктів між спостереженнями здійснена за наявністю й ступенем виразності клінічних ознак наведених в таблиці, інші ознаки виявилися статистично незначущими (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Результати аналізу дискримінантних функцій клінічних проявів і симптомів в залежності від напрямку переважного поширення ВШ

Симптоми (клінічні прояви)	Лямбда Уїлкса	F- виключення	p – рівень статистичної значущості
Дизартрія (ступінь виразності)	0,234	46,17	< 0,0001
Окорухові порушення	0,220	41,00	< 0,0001
Дисфонія	0,155	17,94	< 0,0001
Дисфагія	0,148	15,20	< 0,0001
Диплопія	0,115	3,49	0,036
Суб'єктивний шум у вусі на стороні ураження	0,120	5,18	0,008
Ступінь зниження слуху за шкалою Гарднера – Робінсона	0,114	3,18	0,047
КС тест розплющені очі	0,109	1,35	0,266
Оніміння обличчя на стороні ураження	0,109	1,45	0,242
Нудота	0,108	1,12	0,332

Примітка. Коефіцієнт лямбда Уїлкса характеризує силу дискримінації об'єктів, значення близьке до нуля - свідчення якісного розподілу сукупності на певну кількість груп. Коефіцієнт — F-критерій — показує суттєвість проведеного поділу. Чим вище значення F, тим суттєвішим є розподіл спектру об'єктів).

Аналіз вкладів кожного з симптомів щодо характеристики симптомокомплексу (поєднання й ступінь виразності клінічних симптомів) в загальну дискримінацію в залежності від напрямку поширення (табл 5.1) за частковою статистикою Уїлкса лямбда зазначає найінформативніший внесок в загальну дискримінацію і найменший – змінна за показниками шкали «Гарднера – Робінсона».

Класифікаційна матриця, отримана розподілом на групи дослідження, представлена в таблиці (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Класифікаційна матриця критеріїв оцінки передбачення напрямку пріоритетного експенсивного поширення та переважання характерного симптомокомплексу із застосуванням дискримінантної функції

Напрямок пріоритетного поширення ВІІ	Частка статистичної вірогідності %	Оральний напрямок	Медіальний напрямок	Каудальний напрямок
Оральний напрямок	80,0	4	1	0
Медіальний напрямок	98,4	0	62	1
Каудальний напрямок	94,8	0	1	18
Всього спостережень		4	64	19

Примітка. Значення статистики Уїлкса лямбда (*Wilks' Lambda*) == 0,105; значення *F*-критерію (20,15) = 15,64, при $p < 0,0001$, та структура класифікаційної матриці засвідчують коректність даного аналізу

В цілому, розподіл спостережень з урахуванням груп за клінічними ознаками переважного напрямку поширення ВІІ довів рівень розподілу в межах 98,6 % при рівні статистичної значущості $p < 0,0001$, тобто з високою прогностичною значущістю.

Результати розподілу дискримінантних функцій показників бальної оцінки виразності клінічних проявів та даних інструментального дослідження, зважаючи на показники ВІІ за класифікацією Коос (рис. 5.2).

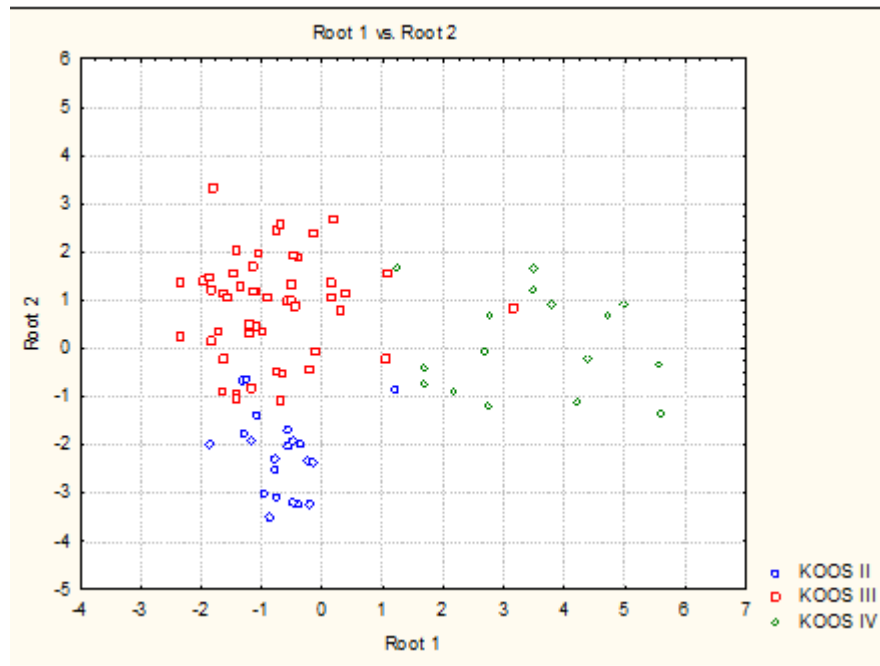


Рис. 5.2. Діаграма розподілу спостережень в залежності від напрямку переважного поширення ВШ за класифікацією Коос методом розсіювання дискримінантних функцій

Розподіл і базові показники для оцінки дискримінантних функцій для показників бальної оцінки виразності клінічних проявів та даних інструментального дослідження, зважаючи на показники ВШ за класифікацією КООС.

Встановлено, що ВШ розташована в ділянці обмеженій спереду – передньою третиною середньої ніжки мозочку, зверху і медіанно – нижньою поверхнею середньої ніжки мозочку і латеральною поверхнею моста, позаду – горизонтальною щілиною мозочку, яка в більшості спостережень розширена і зміщена у дорзальному напрямку. В ділянці контакту пухлини до стовбура мозку у 32% спостережень відмічено, різного ступеня виразності, екскавація його поверхні. Режим Т2, Т3 демонструє численні судинні новоутворені зв'язки між ММО і капсулою пухлини. При Коос III-IV (46 спостережень) екскавація поверхні стовбура поширювалася на латеральну поверхню моста, доходючи до зовнішнього краю основної артерії (14 спостережень). При цьому дислокація і

деформація відмічена у 12 спостережень, передньої нижньої мозкової артерії і лабіринтної артерії.

Нами проаналізовано дані МРТ щодо встановлення характеристик взаємовідношення пухлини із структурами стовбуру мозку, нервів, судин, ліквороутримуючих структур. Встановлено, що ВШ розташована в ділянці обмеженій спереду – передньою третиною середньої ніжки мозочку, зверху і медіально – нижньою поверхнею середньої ніжки мозочку і латеральною поверхнею моста, позаду – горизонтальною щілиною мозочку, яка в більшості спостережень розширена і зміщена у дорзальному напрямку. В ділянці контакту пухлини зі стовбуром мозку у 32% спостережень відмічено, різного ступеня виразності, ексакацію на його поверхні. Режим T2, T3 демонструє судинні зв'язки між ММО і капсулою пухлини. При Коос III-IV (46 спостережень) ексакація поверхні стовбура поширювалася на латеральну поверхню моста, доходячи до проєкції основної артерії (14 спостережень). При цьому дислокація і деформація відмічена у 12 спостережень, передньої нижньої мозкової артерії і лабіринтної артерії. Другий варіант – ПНМА простежується на поверхні ВШ по нижньо-медіальному краю, досягаючи IX-X пар ЧН. Третій варіант зміни топографії ПНМА – розташування по вентральній поверхні ВШ, коли її вигин стовбуру досягає рівня ВСП.

Крім описаних вище змін варіантів ходу ПНМА в каудальному напрямку суттєвої дислокації зазнають й початкові відділи ЗНМА, яка зміщується до IX та X черепних нервів у місці виходу зі стовбуру.

При детальному вивченні цього варіанту проходження виділено кілька варіантів її розгалуження: прилягання до вентральної поверхні IX пари; при Коос IV компресія і прилягання до корінців IX – XI пар ЧН (14 спостережень); задньо-медулярний варіант – від умовної лінії виходу ЧН із формуванням петлі, яка огинає нижній край мигдалика мозочку і далі проходить по медіальній її поверхні; супратонзилярний – починаючись під вершину IV шлуночку, формуючи передню конвекситуальну дугу, яка демонструє судинні зв'язки з судинним сплетенням IV шлуночку; найбільш рідкісний варіант – вона

спрямована до нижнього краю моста з наступним поворотом каудально до рівня вентральної поверхні IX – X корінців ЧН, щільно контактуючи з останніми. У 90% спостережень ПНМА і ЗНМА на стороні ураження мали однаковий діаметр.

Інтенсивність і спроможність колатерального кровотоку потребує додаткових досліджень у ангіорежимі.

При Коос III-IV - 46 спостережень (53%) судини суттєво здавлені, розширені і розпластані вздовж поверхні моста. При пухлині понад 4,5см клочкова вена на рівні оливи трохи попереду лінії виходу IX, X пар ЧН. Змінена топографія ходи судин цієї зони пухлиною демонструє суттєву деформацію і дислокацію ЧН ММК. При Коос I-II можливо простежити саме медіальний відрізок присінково-завиткового нерву у місці виходу зі стовбуру. Лицевий нерв при Коос III-VI потоншений, розпластаний по медіальній поверхні пухлини: 56% по передньо-верхній поверхні вузла; у 44% - по передньо-нижній, на певних ділянках щільно прилягав до передньої поверхні моста. При Коос VI візуалізується IX та X ЧН залучення майже у 60% до капсули на нижньому полюсі пухлини. XI пара розтягнута. Передньо-верхні відділи ВШ у 82% спостережень досягали медіального краю намету мозочку (Коос III-VI) і ділянки верхівки кам'янистої частини скроневої кістки. В таких випадках на поверхні ВШ проходить V пара ЧН (нижня поверхня корінця, який розпластаний і зміщений в оральному напрямку й досягає нижньої поверхні намету мозочку, досягаючи краю вирізки). Розташована латерально від корінця V пари ЧН, клочкова (*v.floocularis*) вена була зміщена пухлиною до зовні і також притиснена до поверхні намету мозочку, по поверхні пухлинного вузла проходив і VI нерв.

При переважанні орального напрямку ВШ займає оточуючу цистерну і прилягає до нижньої поверхні медіальних відділів намету мозочку. В таких випадках, верхньо-медіальна поверхня вузла пухлини тісно прилягала до бічної поверхні середнього мозку, з формуванням екскавації у ділянці зовнішньої

мезенцефальної борозни. Блоковий нерв прилягав до зовнішньої поверхні середнього мозку, витончений деформований.

Каудальний напрямок поширення ВШ характеризується відтисненням рівня нижнього краю оливи і прилягає до зовнішньої поверхні хребтової артерії та початкових відділів ЗНМА. По задній поверхні нижнього полюсу ВШ у таких випадках розпластані корінці IX та X нервів, а XI розтягнутий та формує вигин. Зв'язок з корінцем XII пари діагностовано на нашому матеріалі у поодиноких випадках. Суттєвого значення набуває розширення і анастомози вен цієї ділянки, які суттєво гіпертрофовані. ВШ також деформує і зміщує назад та вгору жмутка і передні відділи мигдалика мозочку, досягаючи передніх відділів горизонтальної щілини мозочку.

Медіальний напрямок поширення ВШ характеризується глибокою екскавацією бічної поверхні моста і нижньої поверхні середньої ніжки мозочку з утворенням зони деформації. Особливої уваги заслуговує зміщення основної артерії за середню лінію. Значного зміщення зазнає VI пара черепних нервів, корінець якого відтиснений донизу та медіально. ВШ займає задні відділи бічної цистерни моста, досягаючи рівня бічної апертури IV шлуночка і в поодиноких випадках поширюючись у бічний вивірт IV шлуночка. При медіальному напрямку поширення ВШ IX та X нерви прилягають до нижнього краю вузла у самих своїх початкових відділах (Коос I-II). Задньо-медіальний полюс ВШ досягає оральних відділів довгастого мозку. Бульбарні нерви відтиснені пухлиною каудально і вентрально. У двох випадках сягали рівня великого отвору. У певному відсотку спостережень, зважаючи на варіативність анатомічної будови ЗЧЯ (при розташуванні яремного отвору на одному рівні з ВСП) і переважно передньо-нижнього розташування пухлинного вузла.

У таких випадках переважно страждає функція IX – XI пар ЧН. Поширюючись дорзальніше нижньої оливи ВШ компримує вірьовчасте тіло, приводячи до розширення бічної апертури IV шлуночка з поширенням в його просвіт.

Наші дані односпрямовані із результатами попередніх досліджень колективу нашої установи [117]. Критеріями обґрунтування вибору хірургічного доступу є пріоритетний напрямок поширення ВШ з урахуванням варіативних особливостей будови черепа і головного мозку. Саме напрямок поширення ВШ є статистично значущим предиктором загрози швидкої повної втрати слуху, ніж абсолютний розмір пухлини на момент постановки діагнозу, за критеріями класифікації Коос (Рис. 5.1.2. і табл. 5.1.2)

Особливості топографії цих пухлин зумовлюють необхідність заходів ранньої діагностики ВШ та розробки індивідуалізованих нейрохірургічних доступів для зменшення травматичних пошкоджень.

5.2. Гістологічні характеристики вестибулярної шваноми

Усі пацієнти оперовані із наступною морфологічною оцінкою пухлин. Морфологічне дослідження включало оглядові, спеціальні, імуногістохімічні методи. Сучасна морфологічна характеристика новоутворень спрямована на оцінку ознак, які дозволяють виявити індивідуальні метаболічні, молекулярні особливості й передбачити ризики ускладнень і подальшого перебігу захворювання.

ВШ - пухлини відносно однорідної структури, з чітко окресленими контурами, експансивним характером поширення (рис. 5.3 – 5.4). Цитоплазма більшості клітин паренхіми проліферату оптично пуста, за рахунок накопичення ліпідів, інтенсивність та характер їх розподілення - різний, що яскраво демонструють рисунки (рис.5.5).

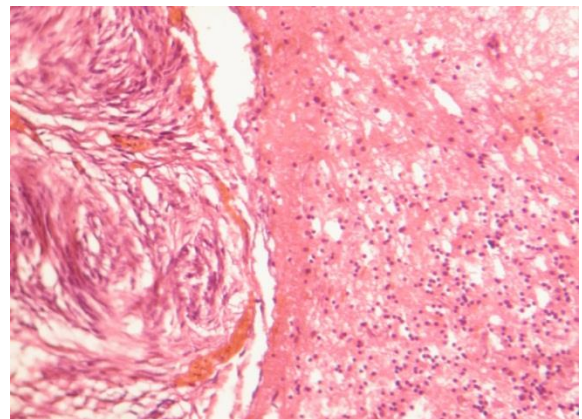
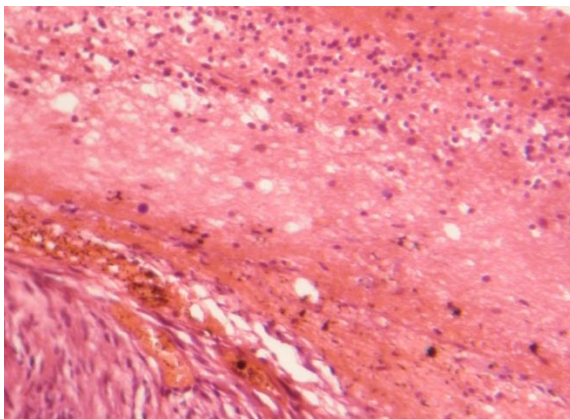


Рис. 5.3. Співвідношення ВШ альвеолярної будови із тканиною мозочку. Дегенеративні зміни в зоні експансивного поширення із геморагічним просякненням. Значний набряк тканини мозочку. (Спостереження №18). Забарвлення гематоксиліном – еозином, 125 х

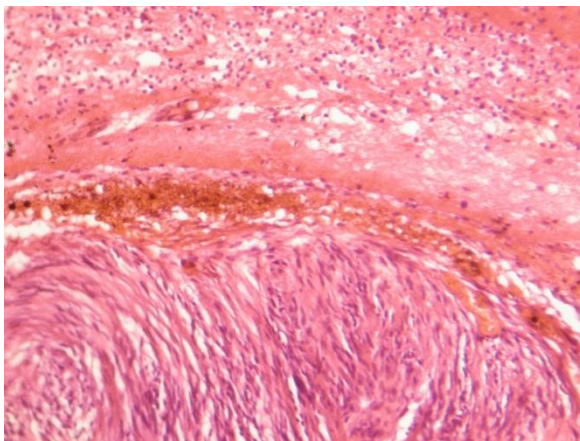


Рис. 5.4. Співвідношення ВШ альвеолярної будови із тканиною мозочку. Дегенеративні зміни в зоні експансивного поширення із геморагічним просякненням. Значний набряк тканини мозочку. (Спостереження №)18. Забарвлення гематоксиліном – еозином, 125 х

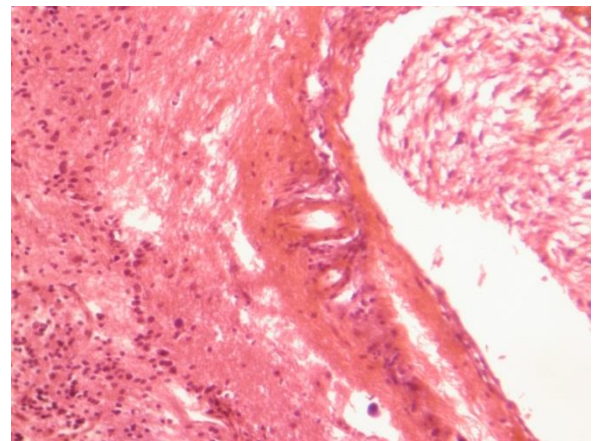


Рис. 5.5. Співвідношення ВШ із тканиною мозочку. Дегенеративно-дистрофічні зміни тканини мозочку із геморагічним просякненням. Значний набряк тканини мозочку. (Спостереження №18). Забарвлення гематоксиліном – еозином, 125 х

Рис. 5.6. Співвідношення ВШ із тканиною мозочку. Дегенеративні зміни тканини мозочку в зоні поширення із ремоделюванням судин ММО поверхні півкулі мозочку. (Спостереження № 18). Забарвлення гематоксиліном – еозином, 125 х

Ділянки ретикулярної будови завжди співіснують з ділянками фасцикулярної будови (рис. 5.6). Більшість авторів вважає, що ретикулярна структура є вторинною й розвивається в результаті дистрофічних змін, які виражаються в просичування тканини рідиною та її розрихленні. В ретикулярних ділянках тканина пухини представлена протоплазматичною сіточкою (ретикулом) з не щільно розташованими ядрами клітин округлої або округло-овальної (лімфоцитоподібної) форми (рис. 5.7-5.10).

При гістологічному дослідженні в структурі шваном можна виділити ділянки, що чергуються двох основних типів: фасцикулярну та ретикулярну («тип Антоні А» та другий структурний варіант — ретикулярний - «тип Антоні В»). Фасцикулярна (пучкова) структура пухолінної тканини характеризується видовженими (бірполярними) клітинами й волокнами, які утворюють протоплазматичний синцитій з ледь розрізняється кордонами клітин. Ядра дещо поліморфні по величині й формі, однак виразного поліморфізма, як правило, не спостерігається. Переважають інтенсивно рівномірно забарвлені ядра палочкоподібні і овальної форми з закругленими кінцями. На їх фоні в меншій кількості розрізняються більш світлі та більші за розмірами ядра.

Відкладення ліпоїдів у шваномах надає тканині жовтуватого кольору, що може бути непрямим (опосередкованим) діагностичним критерієм. Ліпоїдні включення в шваномах є сумішшю анізотропних (холестеринових) та ізотропних (гліцеринових) ефірів з додатком фосфатидів та жирних кислот, ми вважаємо, що відкладення ліпоїдів в шваномах відображає їх функціональну активність (синтез мієліна), яка притаманна диференційованим шванівським клітинам. Це можна вважати опосередкованим свідченням високого ступеню диференціювання пухлини. Ядерний поліморфізм та гіперхроматоз нерідко спостерігаються в шваномах, що ростуть протягом тривалого часу.

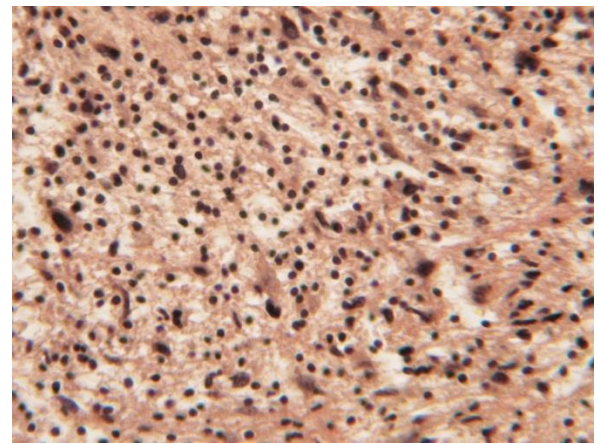
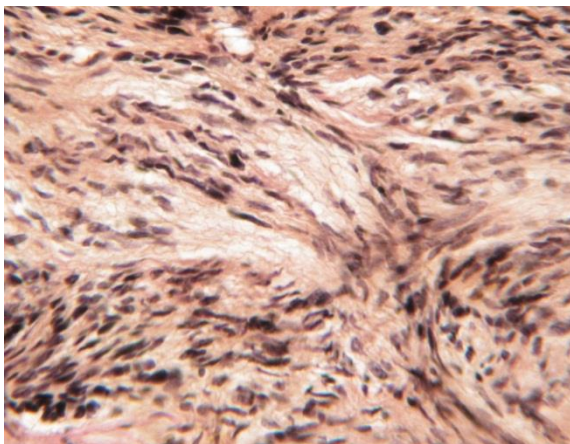


Рис. 5.7. своєрідне розташування пучків у вигляді завитків, із
Рис. 5.8. ділянка ретикулярної (сітчастої будови ВШ.

віялоподібним розширенням. (Спостереження № 73).
 (Спостереження № 41). забарвлення гематоксилін –
 забарвлення гематоксилін – пікрофуксином, 250 х
 пікрофуксином, 250 х

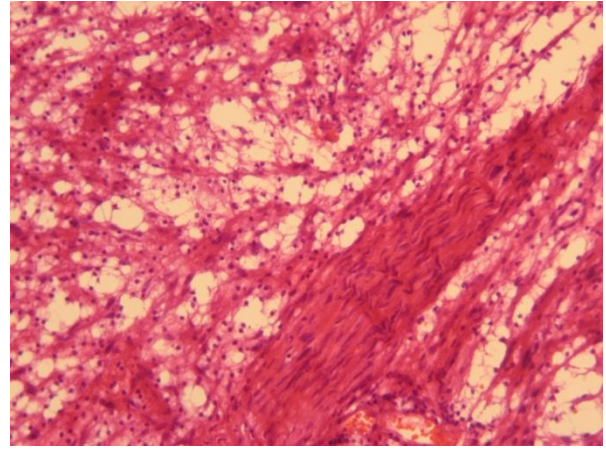
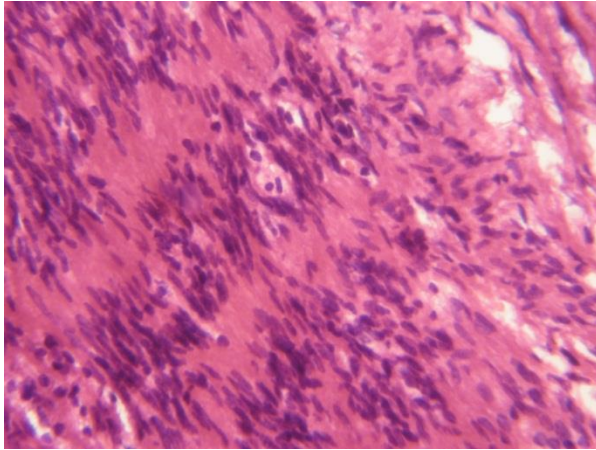


Рис. 5.9. Ділянки ретикулярної Рис. 5.10. Ділянки ретикулярної
 будови завжди співіснують з будови співіснують з ділянками
 ділянками фасцикулярної будови. фасцикулярної будови своєрідність
 Ритмічні цибулеподібні структури строми - міксоматоз ВШ,
 (тільця Верокаї) (Спостереження (Спостереження №11).
 № 52). гематоксилін – еозином, 250 забарвлення гематоксилін –
 х еозином, 250 х

За гістологічною будовою особливостями шваном VIII - є підвищення фібрилоутворення та дистрофічні зміни волокнистих структур, склерозована і гіалінізована судинна стінка, альвеолярність (Рис. 5.11). Між дольками є неоформлені прошарки сполучної тканини, яка зумовлює “втягнення”, “залучення” в ці пучки проліферуючих волокон – інтактних структур інших прилеглих оточуючих черепних нервів. Долькова структура ВШ, суттєво ускладнює тотальне їх видалення. В інших спостерігається колагенізація пучків та окремих їх ділянок (часткова або тотальна), є ознаки гіалінозу різного ступеню виразності (Рис. 5.12). Різні автори дотримуються різних точок зору,

одні вважають, що волокна шваном подібні аргірофільним волокнам сполучної тканини і є похідними периневральних фібробластів. Необхідно враховувати, що в різних випадках в шваномах співіснують ніжні волокна, які майже не виявляються при додаткових спеціальних методиках, та типових аргірофільних чи колагенових волокон. Здатність утворювати аргірофільні волокна характерна для шваном й нейрофібром.

В шваномах волокна, розташовані серед тяжів пухлинних клітин. Щільність та товщина їх в різних ділянках різна (Рис. 5.11, 5.12). В деяких випадках волокна грубі, подібні до типових аргірофільних волокон мезенхімального походження (Рис.5.12).

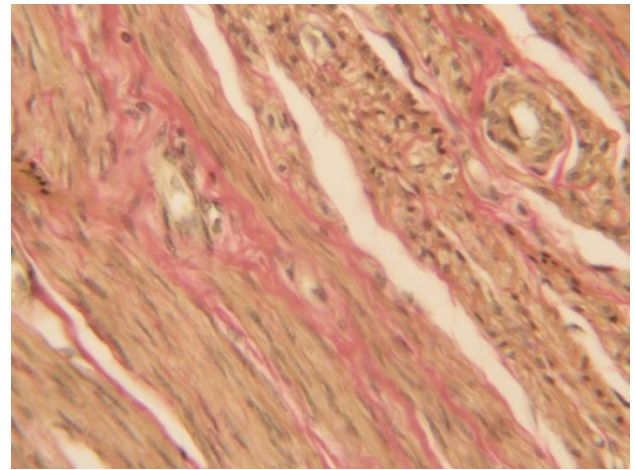
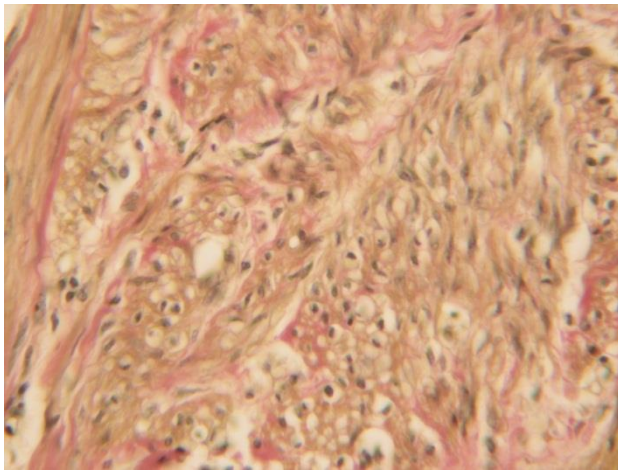


Рис. 5.11 Альвеолярність ВШ, та склероз волокон строми (Спостереження №39) забарвлення гематоксилін – пікрофуксин., 125 х

Рис. 5.12 ВШ – поля фіброзу., забарвлення. (Спостереження №70) гематоксилін – пікрофуксин., 125 х

Іноді в шваномах зустрічається своєрідне розташування пучків у вигляді завитків, котрі в окремих випадках віялоподібно розширюються. Це зумовлює необхідність комплексної оцінки усіх особливостей пухлини у кожному випадку (волокнисто-пучкова будова з палісадами та ретикулярною будовою свідчать на користь шваном; Гістохімічна реакція на протеїн S-100 завжди позитивна й специфічна для шваном, що дає можливість вірогідно встановити діагноз шваноми. Низький проліферативний потенціал ВШ (на нашому матеріалі він склав в середньому 2,8%, встановлений шляхом визначення ІМ Ki-67 (MIB-1)) свідчить про високу ступінь диференціювання клітин (рис.5.14),

не зважаючи на перну поліморфність будови і в окремих випадках виразний клітинний і ядерний поліморфізм (рис. 5.13).

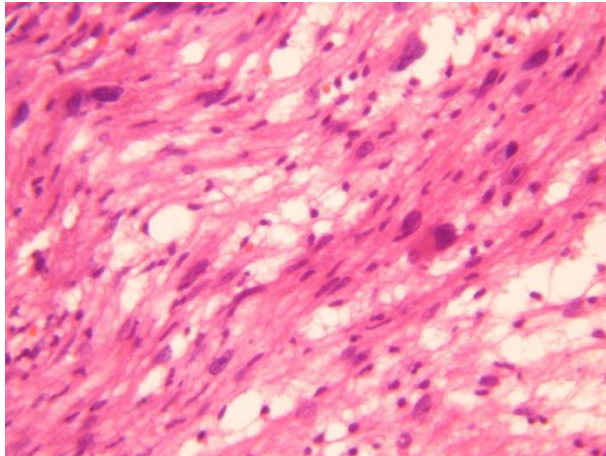


Рис. 5.13. Ядерний і клітинний поліморфізм ВШ (Спостереження № 55). забарвлення гематоксилін – еозином, 250 х

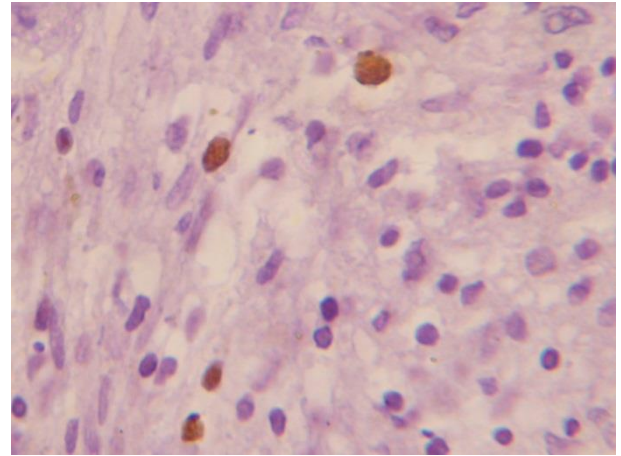


Рис. 5.14 Проліферативна активність ВШ (імунопозитивна реакція в 2,8-3,0 % за експресією Ki-67, 800х

ВШ із дольовою будовою мали підвищену кровоточивість, в них ознаки різновікових крововиливів і дегенеративно – дистрофічних змін, із зонами коліквації та формуванням зон суцільного фіброзу.

Гіаліноз судин, дисгемії із поширеними зонами фіброзу з активацією стромальног пулу – можна вважати своєрідними метаболічними особливостями й опосередкованими ознаки хронічної гіпоксії в тканині пухлини, що не залежало безпосередньо від віку пацієнтів. Перивазальні поліморфні лейкоцитарні інфільтрати – ознака порушення гістотканинного бар'єру.

Ці фактори, зважаючи на випадки прогресивного перебігу і швидкого продовженого росту є прогностично значущими. ВШ солідної будови з діаметром менш ніж 25 мм доцільно спостерігати в динаміці, з оцінкою їх біологічної активності (напрямку поширення, формування кіст та дисгемічних ускладнень).

Особливої уваги заслуговують інволюційні (дистрофічно-дегенеративні) зміни, що мають місце при рості акустичних шваном і можуть проявляться як

дисгемічними змінами із ознаками організації (різні стадії) та колікваціними із формуванням порожнин (кіст різного діаметру).

При тривалому рості пухлин розвивається венозний застій і пухлина набуває ціанотичного відтінку або синювато-червоного коліру. В ділянках старих крововиливів, що часто спостерігаються в тканині пухлин у людей похилого віку, визначаються буроваті плями, які зумовлені накопиченням зерен гемосидерину в клітинах стромы (Рис. 5.15-5.18).

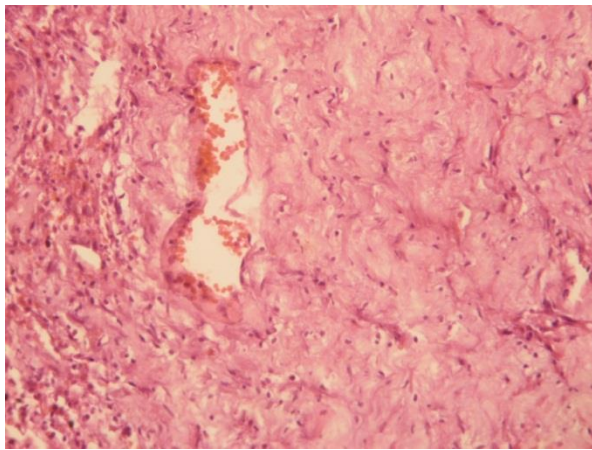


Рис. 5.15. Грубий фіброз стромы ВШ. (Спостереження №9). забарвлення гематоксилін – еозином, 125 х

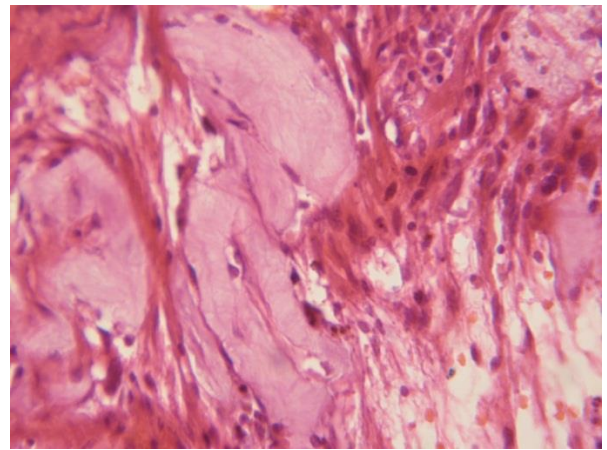


Рис. 5.16. Гіаліноз стінок передіснубчих судин стромы ВШ. (Спостереження № 48). забарвлення гематоксилін – еозином, 400 х

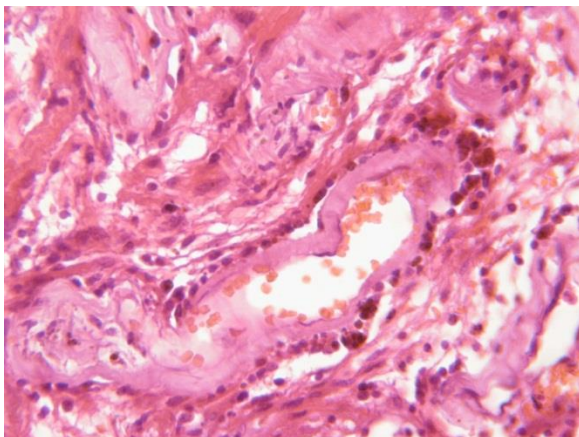


Рис. 5.17. Зона ангіоматозу ВШ, скупчення гемосидерофагів, частина судин з ознаками

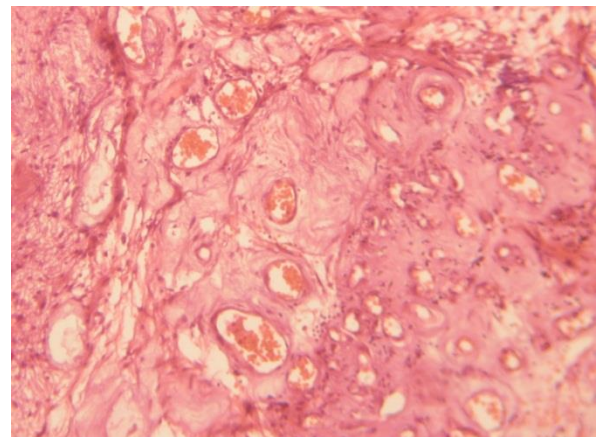


Рис. 5.18. Зона ангіоматозу ВШ, скупчення гемосидерофагів, частина судин з ознаками

тромбозу. Переважальне тромбозу. (Спостереження №38). розташування гемосидерофагів. забарвлення гематоксилін – (Спостереження №76). забарвлення еозином, 125 х гематоксилін – еозином, 200 х

Незважаючи на молодий вік, зміни судинних стінок (гіаліноз) та волокон (грубий фіброз, дегенеративні утворення ретикулінових волокон . (рис. 5.15 - 5.18). Іноді ділянки гемосидерозу бувають значними за розміром і їх треба відрізнити від меланоцитарних шваном, що можуть (дуже рідко) спостерігатися при НФ.

Диференціальна діагностика солітарних шваном від шваном, що діагностують у хворих на НФ-2, навіть із застосуванням імуногістохімії на сучасному етапі не можлива. Лише майбутні генетичні дослідження дозволять стверджувати про вірогідну належність шваноми до центрального нейрофіброматозу.

Клітини та волокна розташовані переважно паралельно у вигляді пучків, що перетинаються в різних напрямках, і формують, так звані „палісади” Паралельно розташовані ядра клітин чергуються з безклітинними зонами волокнистої будови. У класичній літературі такі структури отримали назву тілець Верокаї. Іноді безядерні ділянки – склерозовані і гіалінозовані. Наявність палісадів є важливою діагностичною ознакою шваном, хоча в окремих випадках такі структури відсутні.

Васкуляризація шваном, як правило помірна. Судини зрілі, нерідко з потовщеними стінками, в окремих ділянках їх кількість може бути значною, з ознаками вогнищевих крововиливів різних за строками давності з відкладанням гемосидерину (рис. 5.19 – 5.24).

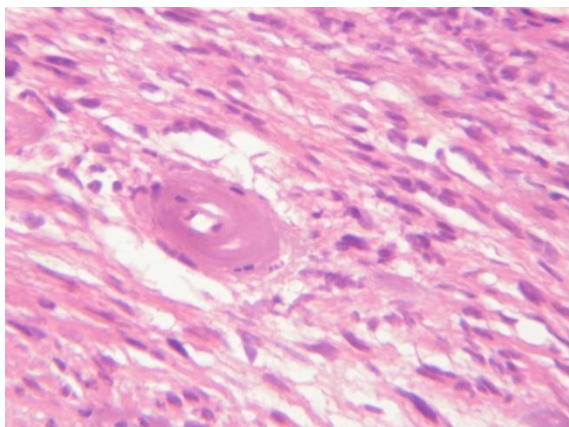


Рис. 5.19. Виразні дегенеративно – дистрофічні зміни стінок судин, (Спостереження №44). Забарвлення гематоксилін – еозином, 400 х

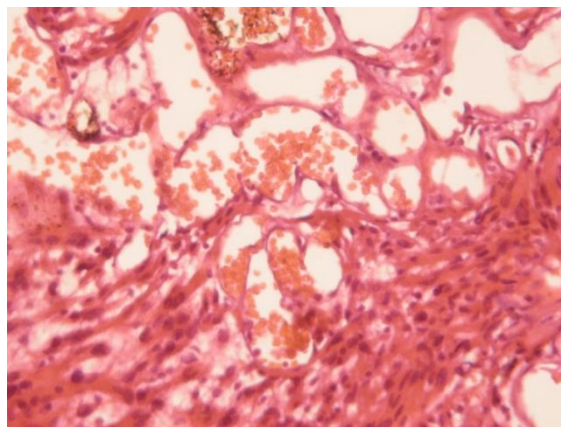


Рис. 5.20. Зона ангиоматозу ВШ, скупчення гемосидерофагів, частина судин з ознаками тромбозу. (Спостереження №62). Забарвлення гематоксилін – еозином, 250 х

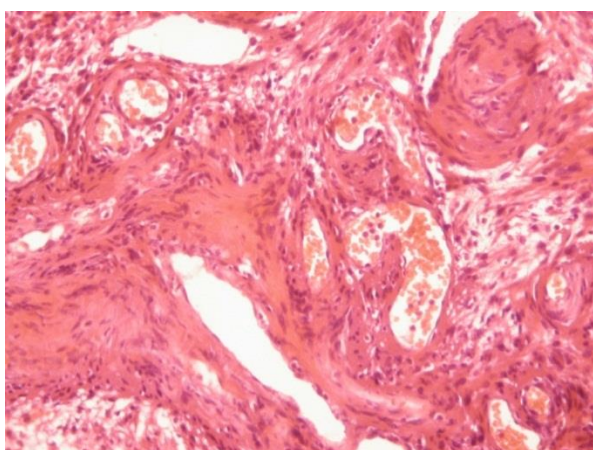


Рис. 5.21. Зона ангиоматозу ВШ, частина судин з ознаками тромбозу. (Спостереження №49). Забарвлення гематоксилін – еозином, 125 х

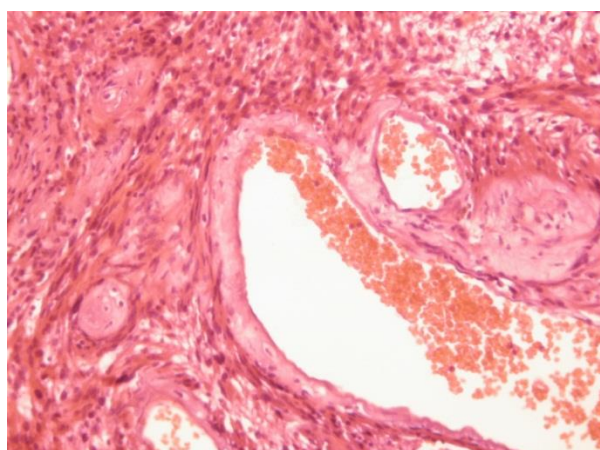


Рис. 5.22. Зона ангиоматозу ВШ, скупчення гемосидерофагів, частина судин з ознаками тромбозу. (Спостереження №9). Забарвлення гематоксилін – еозином, 200 х

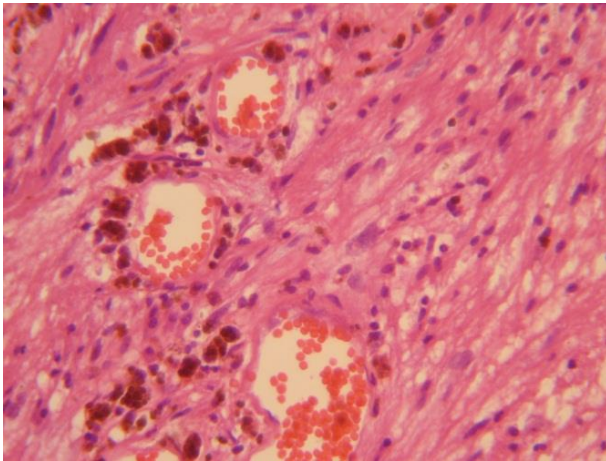


Рис. 5.23. Ангіоматоз ВШ, перивазальний гемосидероз. (Спостереження №60). Забарвлення гематоксилін – еозином, 400 х

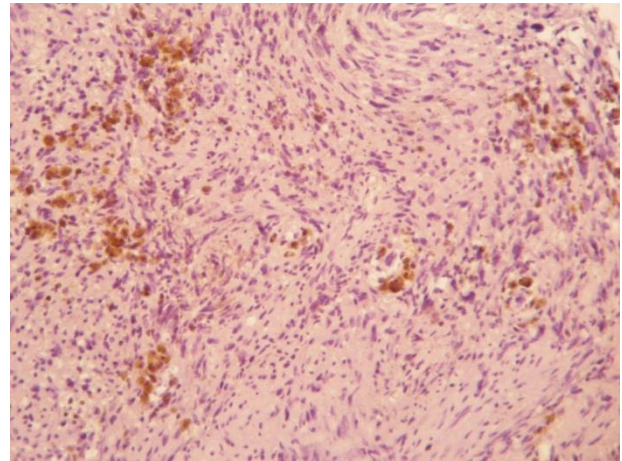


Рис. 5.24. Характер розподілу гемосидерофагів в тканині ВШ. (Спостереження №86). Забарвлення гематоксилін – еозином 125 х

Особливості структури гемомікроциркуляторного русла ВШ, активність реакцій, пов'язаних з доставкою різних речовин до нервових волокон і клітинних елементів, а також видалення з них метаболітів, є одним з факторів, що забезпечують гістогомеостаз пухлинної тканини. Співвідношення усіх типів клітин слід враховувати для коректної оцінки дегенеративно-дистрофічних процесів з урахуванням переважання паренхіматозного (шванівського) або стромального (мезенхімального) із міксоїдною трансформацією останнього компоненту.

В судинах часто визначаються явища стазу й тромбозу (рис. 5.25 – 5.28). Виразність судинних порушень корелює з особливостями топографії. В деяких випадках такі ознаки яскраво виражені. В окремих випадках мають місце ознаки проліферації ендотелію судин та фокальних гіаліноз стінок судин, які не вважають ознакою злоякісності, проте певним чином характеризують морфогенетичні особливості – темп прогресії, індивідуальні метаболічні характеристики.

У випадках солідних варіантів ВШ при гістологічному дослідженні виявлено різного ступеню виразності стромальні зміни, численні осередки різновікових крововиливів із гемосидерозом, зонами суцільного склерозу і

гіалінозу стінок новоутворених судин пухлини. Ознаки метахромазії, варіативність і нерівномірність розподілу проліферуючого пулу клітин Швана. Відмічено певний ядерний поліморфізм, з гіперхроматозом і каріопікнозом, своєрідною конденсацією хроматину. Переважали ділянки ретикулярної будови із формуванням стільниковості (виразної ретикулярності), що відповідає варіанту Антоні Б. В солідних ВШ переважали «палісадні структури», з паралельно розташованими рядами ядер і чергуванням гліальної волокнистості, що відповідає типу Антоні А.

У випадках спорадичних шваном діагностовано дегенеративно – деструктивні зміни спостерігаються 87 % не залежно від віку з пухлинами великих розмірів (Koos III – IV), як вторинні.

Гістологічне дослідження головного мозку, особливо з використанням ІГХ-дослідження, дозволяє оцінити гістогенез домінуючого проліферуючого клітинного пулу, ступінь диференціювання клітин, активність проліферації. Встановлено, що суттєве збільшення кількості новоутворених судин дрібного калібру, в тому числі синусоїдного типу, характерно для низько диференційованих пухлин, новоутворень із прогресивним прогнозом. Генетичні зміни при пухлинах відображаються у зміні фенотипу клітин тканини, з якої вони розвиваються, що проявляється зміною структури та метаболізму, що можливо виявити сучасними молекулярно-генетичними та морфологічними методами.

Кількість VGFR імунопозитивних та негативних клітин ВШ визначали в 15 довільно вибраних тест-полях зору (0,01 мм²) для кожного зразка при однаковому збільшенні (x 400). Відсоток імунопозитивних клітин вираховували, приймаючи загальну кількість клітин за 100% (рис. 5.25-5.28).

Імуногістохімічними дослідженнями досліджено рівні експресії білка VGFR тканинах ВШ. Виявлені більш ніж у 95 % спостережень і в більш ніж 65 % спостережень при діагностованих спорадичних ВШ.

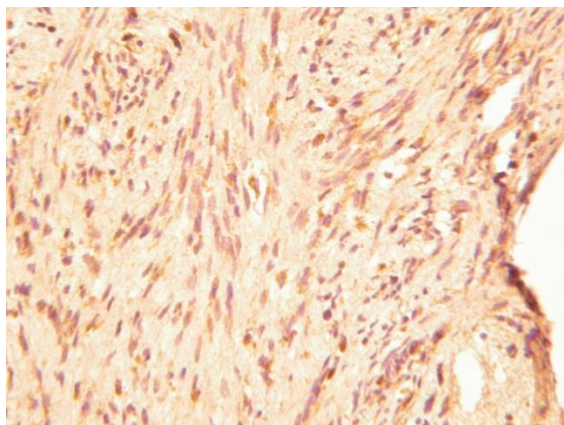


Рис 5.25. Розподіл клітин, що експресують VEGF. реакція із анти АТ до VEGF із дозобарвленням гематоксилін Майера. 36.×150. (Спостереження №75)

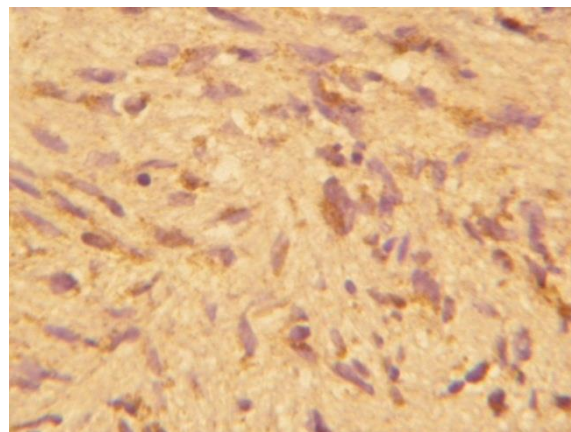


Рис 5.26. Розподіл клітин, що експресують VEGF реакція із анти АТ до VEGF із дозобарвленням гематоксилін Майера. 36.×400. (Спостереження №81)

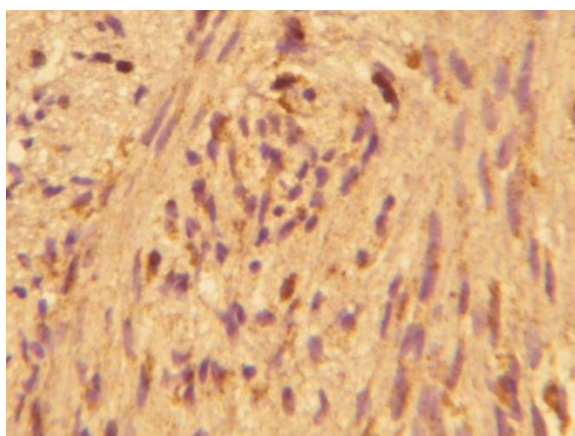


Рис 5.27. Розподіл клітин, що експресують VEGF (реакція із анти АТ до VEGF із дозобарвленням гематоксилін Майера). 36.×400 (Спостереження №65)

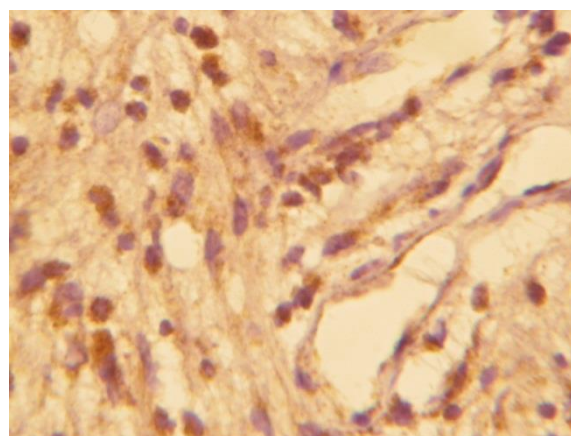


Рис 5.28. Розподіл клітин, що експресують VEGF реакція із анти АТ до VEGF із дозобарвленням гематоксилін Майера. 36.×400 (Спостереження №83)

За даними міжгрупового порівняльного аналізу, відсотковий кількість VEGF AN-імунопозитивних клітин складає (70,0 (63,6; 73,5) %), критерій U-Манна-Уїтні; $p=0,0000$), що опосередкованою ознакою дисметаболических проявів – тканинної гіпоксії.

Висновки до розділу 5

Розподіл за топографо-анатомічними характеристиками спостережень ВШ в залежності від напрямку переважного поширення довів високо статистично значущі показники відмінності за напрямком поширення (статистика Уїлкса $\lambda = 0,105$; $F(20,15) = 15,64$, $p < 0,0001$), що має специфічні клінічні прояви.

Низький проліферативний потенціал ВШ (в середньому 2,8%, за визначенням показників проліферації Ki-67)) свідчить про високий ступінь диференціювання клітин ВШ, і повільний перебіг захворювання. Ці показники обґрунтовують можливість активного динамічного спостереження, при ВШ солідної будови з діаметром менш ніж 30 мм, з оцінкою напрямку поширення, оцінкою формування кіст та дисгемічних ускладнень.

Гіаліноз судин, дисгемії із поширеними зонами фіброзу з активацією стромального пулу – є своєрідна метаболічна особливість ВШ, що опосередковано свідчить про ознаки хронічної гіпоксії в тканині пухлини, що не залежить від віку пацієнтів. Дані активності фактору росту ендотелію судин (VEGF) демонструють високі рівні експресії не лише в стінках судин і в цитоплазмі клітин строми, що потенційно свідчить про активний неоангіогенез і імовірний прогресивний перебіг захворювання.

Публікації за матеріалами даного підрозділу

- Zemska O, Skobskaja 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>.

РОЗДІЛ 6

УЗАГАЛЬНЕННЯ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Необхідність удосконалення ранньої діагностики і пошук нових напрямків підвищення ефективності курації хворих із ВШ з метою забезпечення високої якості життя – актуальна й багатогранна проблема, яка привертає увагу фахівців різних спеціальностей.

Рання діагностика ВШ - запорука успішного лікування. На сучасному етапі розвитку медицини основне завдання як для нейрохірургів так і для отоневрологів полягає в максимальному збереженні функції V, VII і VIII пар черепних нервів при розвитку даної патології. Саме цей аспект обумовлює актуальність ранньої діагностики і, в подальшому, вибору оптимального, найменш травматичного для пацієнта методу лікування (мікрохірургія, радіохірургія і радіотерапія). При розмірі пухлини менше 1,5 см нормальна функція лицевого нерва (I - II ступеня за шкалою Хауса-Бракмана) після видалення спостерігається більш ніж у 90% пацієнтів. Тільки 3,2-6,7% з них мають поганий результат (III – IV ступеня за шкалою Хауса-Бракмана). Збереження функції лицевого нерва становить в загальному 80%. Однак, нормальна функція лицевого нерва (I - II ступеня за шкалою Хауса-Бракмана) може бути збережена тільки у 40-50% пацієнтів з великими (більше 4 см в діаметрі) пухлинами.

У вирішенні поставлених нами завдань проаналізовано результати комплексного клінічного лабораторного, інструментального та морфологічного обстеження та результатів діагностики і лікування пацієнтів із ВШ, які знаходились у відділенні субтенторіальної нейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2010р. по 2019р. Глибина пошуку – 9 років, дослідження – ретропроспективне когортне. На етапі проспективного дослідження проаналізовано 522 спостережень за

кодом D 33.3 відповідно до Міжнародної класифікації хвороб - 10 перегляду (ВООЗ, 2007) 9560/ 0 (G I) за міжнародною класифікацією пухлин ЦНС .

За результатами рандомізації з 522 спостережень відібрано 87 пацієнтів із первинною (спорадичною) ВШ солідної будови, що і склали основну групу дослідження.

Діагноз встановлений на підставі аналізу скарг, клінічної симптоматики, результатів інструментальних методів дослідження, у всіх спостереженнях верифіковано даними нейровізуалізуючих методів та гістологічними дослідженнями.

Співвідношення чоловіків та жінок основної клінічної групи склало 1:2,5. Серед пацієнтів основної клінічної групи було 25 чоловіків і 62 жінки. 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).

Вік пацієнтів основної клінічної групи варіював від 22 до 75 років і склав 51 [41; 57] рік; чоловіки - 52 [39; 57] роки, жінки - 50 [42; 57] років)

При об'ємних утворення мосто мозочкового кута, зокрема ВШ, розлади функції рівноваги і координації рухів є невід'ємною частиною клінічного симптомокомплексу, одним з ранніх і провідних клінічних симптомів.

В ранній діагностиці найбільш вагомими, як виявили проведений порівняльний аналіз (для клінічної групи (Коос I-II) з скаргами групи порівняння встановлено, що частота:

- Однобічного зниження слуху;
- Однобічного суб'єктивного шуму у вусі;
- Епізодів системного запаморочення;
- Головного болю.

Статистично значуще переважали в основній клінічній групі, що відповідає класифікації Коос I-II). В цій групі провідними скаргами були: двобічне зниження слуху та двобічний суб'єктивний шум у вухах.

Частота розвитку порушення функції слуху різного ступеню виразності сягала 100%. Суб'єктивний шум у вусі на стороні ураження – є клінічними ознаками, притаманними пацієнтам із ВШ.

Запаморочення мало місце у 7 (73,7 %) хворих, в групі 1 у 7 (12,5 %) осіб, в групі 2 – у 49 (68 %), та групі 3 – у 16 (27,3 %). ($T = 0,56$, $p > 0,05$).

Ністагм діагностовано у 21 (52,5%) випадку пацієнтів групи 1, у 19 (26 %) та 70 (92,1 %) хворих груп 2 та 3 відповідно. В групі 1 переважав дрібноамплітудний, двобічний, горизонтальний спонтанний ністагм, в групі 2 – дрібно- та середньо-амплітудний, клонічний, ритмічний, а в групі 3 – тонічний спонтанний ністагм. ($T = - 4,53$, $p < 0,001$). Ністагм, окорухові порушення, диплопія – є клінічними ознаками, що більш асоційовані з випадками групи порівняння.

Отже, усі перераховані скарги мають певний рівень чутливості для тієї чи іншої стадії захворювання та певні варіативні коливання. Найбільш специфічними є ознаки це запаморочення, однобічне зниження слуху, однобічний суб'єктивний шум у вусі та головний біль. Проте, поєднання (профілі) певних скарг і клінічних симптомів є специфічним для певної стадії ВШ і є підґрунтям для подальшого поглибленого інструментального дообстеження (МРТ з контрастуванням, за неможливості проведення - КС).

Результати анкетування за ДНІ свідчать про наявність у хворих помірного ступеня суб'єктивного сприйняття вестибулярних порушень (Σ ДНІ = 44 [42;46]). Однак, протягом перебігу хвороби, за рахунок компенсації вестибулярних порушень суб'єктивне запаморочення зменшувалося Σ ДНІ як в цілому (Σ ДНІ = 8 [2;8]).

При співставленні даних групи 1 за класифікацією (Koos -I-II) з групою порівняння частота зустрічаємості є поєднання наступних **клінічних симптомів** у «типовий» профіль:

- Однобічна сенсоневральна приглухуватість;
- Двобічна асиметрична сенсоневральна приглухуватість;
- Однобічний суб'єктивний шум у вусі;

- Головний біль;
- Нудота

Перераховані **симптоми** статистично значуще переважали в групі 1 за класифікацією (Koos - I-II) на відміну від групи порівняння, де провідними були: Симетричне двобічне зниження слуху та двобічний суб'єктивний шум у вухах.

Нами встановлено, що «типovým профілем клінічних проявів» групи 1 (випадки ВШ за класифікацією (Koos - I-II), виходячи із отриманих даних, можна вважати:

- Однобічну сенсоневральну приглухуватість,
- Двобічну асиметричну сенсоневральну приглухуватість,
- Однобічний суб'єктивний шум у вусі,
- Запаморочення.

Характерним профілем групи 2 (випадки ВШ за класифікацією (Koos - III), як доводить попередній аналіз клінічних ознак (симптомів) складається з:

- Статокоординаторних порушень,
- Запаморочення,
- Блювання,
- Гіпестезії шкіри обличчя,
- Порушення чутливості слизових,
- Парез/параліч м'язової мускулатури.

Профілем симптомів, який характеризує групу 3 (Koos - IV) на основі статистичного аналізу можна вважати поєднання:

- Статокоординаторних порушень;
- Спонтанного ністагму різного ступеня виразності;
- Диплопії;
- Ознаки дисфункції каудальної групи черепних нервів.

Наступним етапом нами проведено визначення чутливості і специфічності клінічних ознак в групах 1-3 (відповідно стадії за критеріями Koos - I-II, Koos - III, Koos - IV).

За даними тональної порогової аудіометрії зареєстровано зниження слуху на середніх та високих частотах, сприйняття звукових коливань також у діапазоні середніх та високих.

З метою виявлення та об'єктивізації вестибулярних розладів нами проведено обстеження хворих із застосуванням методу КС.

Із загальної кількості спостережень в основній клінічній групі дослідження методом КС виконано в 71 (82%) випадку. Спостереження, де з об'єктивної причини – якою було неможливість пацієнта тривалий час стояти на стабілографічній платформі, усі за критеріями класифікації відносилися до стадії Koos IV. В групі порівняння дане дослідження виконано в 41 (95%) спостереженні за виключенням двох пацієнтів із тривалими проявами ЦВХ у ВББ, віком старше 73 років із виразними статокординаторними порушеннями.

Аналізуючи результати КС у наведених прикладах можна зробити висновок, що на початкових стадіях захворювання (група 1, 2) спостерігається значна дисоціація між суб'єктивним сприйняттям вестибулярних порушень за шкалою ДНІ та результатами проб КС, що спричинене поступовим розвитком порушення статокординаторної функції та формуванням компенсаторних змін вестибулярної системи. Особливу діагностичну цінність має динамічний тест «Мішень». Тоді як на більш пізніх стадіях (група 3) виразність статокординаторних порушень чітко корелює як за даними шкал суб'єктивних вестибулярних порушень, так і за результатами КС.

Порушення статокінетичної функції є невід'ємною складовою клінічної картини перебігу ВШ (різних стадій). Їх об'єктивізація може внести нові перспективи в оцінці тяжкості захворювання та динаміки ефективності лікування з позиції доказової медицини.

Уявлення про причини і механізми порушень статокінетичної функції при ВШ, зважаючи на стовбурово-кіркову дисфункцією, є не однозначними,

зважаючи на варіативні анатомію і індивідуальні складові перебігу захворювання.

Загальновідомим є патофізіологічне підґрунття зв'язків мозочка та загальних ознак проявів його дисфункції. Мозочок отримує інформацію практично від усіх відділів нервової системи – різних структур, які забезпечують функцію рівноваги, і, в свою чергу – за принципом «зворотнього зв'язку», має на них свою «координуючу і інтегруючу» дію (еферентні зв'язки). Існує соматотопічна впорядкованість цих зв'язків мозочка з кінцевим мозком.

Двосторонні зв'язки мозочка з довгастим мозком, мостом та середнім мозком (червоним ядром та сітчастим утвором), а також ділянками рухової кори головного мозку забезпечують низку важливих функцій, зокрема: регуляцію м'язового тону, автоматичну регуляцію роботи рухового апарату, підтримку постави та рівноваги тіла, участь у програмуванні цілеспрямованих рухів, регуляції вегетативних функцій.

Рівновага підтримується наступною рефлекторною дугою: імпульси з лабіринту поступають прямим шляхом або опосередковано у вестибулярні ядра, від них – в архицеребеллум і в ядра шатра, звідки еферентні імпульси повертаються в латеральні вестибулярні ядра (дейтерса) і РФ. По передверно – спинномозковому, ретикулярно – спинномозковому шляхам і медіальному подовжньому пучку імпульси досягають клітин передніх рогів спинного мозку і модулюють їх активність. Порушення функціонування цієї системи викликає ністагм; інших симптомів ураження мозочка, окрім описаних вище, не спостерігається.

Палеоцеребеллум (ділянки «старої» частина мозочка) отримує аферентні імпульси із спинного мозку по передньому і задньому спино-мозочковим трактам і від додаткового клиноподібного ядра по шляху клиноподібно-мозочкового. Еферентні імпульси з палеоцеребеллума модулюють активність антигравітаційної мускулатури і забезпечують м'язовий тонус, необхідний для підтримки рівноваги при стоянні або ході.

Спинномозкові імпульси мають соматотопічну проєкцію на кору палеоцеребеллума, в кожній півкулі мозочка представлена іпсилатеральна частина тіла. Кора прилеглих до черв'яка ділянок проєктується на кулясте і коркоподібне ядра, кора черв'яка – на ядра шатра.

Еферентні волокна від нейронів глибоких ядер мозочка перетинаються у верхніх ніжках мозочку і досягають контрлатеральних червоних ядер. Низхідні червоноядерно-спинномозгові і червоноядерно-ретикулярні шляхи перетинаються і модулюють активність рухових нейронів стовбура мозку і спинного мозку, розташованих іпсилатерально по відношенню до ядер мозочка і контрлатерально по відношенню до червоних ядер. Імпульси від ядер мозочка також проєктуються на центрально-серединні ядра таламуса і від них на хвостаті ядра і шкаралупу (стріатум), впливаючи, таким чином на функціонування екстрапірамідної системи.

Дія співдружності палео- і архицеребелума забезпечує регуляцію тону м'язів і тонку координацію м'язів антагоністів і антагоністів, що забезпечують нормальну ходу і стояння. Ураження палеоцеребелума викликає атаксію тулуба. Проте ізольоване руйнування лише з одного боку палеоцеребелума зустрічається рідко. У зв'язку з цим, і внаслідок існування деякого функціонального перекриття між палеоцеребелумом і неоцеребелумом, у багатьох випадках виявляється неможливим співвіднести наявний клінічний дефект з певною обмеженою зоною мозочка.

Неоцеребелум отримує аферентну імпульсацію з кори великих півкуль, в основному з полів Бродмана 4 і 6, по корково-мосто-мозочковим шляхах. Він, також, отримує значну кількість афферентації від нижньої ядра оливи по шляхах оливо-мозочковим, які, у свою чергу, отримують імпульси від червоних ядер по центральним покрішковим шляхам.

Таким чином, у мозочок поступає інформація про кожен запланований довільний рух заздалегідь. Ці рухи модифікуються і корегуються шляхом пригнічення (гальмування) пірамідних і екстрапірамідних рухових імпульсів по

зубчато-талямічному шляху, що закінчуються в тій же ділянці кори, де зароджуються рухові імпульси.

Довільні і мимовільні рухи стають плавними і точними завдяки діяльності неocereбелума і швидкому безперервному надходженню інформації про периферичну рухову активність в мозочок по швидкопровідним спино-мозочковим шляхам. Втрата функцій мозочку не усуває можливість виконання довільних рухів, проте викликає грубе порушення гармонійної іннервації співдружності м'язів.

Отже, певні аспекти оцінки і систематизації потребують подальшого вивчення і вдосконалення щодо розробки критеріїв ранньої діагностики і динаміки наростання симптомів ВШ та компенсаторних механізмів.

Отже, результати проведеного дослідження підтверджують перспективність застосування методу КС у хворих з ВШ, як високоінформативного вже на ранніх етапах захворювання з діагностичною, так і певною мірою експертною метою – об'єктивізація запаморочення, так і реабілітаційною складовою.

Нами застосовано комплексне багаторівневе морфологічне дослідження із відповідною статистичною обробкою отриманих результатів для виявлення статистично значущих кореляцій певних структурних змін Розподіл за топографо-анатомічними характеристиками спостережень ВШ в залежності від напрямку переважного поширення довів високо статистично значущі показники відмінності між групами напрямками поширення (статистика Уїлкса $\lambda = 0,105$; $F(20,15) = 15,64$, $p < 0,0001$), що має специфічні клінічні прояви.

Низький проліферативний потенціал ВШ (в середньому 2,8%, за визначенням показників проліферації Ki-67)) свідчить про повільний перебіг захворювання, а отже, про можливість активного динамічного спостереження, при ВШ солідної будови з діаметром менш ніж 30 мм, з оцінкою напрямку поширення.

Гіаліноз судин, дисгемії із поширеними зонами фіброзу з активацією стромального пулу – є своєрідна метаболічна особливість ВШ, що опосередковано свідчить про ознаки хронічної гіпоксії в тканині пухлини, що не залежить від віку пацієнтів. Дані активності фактору росту ендотелію судин (VEGF) демонструють високі рівні експресії не лише в стінках судин і в цитоплазмі клітин строми, що потенційно свідчить про активний неоангіогенез і імовірний прогресивний перебіг захворювання.

Молекулярні взаємодії, як доводять численні літературні дані, індукція загибелі нормальних клітин (некроз або апоптоз) сприяє утворенню резервного простору, в якому пухлинні клітини можуть мігрувати і ділитися; позаклітинний ацидоз сприяє ангіогенезу через VEGF і IL-8; підсилює деградацію позаклітинного матриксу, трансформуючи фібробласти і макрофаги, продукцію протеолітичних ферментів, підсилює лізосомальний рециклінг; інгібує імунні реакції організму у відповідь на пухлинні антигени. Основним стимулом неоангіогенезу є нестача кисню, яка опосередковано через індукований гіпоксією фактор- 1 (HIF - 1) активує ангіогени, передусім чинники росту ендотелію судин (VEGF) і його рецепторів (VEGFR - 1 і VEGFR - 2). VEGF вибірково стимулює проліферацію і міграцію клітин ендотелію, їх попередників і моноцитів, підвищуючи проникність судин, що обумовлює вазодилатацію, опосередковану гіперпродукцією оксиду. Суттєву роль в індукції новоутворення судин відіграє гіперпродукція VEGF, що є відповіддю на ішемію, і дисфункцію специфічних стромальних чинників, ангіопоетин 2 та еритропоетин. Так – опосередковано, зважаючи, що ангіогенез в пухлинах корелює із збільшенням ступеня злоякісності інтенсивніше секретуються фактори росту, зокрема VEGF, а отже, опосередкованим показником швидкості прогресії.

На даний час при лікуванні переважної більшості пацієнтів із ВШ в Україні застосовуються узагальнені схеми діагностики та протоколи надання медичної допомоги, затверджені відповідними методичними рекомендаціями та наказами МОЗ України.

У розвинених країнах мультидисциплінарні команди нейрохірургів та оториноларингологів, завдяки досягненням мікрохірургічних та новітніх технологій, а також сучасних методів діагностики, дозволяє конструктивно забезпечити якісне і своєчасне лікування пацієнтів із ВШ. При такому командному підході вдається вчасно і в обґрунтованому обсязі видалити пухлину, або визначитися із іншим варіантом ведення пацієнта, уникнути ускладнень і забезпечити високу якість життя пацієнтів.

На сьогодні існують наступні схеми ведення пацієнтів з ВШ: 1) мікрохірургічне видалення, 2) стереотаксична радіохірургія (СРХ) або конформна фракціонована радіотерапія, 3) динамічне спостереження з регулярними клінічними і нейровізуалізуючими оглядами (консервативно керовані ВШ).

Перспективність і актуальність даного наукового проекту ґрунтується на тому, що сучасні підходи до ранньої діагностики і обґрунтованого методу лікування хворих з ВШ спрямовані передусім на забезпечення високої якості життя у післяопераційному періоді, зокрема – в збереженні функції черепних нервів.

Діагноз ВШ часто ставлять випадково, під час дослідження інших скарг або, як наслідок, пацієнтам із отологічними чи неврологічними захворюваннями, пов'язаними з ВШ. Це найчастіше втрата слуху та шум у вухах. Отологічні симптоми майже завжди пов'язують з іншими неврологічними захворюваннями.

Втрата слуху виникає за типом звукосприйняття і, як правило, прогресуюча. Вважається, що відбувається внаслідок поєднання здавлення вестибулокохлеарного нерва пухлиною та внаслідок ішемії [69]. Незважаючи на їх походження, з вестибулярної порції вестибулокохлеарного нерва, порушення рівноваги, як домінуюча скарга, виникає рідко.

Одностороння втрата слуху, шум у вухах і запаморочення є загальними симптомами, що проявляються у пацієнтів з ВШ, які часто звертаються за первинною допомогою до лікаря оториноларинголога (ЛОР); ВШ, як причина

цих симптомів, нечасті. За оцінками, до 20% пацієнтів, які звертаються до ЛОР-лікарів у клініки мають симптоми, які можна віднести до ураження ММК [61]. Для з цієї причини були створені локальні рекомендації, які допоможуть клініцистам діагностувати патологію у пацієнтів у разі асиметрія 15 дБ (Оксфордські рекомендації) або у кого асиметрія 20 дБ між двома суміжними частотами і однобічний шум у вухах (Nothern Gaidlines) [74]. Пацієнти, які скаржаться на зниження слуху, мають пройти тональну аудіометрію, як початковий скринінг. Як правило, пацієнти з ВШ мають асиметричну сенсоневральну приглухуватість, при чому показник розбірливості мови зазвичай набагато нижчий, ніж виміряна втрата слуху.

МРТ візуалізація є найбільш точним інструментом для підтвердження діагнозу ВШ. Однак з коефіцієнтом помилково негативних результатів до 30% з ВШ малих розмірів, і 10% хибнопозитивних показників вона більше не використовується як перша лінія діагностики [54]. Золотим стандартом діагностики є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастом гадолінію та дрібними зрізами через внутрішній слуховий хід із обґрунтованими показами.

Лише 20% пацієнтів потребують лікування через стрімке прогресування пухлини. Чуді та ін. [108], у своєму дослідженні ВШ, виявили, що наростання в перший рік розміру ВШ в наступному передбачає стрімке прогресування. Виявлено збільшення ризику подальшої прогресії ВШ у пацієнтів, що мають більший екстраканальний ніж внутрішньоканальний компонент, екстраканалікулярний компонент діаметром більше 20 мм. [106] Відповідно до цих результатів Stangerup та ін., У своїх дослідженнях 729 пацієнтів із ВШ, виявило, що 17% інтраканальних пухлин і 28,9% екстраканальних пухлин зросли протягом перших 5 років після діагностики. Не виявили кореляції між статтю та віком та швидкістю росту пухлини [109].

Навіть повільно зростаючі пухлини пов'язані із втратою слуху. Таким чином, для визначення факторів ризику втрати слуху актуальні дослідження ВШ малого розміру. Встановлено, що розмір пухлини є найбільш значущим

провісником післяопераційних результатів дисфункції лицевого нерва. Загальний коефіцієнт збереження функції лицевого нерва розміром 2 см мав 67%, тоді як ті, у кого оперовані пухлини менше 2 см, мали загальний показник 90% [174].

Рекомендації національного Інституту здоров'я США (NIH) передбачають обов'язкову участь лікарів отоневрологів в обстеженні пацієнтів як до так і після хірургічного лікування з приводу новоутворень ММК з метою моніторингу якості життя пацієнтів в умовах страхової медицини [51]. Комплекс отоневрологічного обстеження хворих на новоутворення ММК корелює зі строками звернення, важкістю стану, рівнем свідомості пацієнта.

Гіпотезою ранньої діагностики можна вважати, що будь-яке запаморочення у поєднанні із однобічною/асиметричною сенсоневральною приглухуватістю - зумовлена ВШ, доки не доведене протилежне (верифіковано інший етіологічний діагноз).

Виділяють стандарти організації медичної допомоги хворим, із пухлинами головного мозку на догоспітальному етапі, первинної стаціонарної допомоги в непрофільних лікувальних установах, у профільних нейрохірургічних стаціонарах. У попередженні можливих ускладнень, після видалення ВШ, визначальним є адекватна відновно – реабілітаційна система.

На даний час для при лікуванні переважної більшості пацієнтів із ВШ в Україні застосовуються узагальнені схеми діагностики та протоколи надання медичної допомоги, затверджені відповідними методичними рекомендаціями та наказами МОЗ України.

Основною задачею є покращення результатів ранньої діагностики пацієнтів із ВШ на основі виявлення прогностично значущих клініко - інструментальних діагностичних чинників, які впливають на вибір оптимальної індивідуалізованої тактики лікування.

Таким чином, в останні десятиліття відзначаються помітні зміни у питаннях визначення, класифікації та стандартів діагностики ВШ, що відображає накопичений досвід широкого застосування нових методів

дослідження, зміни економічних реалій як у сфері охорони здоров'я, так і суспільства в цілому. Всі ці зміни висувають нові вимоги в підходах до лікування пацієнтів з ВШ. Відмінною особливістю західного підходу до визначення, класифікації та веденню ВШ є прагнення до кількісної оцінки параметрів її ранньої діагностики. Такий підхід дозволяє стандартизувати схему діагностики, лікувальний процес, кількісно його оцінити, а також уніфікувати результати клінічної діяльності.

При всій привабливості такого підходу, стосовно України необхідним є здоровий консерватизм з урахуванням того, що механічне перенесення і застосування рекомендацій комісії ВООЗ з ВШ є не обґрунтованим.

Отже, нами запропонований і впроваджений специфічний етапний варіант клініко-інструментального комплексу обстеження пацієнтів з підозрою на ВШ: Обсяг отоневрологічного обстеження хворих з підозрою на новоутворення мосто-мозочкового кута залежить від тяжкості стану, рівня свідомості пацієнта і передбачає наступні етапи: I етап — оцінка скарг пацієнта під час первинного звернення. II етап — вивчення анамнезу життя з уточненням часу появи та характеру слухових та вестибулярних розладів, окорухових порушень, ковтання та фонації: III етап — стандартний оториноларингологічний огляд (передня та задня риноскопія, отоскопія, фарингоскопія). IV етап — якісна оцінка іннервації черепних нервів: дослідження функцій VII нерву, дослідження функції V нерву, оцінка стану каудальної групи черепних нервів (IX, X, XII пар), оцінка стану XI нерву. V етап — оцінка функції слухового аналізатора наступним комплексом методів: акуметрією, дослідження з використанням камертонів, тональну порогову та мовну аудіометрією, реєстрацією коротколатентних слухових викликаних потенціалів. VI етап — дослідження стану вестибулярного аналізатора.

Суб'єктивні вестибулярно-сенсорні розлади (запаморочення, розлад рівноваги, нудота і блювання, пов'язані з запамороченням) оцінюють відповідно до міжнародної класифікації функціональних порушень з

дослідженням вестибулосоматичних реакцій (спонтанний ністагм, розлади рівноваги та координації).

Всім пацієнтам при виявленні односторонньої або асиметричної сенсоневральної приглухуватості, поєднаної з одним із клінічних симптомів: суб'єктивним шумом у вусі (асиметричним, однобічним) на відповідній стороні, запамороченням, статокординаторними порушеннями обов'язково має бути виконано магнітно-резонансну томографію головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням з прицільною візуалізацією ділянки мостомозочкового кута та внутрішнього слухового ходу, з високою роздільною здатністю.

Застосування розробленого і впровадженого діагностичного комплексу дозволяє прогнозувати ризики ускладнень, отримати важливу інформацію для вибору оптимальної тактики лікування, обґрунтувати доцільність реабілітаційних заходів.



Рис. 6.1. Діагностичні етапи обстеження пацієнта із підозрою на ВШ



Рис. 6.2. Діагностичні етапи обстеження пацієнта з ВШ при госпіталізації до установи спеціалізованої високотехнологічної нейрохірургічної допомоги (третинний рівень надання медичної допомоги)

ВИСНОВКИ

1. 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 ($p = 0,3$).

2. 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 Коос 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 Коос 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 Коос IV є приєднання спонтанного ністагму різного характеру і ступеня виразності (100%), окремі ознаки дисфункції каудальної групи черепних нервів (75%).

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

4. За наявності симптомів, які відповідають стадіям Коос 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.

5. При порівнянні значень базових кількісних показників статокінезіграми доведено статистично значущу їх відмінності у різних тестах комп'ютерної стабілографії, залежно від стадії Коос. У пацієнтів на стадіях захворювання Коос 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 ($S = 238,1 - 312,5 \text{ мм}^2$) ($p < 0,001$).

6. В групі пацієнтів з ВШ на стадії захворювання Коос 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 ($p = 0,005$).

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

8. 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.

9. 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 Коос 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 Коос III та IV.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За умови наявності у пацієнта скарг: однобічне/асиметричне зниження слуху, однобічний суб'єктивний шум у вусі, епізоди системного запаморочення та головного болю – обґрунтованим є проведення удосконаленого із специфічною отоневрологічною складовою клініко-інструментального комплексу обстеження.

2. Пацієнтам із клінічними симптомами: однобічної/асиметричної сенсоневральної приглухуватості та стороні ураження, епізодів системного запаморочення та головного болю – обов'язково має бути виконано МРТ головного мозку з контрастуванням і високою роздільною здатністю, щодо уточнення розмірів і локалізації ВШ для вибору тактики лікування, зменшення ризиків ускладнень. За наявності протипоказів до проведення МРТ – виконання КТ з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням.

3. Включення КС в протокол обстеження доцільно у хворих з підозрою ВШ. Можливість співставлення «функціональної» та «структурної» складової клінічних проявів і інструментальних даних дозволяє оптимізувати мультидисциплінарний клініко – інструментальний моніторинг й обґрунтувати виважену тактику лікування. Програмне забезпечення КС має включати: функціональний тест Ромберга, (з розплющеними і заплющеними очима) і динамічний тест «Мішень», що забезпечує деталізацію ступеня порушення функції рівноваги і сприяє підвищенню ефективності лікувальних й реабілітаційних заходів.

4. 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 комп'ютерної стабілографії у спеціально розроблених режимах обстеження.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Пряников МВ. Клиника, диагностика и хирургическое лечение кистозных вестибулярных шванном [диссертация]. СПб.: «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова»; 2018. 166 с.
2. Шевченко КВ. Оптимизация тактики хирургического лечения пациентов с большими и гигантскими невриномами слухового нерва [диссертация]. М.: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; 2018. 170 с.
3. Педаченко ЄГ, ред.; ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України». Стандартизація в нейрохірургії. Частина 2: Нейроонкологія. Київ: ДУ «ІНХ НАМНУ»; 2019. 152 с.
4. Педаченко ЄГ, Федірко ВО, Лісяний ОМ, Чувашова ОЮ, Грязов АБ. Стан проблеми вестибулярних шваном в Україні. 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. 73.
5. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé Thomasen P. Epidemiology of Vestibular Schwannomas - Prospective 40-Year Data From An Unselected National Cohort. Clin Epidemiol. 2019 Nov;11:981-986. doi: 10.2147/CLEP.S218670. PMID: 31807080; PMCID: PMC6850685.
6. Matsuo T, Okunaga T, Kamada K, Izumo T, Hayashi N, Nagata I. Long-term follow-up results of linear accelerator-based radiosurgery for vestibular schwannoma using serial three-dimensional spoiled gradient-echo MRI. J Clin Neurosci. 2015 Feb;22(2):320-5. doi: 10.1016/j.jocn.2014.06.100. PMID: 25443082.
7. Земскова О.В. Особливості застосування МРТ при радіохірургічному лікуванні вестибулярних шваном / О.В. Земскова, О.Ю.

Чувашова // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.А. Щупика. – 2014. – Вип. 23. – №2. С.34 – 39.

8. Patel J, Vasan R, van Loveren H, Downes K, Agazzi S. The changing face of acoustic neuroma management in the USA: analysis of the 1998 and 2008 patient surveys from the acoustic neuroma association. *Br J Neurosurg.* 2014 Jan;28(1):20-4. doi: 10.3109/02688697.2013.815323. PMID: 23869572.

9. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas Jean Régis 1, Romain Carron, Michael C Park, Outouma Soumare, Christine Delsanti, Jean Marc Thomassin, Pierre-Hugues Roche *Neurosurg.* 2010 Dec;113 Suppl:105-11. doi: 10.3171/2010.8.GKS101058.

10. Федірко ВО, Чувашова ОЮ, Лісяний ОМ, Грязов АБ, Гудков ВВ, Оніщенко ПМ, Набойченко АГ, Скобська ОЄ, Земскова ОВ, Никифорова АМ, Малишева ОЮ, Борисенко ОМ, Педаченко ЮЄ, Кметюк ЯВ, Сілаєва ОС, Цибрій НЮ, Новіков РР, Бурик ВМ. Епідеміологічні аспекти вестибулярних шванном - стан проблеми в Україні. Власний досвід хірургічного і радіохірургічного лікування. *Ukr Neurosurg J.* 2020;26(1):38-47. doi: 10.25305/unj.189530.

11. Педаченко ЄГ, Федірко ВО, Лісяний ОМ, Чувашова ОЮ, Грязов АБ. Стан проблеми вестибулярних шванном в Україні. 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. 73.

12. Eldridge R, Parry D. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) Consensus Development Conference. *Neurosurgery.* 1992 Jun;30(6):962-964. PMID: 1614607.

13. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Feb;130(2):216-20. doi: 10.1001/archotol.130.2.216. PMID: 14967754.

14. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
15. Дерюгина ОВ, Качков ИА, Макаренко МФ, Межевова ИЮ. Ранняя диагностика невриномы слухового нерва как фактор оптимизации лечения. Российская оториноларингология. 2004;5(12):67-70.
16. Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatef J, Friedman AH, Adamson C. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *J Neurosurg.* 2013 Jul;119(1):121-30. doi: 10.3171/2013.1.JNS121370. PMID: 23432451.
17. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol.* 2006 Jan;8(1):1-11. doi: 10.1215/S1522851704001097. PMID: 16443943; PMCID: PMC1871924.
18. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol.* 2006 Jun;27 (4):547-52. doi: 10.1097/01.mao.0000217356.73463.e7. PMID: 16791048.
19. Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol.* 2005 Jan;26(1):93-7. doi: 10.1097/00129492-200501000-00016. PMID: 15699726.
20. Anderson TD, Loevner LA, Bigelow DC, Mirza N. Prevalence of unsuspected vestibular schwannoma found by magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 May;122(5):643-6. doi: 10.1016/S0194-5998(00)70189-6. PMID: 10793339.
21. Dawes PJ, Mehta D, Arullendran P. Screening for vestibular schwannoma: magnetic resonance imaging findings and management. *J Laryngol Otol.* 2000 Aug;114(8):584-8. doi: 10.1258/0022215001906462. PMID: 11027046.
22. Larjavaara S, Feychting M, Sankila R, Johansen C, Klaeboe L, Schüz J, et al. Incidence trends of vestibular schwannomas in Denmark, Finland, Norway and

Sweden in 1987-2007. *Br J Cancer*. 2011 Sep;105(7):1069-75. DOI: 10.1038/bjc.2011.344. PMID: 21897393; PMCID: PMC3185956.

23. Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer*. 1983 Jun;51(12):2159-63. doi: 10.1002/1097-0142(19830615)51:12<2159::aid-cnrc2820511202>3.0.co;2-1. PMID: 6850504.

24. INTERPHONE Study Group. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2011 Oct;35(5):453-64. doi: 10.1016/j.canep.2011.05.012. PMID: 21862434.

25. Винницкая НВ. Диагностика невриномы слухового нерва [диссертация]. Киев: Киев. гос. ин-т усовершенствования врачей; 1988. 24 с.

26. Педаченко ЕГ, Скобская ОЕ, Гудков ВВ, Малышева АЮ. Проблемы диагностики вестибулярных шванном. *Український нейрохірургічний журнал*. 2014;1:53-57. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2014_1_10

27. Никитин ИА. Большие и гигантские невриномы слухового нерва. СПб.: РНХИ им. А.Л. Поленова; 1997. 178 с.

28. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol*. 2017 Nov;19(suppl_5):v1-v88. doi: 10.1093/neuonc/nox158. PMID: 29117289

29. Malis LI. Acoustic neuroma surgery. Randolph: Codman and Shurtleff; 1987. 439 p.

30. Charabi S, Tos M, Thomsen J, Charabi B, Mantoni M. Vestibular schwannoma growth-long-term results. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:7-10. PMID: 10908961. doi: 10.1080/000164800453801.

31. Consensus meeting on systems for reporting results in acoustic neuroma. November 7-9, 2001. Tokyo, Japan. *Keio J Med*. 2001 Oct;50 Suppl 4:13-77. PMID: 11758537.

32. Sanna M, Khrais T, Russo A, Piccirillo E, Augurio A. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma: the hidden truth. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Feb;113(2):156-63. doi: 10.1177/000348940411300215. PMID: 14994774.
33. Sanna M, Taibah A, Russo A, Falcioni M, Agarwal M. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol*. 2004 May;25(3):379-86. doi: 10.1097/00129492-200405000-00029. PMID: 15129121.
34. Koos WT, Spetzler RF, Bock FW, Salan S. Microsurgery of cerebello-pontine angle tumors. In: *Clinical Microneurosurgery*. Stuttgart: Georg Thieme Pub.; 1976. p. 91-112.
35. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery*. 1997 Jan;40(1):1-9; discussion 9-10. doi: 10.1097/00006123-199701000-00001. PMID: 8971818.
36. Благовещенская НС. Клиническая отоневрология при поражениях головного мозга. М.: Медицина; 1976. 392 с
37. Portmann M, Bébéar JP, Dauman R, Duriez F, Portmann D. Apropos des premieres symptoms cliniques du neurinome de lacoustique [Initial clinical symptoms of acoustic neurinoma]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1988;109(5):401-4. PMID: 3247552. French.
38. Silverstein H, McDaniel A, Norrell H, Haberkamp T. Hearing preservation after acoustic neuroma surgery with intraoperative direct eighth cranial nerve monitoring. Part II. A classification of results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986 Oct;95(3 Pt 1):285-91. doi: 10.1177/01945998860953P104. PMID: 3108775.
39. Морозова СВ. Диагностика и лечение головокружения. *Фарматека*. 2009;15:36-42
40. Tora H, Dahl TH. International Classification of Functioning, Disability and Health: An Introduction and Discussion of its Potential Impact on Rehabilitation Services and Research October 2002 *Journal of Rehabilitation Medicine* 34(5):201-4 DOI: 10.1080/165019702760279170

41. Вербова Л.Н. Лечение больших и гигантских вестибулярных шванном и его результаты / Л.Н. Вербова, В.В. Гудков, П.М. Онищенко, В.О. Федирко, А.Н. Лисяный, Д.М. Цюрупа, О.Ю. Чувашова, А.Б. Грязов, О.В. Земскова, И.В. Кручок, О.Е. Скобская, И.Г. Киселева, Т.А. Малышева // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2015. – №4 (69). – С.110–118
42. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985 Apr;93(2):146-7. doi: 10.1177/019459988509300202. PMID: 3921901.
43. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* 1992 Aug;84(304):603-18. PMID: 1484939. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068699>.
44. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, et al. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurg Rev.* 2011 Jul;34(3):265-77; discussion 277-9. doi: 10.1007/s10143-011-0307-8. PMID: 21305333.
45. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2. *Handbook of Clinical Neurology.* 2015;132, Chapter 5; p. 87-96. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6>.
46. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010 Feb;152A(2):327-32. doi: 10.1002/ajmg.a.33139. PMID: 20082463.
47. Дерюгина, О. В. Клинические наблюдения поздней диагностики невриномы слухового нерва / О.В. Дерюгина, И.А. Качков, М.Ф. Макаренко // Вестн. оториноларингологии. - 2006. - N 2. - С. 51-52.
48. Тастанбеков ММ, Улитин АЮ, Пустовой СВ. История хирургии вестибулярных шванном. *Рос. нейрохирург. журнал им. А.Л. Поленова.* 2012; 4(3):54-62.
49. Pellet W. History of Vestibular Schwannoma Surgery. In: Régis J, Roche P-H, editors. *Modern Management of Acoustic Neuroma.* *Prog Neurol Surg.*

[Internet]. Basel: KARGER; 2008 [cited 2017 Sep 3]. p. 6-23. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000156555>.

50. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve - preservation and restitution of function. *Neurosurgery*. 1997 Apr;40(4):684-94; discussion 694-5. doi: 10.1097/00006123-199704000-00006. PMID: 9092841.

51. Шиманский ВН, Таняшин СВ, Шевченко КВ, Одаманов ДА; Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации. Хирургическое лечение невринома слухового нерва (вестибулярных шванном). Клинические рекомендации утверждены на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России. Казань 27.11.2014. Москва; 2014. 26 с.

52. Harner SG, Laws ER Jr. Clinical findings in patients with acoustic neurinoma. *Mayo Clin Proc*. 1983 Nov;58(11):721-8. PMID: 6632970.

53. Morrison GA, Sterkers JM. Unusual presentations of acoustic tumours. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996 Feb;21(1):80-3. doi: 10.1111/j.1365-2273.1996.tb01030.x. PMID: 8674229.

54. Doyle JK, Ford DN. Mental models concepts revisited: some clarifications and a reply to Lane. *System Dynamics Review*. 1999;15(4):411-415. doi: 10.1002/(SICI)1099-1727(199924)15:4<411::AID-SDR181>3.0.CO;2-R

55. Central Brain Tumor Registry of the United States. — 1997. Annual Report. Chicago, IL: CBTRUS; 1998.(National Institutes of Health 1991).;

56. Newton HB. Primary brain tumors: Review of etiology, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 1994 Mar;49(4):787-97. PMID: 8116514.

57. Борисенко ОН, Минаева АЮ, Скорохода АО. Применение стереотаксического облучения для лечения больных с акустической невриномой. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. 2013;4:52-55.

58. Sclesnick S.H. The changing clinical presentation of acoustic tumors in the MRI era / S.H. Sclesnick, R.K. Jackler, L.W. Pitts // *Laryngoscope*. — 1993. — V.103, N4. — P.431–436.

59. Злотник ЭИ, Склют ИА. Невриномы слухового нерва. Минск: Беларусь; 1970. 184 с.
60. Заболотный ДИ, Сушко ЮА, Борисенко ОН. Диагностическая значимость исследования КСВП и акустического рефлекса при подозрении на акустическую невриному. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2000; 6:1-6.
61. Harcourt JP, Vijaya-Sekaran S, Loney E, Lennox P. The incidence of symptoms consistent with cerebellopontine angle lesions in a general ENT outpatient clinic. *J Laryngol Otol.* 1999 Jun;113(6):518-22. doi: 10.1017/s0022215100144391. PMID: 10605580.
62. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Apr;116(4):424-7. doi: 10.1001/archotol.1990.01870040046011. PMID: 2317323.
63. Tesio L, Alpini D, Cesarani A, Perucca L. Short form of the Dizziness Handicap Inventory: Construction and validation through Rasch analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999 May-Jun;78(3):233-41. doi: 10.1097/00002060-199905000-00009. PMID: 10340421.
64. Carlson ML, Tveiten ØV, Driscoll CL, Goplen FK, Neff BA, Pollock BE, et al. What drives quality of life in patients with sporadic vestibular schwannoma? *Laryngoscope.* 2015 Jul;125(7):1697-702. doi: 10.1002/lary.25110. PMID: 25546382.
65. da Cruz MJ, Moffat DA, Hardy DG. Postoperative quality of life in vestibular schwannoma patients measured by the SF36 Health Questionnaire. *Laryngoscope.* 2000 Jan;110(1):151-5. PMID: 10646732. doi: 10.1097/00005537-200001000-00027.
66. Nicoucar K, Momjian S, Vader JP, De Tribolet N. Surgery for large vestibular schwannomas: how patients and surgeons perceive quality of life. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):205-12. PMID: 17219824. doi: 10.3171/jns.2006.105.2.205.
67. Berkowitz O, Han YY, Talbott EO, Iyer AK, Kano H, Kondziolka D, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas and Quality of Life

Evaluation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(3):166-173. doi: 10.1159/000472156. PMID: 28531896.

68. Сірко А.Г., Романуха Д.М., Оцінка якості життя пацієнтів зі спорадичними вестибулярною шваномою УНХ .- №2.-2019.-с

69. Prasher DK, Tun T, Brookes GB, Luxon LM. Mechanisms of hearing loss in acoustic neuroma: an otoacoustic emission study. *Acta Otolaryngol.* 1995 May;115(3):375-81. doi: 10.3109/00016489509139332. PMID: 7653257.

70. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas) hearing function in 1000 tumor resection. *Neurosurgery.* 1997;40(2):248-62.

71. Nash R, Majithia A, Singh A. The Agreement between Protocols for the Investigation of Asymmetrical Audiovestibular Symptoms. *J Int Adv Otol.* 2016 Apr;12(1):98-100. doi: 10.5152/iao.2016.1581. PMID: 27340992.

72. Никонова НГ. Динамика отоневрологической симптоматики при радиохирургическом лечении невриноме слухового нерва [диссертация]. Москва: ГУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» РАМН; 2010. 18 с.

73. Хилов КЛ. Функция органа равновесия и болезнь передвижения. Л.: Медицина; 1969. 278 с.

74. Бабияк ВИ, Гофман ВР, Накатис ЯА. Нейрооториноларингология: руководство для врачей. СПб.: Гиппократ; 2002. 728 с.

75. Дубовик ВА. Методология исследования статокINETической функциональной системы организма [диссертация]. СПб.: Военно-медицинская академия; 1996. 40 с.

76. Скобская ОЕ, Киселева ИГ, Гудков ВВ, Малышева АЮ. Современное состояние проблемы ранней диагностики вестибулярной шванномы. *Український нейрохірургічний журнал.* 2012;3:4-8. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2012_3_3

77. Roder VH, Rabending G. Das Akustische Vozierte Hirnstamm potential in der neurochirurgischen [The acoustic voiced brainstem potential in neurosurgical]. *Zbl Neurochir.* 1980;41:333.

78. Zappulla RA, Wang ZZ, Malis LI, Karmel BZ. Changes in contralateral brain-stem auditory evoked responses to cerebellopontine angle compression in rats. *J Neurosurg.* 1985 Jul;63(1):106-12. doi: 10.3171/jns.1985.63.1.0106. PMID: 3874269.

79. Пудов АИ, Терещук ТИ, Евстратова ЛИ. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы при некоторых патологических состояниях ствола мозга. *Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко.* 1986;4:39-43.

80. Сумский ЛИ, Куксова. Нарушение параметров вызванного стволового слухового потенциала при опухолях околостволовой локализации. В: Коновалов АН, ред. IV Всесоюзный съезд нейрохирургов; 1988 окт. 11-14; Ленинград. Москва; 1988, с.188-189.

81. Angelo R, Møller AR. Contralateral evoked brainstem auditory potentials as an indicator of intraoperative brainstem manipulation in cerebellopontine angle tumors. *Neurol Res.* 1996 Dec;18(6):528-40. doi: 10.1080/01616412.1996.11740466. PMID: 8985954.

82. Cueva RA. Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2004 Oct;114(10):1686-92. doi: 10.1097/00005537-200410000-00003. PMID: 15454755.

83. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. J Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *J Neurosurg.* 2001 Jan;94(1):1-6. doi: 10.3171/jns.2001.94.1.0001. PMID: 11147876.

84. Mohr G, Sade B, Dufour JJ, Rappaport JM. Preservation of hearing in patients undergoing microsurgery for vestibular schwannoma: degree of meatal filling. *J Neurosurg.* 2005 Jan;102(1):1-5. doi: 10.3171/jns.2005.102.1.0001. PMID: 15658088.

85. Zhang X, Fei Z, Chen YJ, Fu LA, Zhang JN, Liu WP, et al. Facial nerve function after excision of large acoustic neuromas via the suboccipital retrosigmoid approach. *J Clin Neurosci.* 2005 May;12(4):405-8. doi: 10.1016/j.jocn.2004.03.042. PMID: 15925770.

86. Гринберг МС. Нейрохирургия. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-инфом; 2010. 1008 с.

87. Коновалов АН, Корниенко ВН, Пронин ИН. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: ВИДАР; 1997. 472 с.
88. Корниенко ВН, Пронин ИН. Диагностическая нейрорадиология. М.; 2006. 1327 с.
89. Бабкіна ТМ, Розенфельд ЛГ, Рогожин ВА. Рентгенівська комп'ютерна і магніторезонансна томографічна семіотика невриноми слухового нерва. Одеський мед. журнал. 2002;2:27-28.
90. Качков ИА, Макаренко МФ, Щербакова ЕЯ. Современный комплекс визуальных обследований у больных с невриномами VIII нерва. В: Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология); материалы симпозиума VI междунар. симпозиума; 2001 май 19-21. Санкт-Петербург. СПб.; 2001, с. 37-38.
91. House JW, Bassim MK, Schwartz M. False-positive magnetic resonance imaging in the diagnosis of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2008 Dec;29(8):1176-8. doi: 10.1097/MAO.0b013e318187e199. PMID: 18800020.
92. Marx SV, Langman AW, Crane RC. Accuracy of fast spin echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of vestibular schwannoma. *Am J Otolaryngol*. 1999 Jul;20(4):211-216. DOI: 10.1016/s0196-0709(99)90002-9. PMID: 10442772.
93. Betchen SA, Walsh J, Post KD. Long-term hearing preservation after surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102(1):6-9. doi: 10.3171/jns.2005.102.1.0006. PMID: 15658089.
94. Gordon ML, Cohen NL. Efficacy of auditory brainstem response as a screening test for small acoustic neuromas. *Am J Otol*. 1995 Mar;16(2):136-9. PMID: 8572110.
95. Chandrasekhar SS1, Brackmann DE, Devgan KK. Utility of auditory brainstem response audiometry in diagnosis of acoustic neuromas. *Am J Otol*. 1995;16(1):63-67.
96. Wilkins RH 1990, не має Wilkins R, Rengachary S. *Neurosurgery*. N.Y.: McGraw-Hill; 1985.

97. Sekhar LN, Gormley WB, Wright DC. The best Treatment for Vestibular Schwannoma (Acoustic Neuroma): Microsurgery or Radiosurgery? *Am J Otol.* 1996 Jul;17(4):676-82; discussion 683-9. PMID: 8841720.
98. Земскова ОВ. Радіохірургічне лікування вестибулярних шваном та нейровізуалізуюча оцінка його ефективності [дисертація]. К.: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»; 2016. 207 с.
99. Земскова ОВ. Радиохирургия в лечении вестибулярных шванном. *Хирургия. Восточная Европа.* 2015;1(13):43-49.
100. Бабчин ИС. О тотальном и субтотальном удалении невриноме VIII нерва. *Вопр. нейрохир.* 1959;2:1-5.
101. Zabolotnyj DI, Sushko YuA, Borisenko ON, Srebniak IA, Golod AN, Zlyj MV. Rannaya diagnostika akusticheskoy nevrinomy [Early diagnosis of acoustic neuroma]. *Ros. Otorinolaringologia.* 2007;3:70-5. Russian. (Cairns)
102. Olivecrona, H. The removal of acoustic neurinomas. *J neurosurg.* 1967;26:100-103.
103. Starnoni D, Giammattei L, Cossu G, Link MJ, Roche PH, Chacko AG, et al. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochir (Wien).* 2020 Nov;162(11):2595-2617. doi: 10.1007/s00701-020-04491-7. PMID: 32728903.
104. Yasargil, MG. A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms. *Neurosurgery.* 1999;45:1025-1092.
105. Bakkouri WE, Kania RE, Guichard JP, Lot G, Herman P, Huy PT. Conservative management of 386 cases of unilateral vestibular schwannoma: tumor growth and consequences for treatment. *J Neurosurg.* 2009 Apr;110(4):662-9. doi: 10.3171/2007.5.16836. PMID: 19099381.
106. Suryanarayanan R, Ramsden RT, Saeed SR, Aggarwal R, King AT, Rutherford SA, et al. Vestibular schwannoma: role of conservative management. *J Laryngol Otol.* 2010 Mar;124(3):251-7. doi: 10.1017/S0022215109992362. PMID: 20003606.

107. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, et al. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. *Laryngoscope* 2005;115:450-4.
108. Tschudi DC, Linder TE, Fisch U. Conservative management of unilateral acoustic neuromas. *Am J Otol*. 2000 Sep;21(5):722-8. PMID: 10993466.
109. Ogawa K, Kanzaki J, Ogawa S, Yamamoto M, Ikeda S, Shiobara R. The growth rate of acoustic neuromas. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;487:157-63. doi: 10.3109/00016489109130462. PMID: 1843579.
110. Качков ИА, Макаренко МФ, Соков ЕЛ, Ананьева ИИ. Критерии тотального и субтотального удаления вестибулярных шванном. *Нейрохирургия*. 2003;3: 49-53.
111. Coca FA, Gómez JR, Llorente JL, Rodrigo JP, Núñez F, Sevilla MA, et al. Complicaciones y secuelas en la cirugía de los neurinomas del acústico. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(10):470-475. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/ses/resource/pt/ibc-058392>.
112. Mahboubi H, Ahmed OH, Yau AY, Ahmed YC, Djalilian HR. Complications of surgery for sporadic vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Feb;150(2):275-81. doi: 10.1177/0194599813512106. PMID: 24201062.
113. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1;54(5):1410-21. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03651-9. PMID: 12459364.
114. Myrseth E, Pedersen PH, Møller P, Lund-Johansen M. Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how? *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(7):647-60; discussion 660. doi: 10.1007/s00701-007-1179-0. PMID: 17558460.
115. Коновалов АН, Корниенко ВН, Пронин ИН, Озерова ВИ, Коршунов АГ, Хухлаева ЕА. Диагностика опухолей ствола головного мозга. *Мед. визуализация*. 2001;2:4-12.
116. Злотник ЭИ, Склют ИА, Смянович АФ, Короткевич ЕА. Лицевой нерв в хирургии невриноме слухового нерва. Минск: Беларусь; 1978. 144 с.

117. Махмудов УБ. Хирургическое лечение невриноом слухового нерва [диссертация]. М.; 1981. 23 с.
118. Haque R, Wojtasiewicz TJ, Gigante PR, Attiah MA, Huang B, Isaacson SR, et al. Efficacy of facial nerve-sparing approach in patients with vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2011 Nov;115(5):917-23. doi: 10.3171/2011.7.JNS101921. PMID: 21854113.
119. Régis J, Roche PH, Delsanti C, Thomassin JM, Ouaknine M, Gabert K, et al. Modern management of vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg.* 2007;20:129-141. doi: 10.1159/000100100. PMID: 17317981.
120. Трош РМ, Гудков ВВ, Шамаев МИ, Лисяный АН, Онищенко ПМ. Опыт лечения больных с невриномой VIII нерва больших размеров (хирургические результаты). *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб.* 1999; 3 (Додаток):466-469.
121. Тастанбеков ММ, Олюшин ВЕ, Берснев ВП, Фадеева ТН, Руслякова ИА, Гоман ПГ, и др. Хирургическое лечение невриноом VIII нерва больших и гигантских размеров: особенности хирургической тактики и результаты лечения. *Нейрохирургия.* 2010;3:25-29.
122. Whitmore RG, Urban C, Church E, Ruckenstein M, Stein SC, Lee JY. Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma. *Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma. J Neurosurg.* 2011 Feb;114(2):400-13. doi: 10.3171/2010.3.JNS091802. PMID: 20397894.
123. Park CE, Park BJ, Lim YJ, Yeo SG. Functional outcomes in retrosigmoid approach microsurgery and gamma knife stereotactic radiosurgery in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Jul;268(7):955-9. doi: 10.1007/s00405-011-1596-9. PMID: 21479879.
124. Shuto T, Inomori S, Matsunaga S, Fujino H. Microsurgery for vestibular schwannoma after Gamma Knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2008 Mar;150(3):229-34; discussion 234. doi: 10.1007/s00701-007-1486-5. PMID: 18253695.
125. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Dec 1;54(5):1410-21. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03651-9. PMID: 12459364.

126. Stuckey SL, Harris AJ, Mannolini SM. Detection of acoustic schwannoma: use of constructive interference in the steady state three-dimensional MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Aug;17(7):1219-25. PMID: 8871702.

127. Xenellis JE, Linthicum FH Jr. On the myth of the glial/schwann junction (Obersteiner-Redlich zone): origin of vestibular nerve schwannomas. *Otol Neurotol*. 2003 Jan;24(1):1. doi: 10.1097/00129492-200301000-00001. PMID: 12544018.

128. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. PMID: 27157931.

129. White W, Shiu MH, Rosenblum MK, Erlandson RA, Woodruff JM. Cellular schwannoma. A clinicopathologic study of 57 patients and 58 tumors. *Cancer*. 1990 Sep;66(6):1266-75. PMID: 2400975. doi: 10.1002/1097-0142(19900915)66:6<1266::aid-cnrc2820660628>3.0.co;2-e.

130. Rykaczewski B, Zabek M. A meta-analysis of treatment of vestibular schwannoma using Gamma Knife radiosurgery. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(1):60-6. doi: 10.5114/wo.2014.39840. PMID: 24876823.

131. Золотова СВ, Никонова НГ. Стереотаксическая радиохирургия у больных с невриномами слухового нерва. *Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2009; 2:55-60.

132. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Accuracy of Acuros XB and AAA dose calculation for small fields with reference to RapidArc(®) stereotactic treatments. *Med Phys*. 2011 Nov;38(11):6228-37. doi: 10.1118/1.3654739. PMID: 22047388.

133. Pollock B. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery*. 2006 Feb;58(2):241-8; discussion 241-8. doi: 10.1227/01.NEU.0000194833.66593.8B. PMID:16462477.

134. Nakamura H, Jokura H, Takahashi K, Boku N, Akabane A, Yoshimoto T. Serial follow-up MR imaging after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Sep;21(8):1540-6. PMID: 11003293.
135. Noël G, Bauer N, Clavier JB, Guihard S, Lim O, Jastaniah Z. [Stereotactic radiotherapy of intracranial benign tumors]. *Cancer Radiother*. 2012 Sep;16(5-6):410-7. French. doi: 10.1016/j.canrad.2012.07.179. PMID: 22921979.
136. Sun S, Liu A. Long-term follow-up studies of Gamma Knife surgery with a low margin dose for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117 Suppl:57-62. doi: 10.3171/2012.7.GKS12783. PMID: 23205790.
137. Norén G. Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998 Oct;70 Suppl 1:65-73. doi: 10.1159/000056408. PMID: 9782237.
138. Regis J, Roche PH. Modern management of acoustic neuroma. Basel: Karger; 2008. 261 p.
139. Timmer FC, van Haren AE, Mulder JJ, Hanssens PE, van Overbeeke JJ, Cremers CW, et al. Quality of life after gamma knife radiosurgery treatment in patients with a vestibular schwannoma: the patient's perspective. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Jun;267(6):867-73. doi: 10.1007/s00405-009-1140-3. PMID: 19894058; PMCID: PMC2857884.
140. Badakhshi H, Graf R, Böhmer D, Synowitz M, Wiener E, Budach V. Results for local control and functional outcome after linac-based image-guided stereotactic radiosurgery in 190 patients with vestibular schwannoma. *J Radiat Res*. 2014 Mar;55(2):288-92. doi: 10.1093/jrr/rrt101. PMID: 23979079; PMCID: PMC3951065.
141. Rowe J, Grainger A, Walton L, Silcocks P, Radatz M, Kemeny A. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2007 Jan;60(1):60-5; discussion 65-6. PMID: 17228253. doi: 10.1227/01.NEU.0000255492.34063.32.
142. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized

study. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64(4):654-61; discussion 661-3. doi: 10.1227/01.NEU.0000340684.60443.55. PMID: 19197222.

143. Blum R, Kloog Y. Tailoring Ras-pathway--inhibitor combinations for cancer therapy. *Drug Resist Updat*. 2005 Dec;8(6):369-80. doi: 10.1016/j.drug.2005.11.002. PMID: 16356760.

144. Staser K, Yang FC, Clapp DW. Pathogenesis of plexiform neurofibroma: tumor-stromal/hematopoietic interactions in tumor progression. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:469-95. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132441. PMID: 22077553.

145. Zhukovskaya E.V., Berlinson M.Y., Basharova E.V. Malignant schwannoma in child with neurofibromatosis. Abstract book "Soft tissue sarcoma in children and adolescents" 3-rd International Congress Stuttgart April 30 – May 3-rd, 1997. 140.

146. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus*. 2010 Jan;28(1):E8. doi: 10.3171/2009.11.FOCUS09221. PMID: 20043723.

147. Спичак И.И., Жуковская Е.В., Моисеева Л.В., Башарова Е.В. Глиома зрительных нервов и хиазмы у пациента с нейрофиброматозом II типа. *Иероглиф*, 2005. том 8, № 27, Челябинск, С. 1100–1101 (Spichak I. I., Zhukovskaya E.V., Moiseeva L.V., Basharova E.V. Glioma of the optic nerves and chiasm in a patient with neurofibromatosis type II. *Hieroglyph*, 2005. vol. 8, No. 27, pp. 1100–1101 Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21525299>.

148. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008 Mar;358(11):1129-36. doi: 10.1056/NEJMoa0707330. PMID: 18337603.

149. Sliesoraitis S, Tawfik B. Bevacizumab-induced bowel perforation. *J Am Osteopath Assoc*. 2011 Jul;111(7):437-41. PMID: 21803880.

150. Raymond E., Faivre S., Armand J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs*. 2000. 60(1), pp. 15–23.

151. Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, Matheny SL, Brat DJ, Van Meir EG. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and

angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005 Apr;7(2):134-53. doi: 10.1215/S1152851704001115. PMID: 15831232; PMCID: PMC1871894.

152. Xu C, Wu X, Zhu J. VEGF promotes proliferation of human glioblastoma multiforme stem-like cells through VEGF receptor 2. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:417413. doi: 10.1155/2013/417413. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23533349; PMCID: PMC3603324.

153. Спринджук МВ. Ангиогенез. *Морфологія.* 2010;4(3):4-13.

154. Öberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013 Feb;40(1):37-44. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.005. PMID: 23391111.

155. Oddon PA, Montava M, Salburgo F, Collin M, Vercasson C, Lavieille JP. Conservative treatment of vestibular schwannoma: growth and Penn Acoustic Neuroma Quality of Life scale in French language. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017 Aug;37(4):320-327. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]

156. Folkins C, Man S, Xu P, Shaked Y, Hicklin DJ, Kerbel RS. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res.* 2007 Apr 15;67(8):3560-4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4238. PMID: 17440065.

157. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2004 Jul;14(3):198-206. doi: 10.1016/j.semradonc.2004.04.008. PMID: 15254862.

158. Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, Papazoglou D, Simopoulos C, Gatter KC, Harris AL, Koukourakis MI. Hypoxia inducible factor 1alpha and 2alpha overexpression in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol.* 2003 Mar;56(3):209-13. doi: 10.1136/jcp.56.3.209. PMID: 12610101; PMCID: PMC1769899.

159. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Sciot R, Pauwels P, et al. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in HIF1 patients. *Hum Mol Genet.* 2006 Mar 15;15(6):1015-23. doi: 10.1093/hmg/ddl016. PMID: 16461335.

160. Trovy-Marqui A.B., Tajara E.H. Neurofibromin: a general outlook. *Clinical Genetics*; 2000 70(1), pp. 1–13, HIF2 neurofibromin 2 (merlin) [Homo

sapiens (human)]. National Center for Biotechnology Information. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4771>.

161. Sainio M, Zhao F, Heiska L, Turunen O, den Bakker M, Zwarthoff E, et al. Neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein colocalizes with ezrin and CD44 and associates with actin-containing cytoskeleton. *J Cell Sci.* 1997 Oct;110 (Pt 18): 2249-60. PMID: 9378774.

162. Nelson MH, Dolder CR. Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann Pharmacother.* 2006 Feb;40(2):261-9. doi: 10.1345/aph.1G387. PMID: 16418322.

163. Robertson K.A., Nalepa G., Yang F.C. et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 13, Issue 12, pp. 1218–1224, December 2012 PMID:23099009

164. Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, Jennings D, McKenna MJ, Harris GJ, Barker FG 2nd. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. *Otol Neurotol.* 2012 Aug;33(6):1046-52. doi: 10.1097/MAO.0b013e31825e73f5. PMID: 22805104.

165. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009 Jul;361(4):358-367. doi: 10.1056/NEJMoa0902579.

166. Eminowicz GK, Raman R, Conibear J, Plowman PN. Bevacizumab treatment for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type two: report of two cases, including responses after prior gamma knife and vascular endothelial growth factor inhibition therapy. *J Laryngol Otol.* 2012 Jan;126(1):79-82. doi: 10.1017/S0022215111002805. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22004800.

167. Goutagny S, Raymond E, Sterkers O, Colombani JM, Kalamarides M. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol.* 2011 Apr;22(4):990-991. doi: 10.1093/annonc/mdr012. PMID: 21357650.

168. Anjum R, Blenis J. The RSK family of kinases: emerging roles in cellular signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 Oct;9(10):747-58. doi: 10.1038/nrm2509. PMID: 18813292.
169. Liu N, Xu N, Wei LH, Chai GL. Mammalian target of rapamycin inhibitor abrogates abnormal osteoclastogenesis in neurofibromatosis type 1. *Chin Med J (Engl).* 2013 Jan;126(1):101-7. PMID: 23286486.
170. Mendoza MC, Er EE, Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci.* 2011 Jun;36(6):320-8. doi: 10.1016/j.tibs.2011.03.006. PMID: 21531565.
171. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;363:1801-1811. DOI: 10.1056/NEJMoa1001671. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1001671>
172. Bertini E, Oka T, Sudol M, Strano S, Blandino G. YAP: at the crossroad between transformation and tumor suppression. *Cell Cycle.* 2009 Jan;8(1):49-57. doi: 10.4161/cc.8.1.7259. PMID: 19106601.
173. Zhukovskaya EV, Bondarenko VP, Spichak II, Sidorenko LV. Таргетная терапия у пациентов с нейрофиброматозом (обзор литературы). *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2017;9(4):205-218. Доступно на: <http://journal-s.org/index.php/vmno/issue/view/42017>
174. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg.* 2010 Jan;112(1):163-7. doi: 10.3171/2009.4.JNS08895. PMID: 19538047.
175. Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Guha A, et al. Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. *Clin Otolaryngol.* 2008 Jun;33(3):255-9. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01705.x. PMID: 18559034.
176. Sheth SA, Mian MK, Patel SR, Asaad WF, Williams ZM, Dougherty DD, et al. Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing

behavioural adaptation. *Nature*. 2012 Aug;488(7410):218-21. doi: 10.1038/nature11239. PMID: 22722841.

177. Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012 Apr;45(2):257-68, vii. doi: 10.1016/j.otc.2011.12.008. PMID: 22483814

178. Shaffer BT, Cohen MS, Bigelow DC, Ruckenstein MJ. Validation of a disease-specific quality-of-life instrument for acoustic neuroma: the Penn Acoustic Neuroma Quality-of-Life Scale. *Laryngoscope*. 2010 Aug;120(8):1646-54. doi: 10.1002/lary.20988. PMID: 20641085.

179. Robinett ZN, Walz PC, Miles-Markley B, Moberly AC, Welling DB. Comparison of Long-term Quality-of-Life Outcomes in Vestibular Schwannoma Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jun;150(6):1024-32. doi: 10.1177/0194599814524531. PMID: 24596235.

180. Soulier G, van Leeuwen BM, Putter H, Jansen JC, Malessy MJA, van Bentem PPG, van der Mey AGL, Stiggelbout AM. Quality of Life in 807 Patients with Vestibular Schwannoma: Comparing Treatment Modalities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jul;157(1):92-98. doi: 10.1177/0194599817695800. PMID: 28319458.

181. Lodder WL, van der Laan BFAM, Lesser TH, Leong SC. The impact of acoustic neuroma on long-term quality-of-life outcomes in the United Kingdom. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Mar;275(3):709-717. doi: 10.1007/s00405-018-4864-0. PMID: 29330600.

182. Prummer CM, Kerezoudis P, Tombers NM, Peris-Celda M, Link MJ, Carlson ML. Influence of Selection Bias in Survey Studies Derived From a Patient-Focused Organization: A Comparison of Response Data From a Single Tertiary Care Center and the Acoustic Neuroma Association. *Otol Neurotol*. 2019 Apr;40(4):504-510. doi: 10.1097/MAO.0000000000002151. PMID: 30870367.

183. Irving RM, Beynon GJ, Viani L, Hardy DG, Baguley DM, Moffat DA. The patient's perspective after vestibular schwannoma removal: quality of life and implications for management. *Am J Otol*. 1995 May;16(3):331-7. PMID: 8588628.

184. Persson O, Bartek J Jr, Shalom NB, Wangerid T, Jakola AS, Förander P. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jun;159(6):1013-1021. doi: 10.1007/s00701-017-3164-6. PMID: 28409393; PMCID: PMC5425507

185. Nikolopoulos TP, Johnson I, O'Donoghue GM. Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Laryngoscope*. 1998 Sep;108(9):1382-5. PMID: 9738762. doi: 10.1097/00005537-199809000-00024.

186. Turel MK, Thakar S, Rajshekhar V. Quality of life following surgery for large and giant vestibular schwannomas: a prospective study. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):303-11. doi: 10.3171/2014.10.JNS14534. PMID: 25479119.

187. Sandooram D, GruHFeld EA, McKinney C, Gleeson MJ. Quality of life following microsurgery, radiosurgery and conservative management for unilateral vestibular schwannoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004 Dec;29(6):621-7. PMID: 15533149.

188. Schwartz MS, Riddle SA, Delashaw JB Jr, Horgan MA, Kellogg JX, McMenomey SO. Quality of life following acoustic neuroma surgery. *Neurosurg Focus*. 1998 Sep;5(3):e3. DOI link: <https://doi.org/10.3171/foc.1998.5.3.7>.

189. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.

190. Боровиков ВП. STATISTICA : искусство анализа данных на компьютере. 2–е изд. Санкт-Петербург: Питер; 2003. 688 с.

ДОДАТОК

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 дані щодо особливостей 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. *(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/KIKh_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 *(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 отоларингологів «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 стабїлографії, 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 шваноми. В: Спільна конференція нейрохірургів і отоларингологів «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 іх 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 ОЕ, Степаненко ІВ. 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 ОЕ, 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 шваномої (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 ОЕ, 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).*