

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”**

СТУДЕНЯК ТАРАС ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.831-006.328-009.24-036-07

**ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ТА ДИНАМІКА ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ У
ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПРАТЕНТОРІАЛЬНИМИ МЕНІНГІОМАМИ ГОЛОВНОГО
МОЗКУ**

14.01.15 - Нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

УЖГОРОД – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі неврології, нейрохірургії та психіатрії державного вищого навчального закладу “Ужгородський національний університет” Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Смоланка Володимир Іванович
ДВНЗ “Ужгородський національний університет”
МОН України, ректор

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Гриб Вікторія Анатоліївна,
Івано-Франківський національний
медичний університет, завідувач кафедри
неврології та нейрохірургії

доктор медичних наук, професор,
Дубенко Андрій Євгенович,
ДУ «Інститут неврології, психіатрії
та наркології НАМН України»,
провідний науковий співробітник

Захист відбудеться “ 20 “ квітня 2021 р. о 11:30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К61.051.09 при державному вищому навчальному закладі “Ужгородський національний університет” Міністерства освіти і науки України за адресою: 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ “Ужгородський національний університет” (м. Ужгород, вул. Університетська, 14).

Автореферат розісланий «19» березня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, доцент

Р.Ю.Погоріляк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Епілепсія є одним із найбільш поширених захворювань головного мозку (Мар'єнко Л.Б. із співавт., 2014; Дубенко А. Є. із співавт., 2016; Behr C. et al., 2015, Chen Y. et al., 2019). Тільки в одній Європі нараховується 6 мільйонів пацієнтів з даним захворюванням (Elger C. et al., 2015, Fisher R. et al., 2017).

Симптоматична епілепсія складає від 31% до 56% всіх випадків епілепсії (Elger C. et al., 2016). Епілепсія, обумовлена пухлинами головного мозку, складає від 6 до 10% всіх випадків симптоматичної епілепсії (Ostrom Q., et al., 2014; Katharine A., et al., 2016;). Менінгіома є найчастішою внутрішньочерепною пухлиною із сприятливим прогнозом та частими супутніми епілептичними нападами, однак напади виникають не у всіх хворих (Rogers L., et al., 2015; Louis D., 2017). Нерідко епілептичний напад є першим симптомом пухлини головного мозку, її видалення дозволяє позбавити багатьох пацієнтів від симптоматичної епілепсії (Смоланка В.І. із співавт., 2017; Поліщук М.Є., 2018). Однак, у деяких пацієнтів епілептичні напади зберігаються після оперативного втручання, у деяких відновлюються через певний період після операції (Bagchi A. et al., 2018; Xue H. et al., 2018). А також є пацієнти, у яких епілептичні напади виникли вперше в житті через певний період після проведеного хірургічного лікування (Englot D. et al., 2018). Персистенція або поява епілептичних нападів після оперативного втручання з приводу пухлини головного мозку знижує якість життя пацієнта та призводить до ряду соціальних обмежень (неможливість керування автотранспорту, обмеження щодо вибору професії тощо). Для цієї групи пацієнтів саме епілепсія є основним фактором, який знижує якість життя (Nardone R. et al., 2015; Souza A. et al., 2018). При наявності епілептичних нападів пацієнтам з пухлиною головного мозку зазвичай назначають антиконвульсанти, тоді як питання профілактичного призначення антиконвульсантів особам без приступів є дискусабельним. Часто напади сильніше впливають на якість життя пацієнтів, ніж факт наявності пухлини (Darlix A., 2016). Особливо актуально це у пацієнтів, у яких пухлина асоціюється із довготривалим прогнозом для життя (Tanti M. et al., 2016).

В науковій літературі нами виявлено незначну кількість робіт, присвячених актуальній тематиці епілептогенності менінгіом, більшість з них присвячена вивченню питання розвитку нападів до проведення хірургічного видалення менінгіоми. Дискусабельним є питання профілактичного призначення антиконвульсантів після видалення оболонкових пухлин головного мозку пацієнтам без приступів до операції у клінічному перебігу захворювання. Виявлення факторів, які асоціюються із виникненням епілептичних нападів та впливають на їх перебіг при супратенторіальних менінгіомах головного мозку, дозволить покращити надання допомоги цим пацієнтам та сприятиме кращому розумінню патогенезу нападів у цієї когорти хворих. Важливим є прогнозування відновлення або виникнення нападів після хірургічного видалення супратенторіальних менінгіом, що дозволить ідентифікувати хворих, які потребують корекції терапевтичної тактики.

Зв'язок роботи з науковими темами і програмами. Дисертаційна робота виконана в рамках планових комплексних наукових робіт ДВНЗ «Ужгородський національний Університет» Діагностика, лікування та прогнозування розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів з нейрохірургічними захворюваннями № державної реєстрації 0110U002528, Генетичні та клініко-електрофізіологічні критерії прогнозу ефективності фармакотерапії епілепсії № державної реєстрації 0110U000398, Наукове обґрунтування моніторингу чинників, які впливають на здоров'я населення Закарпатської області та формування сучасного менеджменту в системі охорони здоров'я № державної реєстрації 0110U000398. Дисертант є виконавцем фрагментів науково-дослідної роботи.

Метою дослідження: удосконалити систему прогнозування перебігу епілепсії та оптимізувати терапевтичну тактику епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку шляхом пошуку нових предикторів виникнення нападів до видалення пухлини, предикторів збереження нападів у післяопераційному періоді.

Для досягнення зазначеної мети поставлені наступні **завдання:**

1. Провести аналіз частоти виникнення епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку.
2. Визначити роль статі, віку, локалізації, розмірів, клінічних проявів, а також перитуморального набряку та гістологічного типу і підтипу пухлини на виникнення епілептичних нападів до оперативного лікування у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку
3. Вивчити перебіг епілептичних нападів та клінічний стан пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами у ранньому та віддаленому періоді після хірургічного лікування.
4. Визначити фактори, що впливають на збереження епілептичних нападів у пацієнтів, оперованих з приводу супратенторіальної менінгіоми головного мозку із нападами до втручання.
5. Провести аналіз причин виникнення епілептичних нападів у пацієнтів після хірургічного лікування супратенторіальної менінгіоми головного мозку, які не мали їх до операції.
6. Розробити рекомендації по прогнозуванню збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування та алгоритму терапевтичної тактики щодо прийому ПЕП у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку, які мали епілептичні напади до оперативного лікування.

Об'єкт дослідження – епілептичні напади у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку.

Предмет дослідження – перебіг епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку у до- та післяопераційному періоді.

Методи дослідження: загальноклінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих, нейровізуалізаційне (МРТ та СКТ головного мозку), електрофізіологічний (ЕЕГ), патоморфологічний та статистичний методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на значному клінічному матеріалі проведено аналіз перебігу епілептичних нападів та визначено частоту їх виникнення до та після хірургічного лікування супратенторіальних менінгіом головного мозку.

Вперше визначено вплив різних чинників (стать, вік, локалізація пухлини, гістологічний тип, перитуморальний набряк та ін.) на ймовірність виникнення та збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку.

Уточнено вплив віку пацієнтів та локалізації пухлини на розвиток та збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування менінгіом.

Вперше виявлено зв'язок між псаммоматозним гістологічним підтипом менінгіоми та ймовірністю розвитку епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами.

Доповнено уявлення про вплив розмірів пухлини на ймовірність розвитку та збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами.

Вперше оцінено вплив епілептичних нападів на неврологічний дефіцит та ускладнення в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку.

Вперше з'ясовано, що присутність епілептичних нападів впродовж року чи більше 10 нападів в анамнезі є маркером високої ймовірності збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування.

Вперше розроблено шкалу прогнозування збереження епілептичних нападів (ШПЗЕН) після хірургічного лікування у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку, яка визначає ступінь ризику збереження епілептичних нападів після видалення менінгіоми.

Вперше розроблено терапевтичну тактику, щодо прийому протиепілептичних препаратів після видалення менінгіоми.

Практичне значення одержаних результатів полягає у прогнозуванні розвитку та збереження епілепсії у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку

З метою оцінки ризику збереження нападів після хірургічного видалення менінгіом розроблено і запропоновано використання шкали прогнозування збереження епілептичних нападів, яка оцінює клініко-інструментальні предиктори збереження нападів і дозволяє виявити хворих, у яких підвищена ймовірність персистенції епілептичних нападів після хірургічного лікування.

Також дозволяє виявити групи пацієнтів, які потребують регулярного спостереження невролога (невролога спеціаліста з епілепсії) у зв'язку із високим ризиком виникнення або відновлення епілептичних нападів.

Розроблено терапевтичну тактику щодо прийому протиепілептичних препаратів у пацієнтів з відсутністю нападів після хірургічного видалення менінгіоми.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в лікувальний та діагностичний процес нейрохірургічного відділення

ДУ ІНПН НАМНУ (м. Харків) (акт впровадження від 28 травня 2020 року); нейрохірургічного відділення №1 Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (м. Ужгород) (акт впровадження від 05 травня 2020 року); в роботу нейрохірургічного відділення №2 Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (м. Ужгород) (акт впровадження від 05 травня 2020 року); в роботу неврологічного відділення №1 Рахівської районної лікарні (акт впровадження від 15 травня 2020 року); в роботу медичного центру «Нейрон» (м. Харків) (акт впровадження від 27 травня 2020 року); в роботу денного стаціонару ЦПМСД №2 м. Маріуполь (акт впровадження від 04 травня 2020 року).

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес на медичному факультеті при викладанні предмета нервові хвороби на кафедрі неврології, нейрохірургії та психіатрії (акт впровадження від 19 травня 2020 року) та в процесі навчання студентів кафедри нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії, факультету післядипломної освіти та до університетської підготовки Ужгородського національного університету (акт впровадження від 14 травня 2020 року).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналітичний огляд сучасної літератури з обраної теми, сформульовано мету, завдання дослідження, розроблено алгоритм прогнозування перебігу епілептичних нападів при внутрішньочерепних менінгіомах. Автором особисто здійснено науковий аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, на основі чого сформульовані та обґрунтовані висновки дослідження. Наведені у рукописі ідеї та дані є інтелектуальними здобутками та напрацюваннями автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на наступних конференціях, конгресах та з'їздах: Міжнародна конференція «EPODES, Epilepsy surgery» (21 лютого 2013 р., м. Брно, Чехія); V з'їзд нейрохірургів України (28.06.2013р., м. Ужгород); Науково-практична конференція з міжнародною участю "Карпатські читання" (4–6 червня 2015р., м. Ужгород); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку» (16–18 вересня 2015р., м. Львів); XX конференція Української протиепілептичної ліги «Вікові та гендерні аспекти епілепсії крізь призму часу» (12–14 травня 2016 р., м. Львів); Науково-практична школа для неврологів по епілептології (24.09.16р., м. Кам'янець-Подільський); Школа пароксизмальних станів (31.05.17р., м. Одеса); Обласне товариство закарпатських неврологів (08 лютого 2018р., м. Ужгород); Міжнародна конференція Досягнення неврології (02–04 квітня 2018р., м. Київ); Засідання Закарпатської асоціації нейрохірургів (04.10.2018р., м. Ужгород); IV міжнародний симпозіум країн Центральної Європи з неврології, нейрохірургії та психіатрії «Карпати» (15–17 листопада 2018 р., м. Львів); II Міжнародна конференція "Досягнення неврології» (3–5 квітня 2019р, м. Київ); XXIII конференція Української протиепілептичної ліги «Актуальні проблеми в умовах патоморфозу епілепсії» (16–18 травня 2019 р., м. Одеса). Дисертація пройшла апробацію на

міжкафедральному семінарі «Ужгородського національного університету» 25 червня 2020 року.

Публікації. Матеріали дисертації знайшли своє відображення у 14 наукових працях, з яких 9 статей у фахових журналах, що затверджені МОН України (з них дві – одноосібні), з них у закордонних виданнях (індексується в Scopus) – 1 стаття; 3 тезах доповідей у матеріалах наукової конференції; 2 методичних посібника.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, шести розділів, в чотирьох з яких представлено результати власних досліджень висновків, списку використаних джерел, додатків. Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 188 сторінок, з яких 139 сторінок основного тексту, а також 22 ілюстрацій та 60 таблиць, які займають менше однієї сторінки та одна таблиця розміром в дві сторінки. Список використаних джерел нараховує 144 найменування (18 вітчизняних та 126 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми, вказано зв'язок роботи з науковими темами, визначено мету та завдання, представлено об'єкт, предмет та методи дослідження, наукову новизну, практичне значення результатів, подано інформацію про їх апробацію та структуру роботи.

Перший розділ роботи *«Аналіз сучасної проблематики перебігу епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку»* присвячений аналізу сучасного стану проблеми епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку загалом (епідеміологія, основні чинники та фактори ризику) та у випадку пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку. Особливу увагу приділено патогенезу епілептичних нападів у хворих з неопластичним ураженням ЦНС. Описано принципи медикаментозного лікування епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку. Повідомлено про ряд факторів виявлених клініко-інструментальними методами, що впливають на перебіг епілепсії у цих хворих. За результатами проведеного огляду літератури з'ясовано невирішені питання, які зумовили доцільність проведення дослідження.

У другому розділі *«Матеріали та методи»* описано дизайн та програму дослідження, висвітлена загальна характеристика обстежених хворих та методи, що використовувалися для досягнення мети та вирішення завдань дослідження.

За умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології за період з 2006 по 2017 роки проведено повне обстеження 242 пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку, що були оперовані в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгорода. Критерієм включення в дослідження були: локалізація пухлини над мозковим наметом, первинне оперативне втручання та тотальне видалення пухлини. Пацієнти з локалізацією пухлини нижче мозкового намету, субтотальним або частковим видаленням, продовженим ростом та множинними менінгіомами в дослідження не включалися.

Дизайн дисертаційного дослідження передбачав його проведення у декілька етапів. На першому етапі дослідження визначалися предиктори розвитку епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами до оперативного втручання.

Для визначення предикторів розвитку епілептичних нападів пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами розподілено на дві групи: група 1 – хворі, які мали епілептичні напади до оперативного втручання, група 2 – хворі, у кого їх не було (рис. 1.).

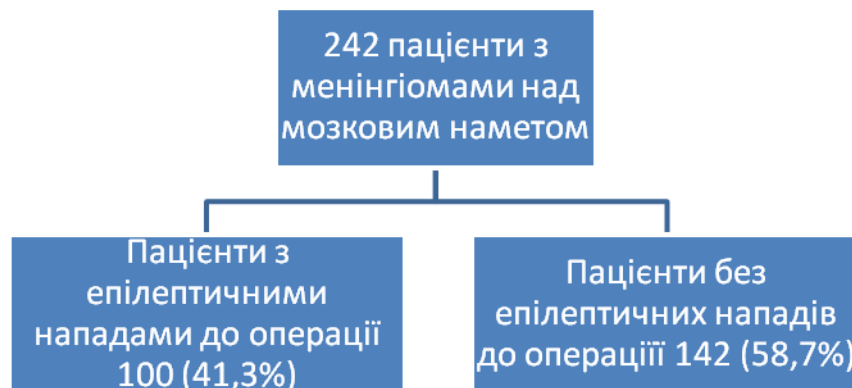


Рис. 1. Розподіл пацієнтів на групи для визначення предикторів розвитку епілептичних нападів

У групі пацієнтів з нападами до операції було 100 (41,3%) пацієнтів, а в групі без нападів до операції – 142 пацієнти. Аналіз статевого розподілу у пацієнтів загальної групи виявив тенденцію до переважання жінок (163 особи, 67,4 %); чоловіки у кількості 79 осіб склали 32,6 % обстеженого контингенту. Група з епілептичними нападами складалася з 64 жінок (64,0 %) та 36 чоловіків (36,0 %). Середній вік обстежених пацієнтів коливався від 20 до 84 років, в середньому склав $53,9 \pm 0,8$ років, більшість пацієнтів (67,8%) були віком до 60 років. Середній вік пацієнтів у групі з епілептичними нападами до операції склав $53,5 \pm 1,1$ років, у групі пацієнтів без епілептичних нападів – $54,2 \pm 1,1$ років.

На другому етапі дослідження вивчався перебіг епілептичних нападів після хірургічного видалення менінгіоми та предиктори утримання епілептичних нападів після оперативного лікування. Нам вдалося отримати катамнестичні дані у 176 пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді після тотального видалення супратенторіальної менінгіоми, що склало 72,7% від усієї групи. Дану групу із 176 пацієнтів названо групою катамнезу. Середня тривалість спостереження становила 49,0 місяців, не менше 12 місяців у кожного хворого. Максимальна тривалість спостереження становила понад 10 років (123 місяці).

Переважали жінки - 68,2% (120 спостережень). У групі пацієнтів з епілептичними нападами до операції було 73 (41,5% групи катамнезу) пацієнти, а в групі без нападів до операції – 103 пацієнти (58,5% групи катамнезу). Середній вік обстежених пацієнтів коливався від 20 до 84 років; в середньому він склав $53,5 \pm 0,9$ років. Більшість пацієнтів 115 (65,4%) були віком до 60 років

З метою визначення предикторів збереження та розвитку епілептичних нападів вперше після видалення менінгіоми група катамнезу була розподілена на декілька груп. Першу групу склали пацієнти, які мали епілептичні напади до

оперативного втручання – 73 випадки (41,8% групи катамнезу), другу – ті, які їх не мали – 103 випадки (58,5% групи катамнезу). Пацієнтів, які мали епілептичні напади до операції розподілено на тих, у кого напади регресували після хірургії (55 випадків) та утрималися (18 випадків). Серед пацієнтів з відсутністю епілептичних нападів до операції виділено групу хворих, у яких напади виникли вперше після хірургічного лікування (9 осіб). В підсумку, пацієнтів групи катамнезу було розподілено на 4 групи (рис.2.):

- А) Пацієнти, у яких епілептичні напади припинилися після хірургічного лікування;
- Б) Пацієнти, у яких епілептичні напади не припинилися після видалення пухлини;
- В) Пацієнти, які не мали нападів до та після операції;
- Г) Пацієнти з вперше виниклими нападами після хірургічного лікування менінгіоми;

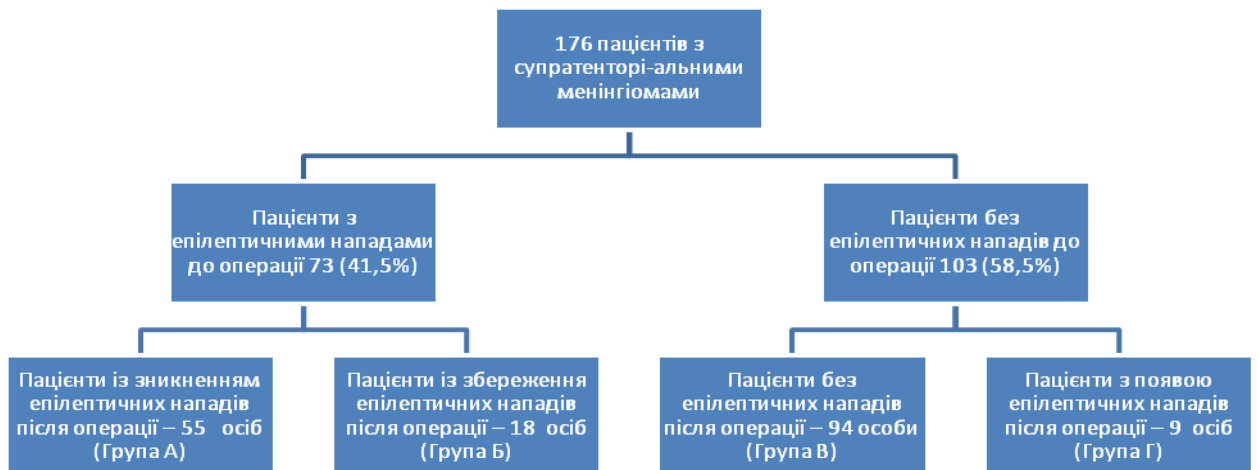


Рис. 2. Розподіл пацієнтів у групі катамнезу

Проведено порівнянні перебігу захворювання у пацієнтів груп А та Б, В і Г відповідно.

На третьому етапі дослідження визначався вплив епілептичних нападів до втручання на результати хірургічного лікування хворих із супратенторіальними менінгіомами головного мозку.

Ранні результати хірургічного лікування оцінювалися на момент виписки хворих із стаціонару. Порівнювалися між собою група пацієнтів з епілептичними нападами до операції (n=100) та група хворих без нападів до операції (n=142) на предмет виникнення або наростання неврологічного дефіциту після оперативного втручання та розвиток ускладнень.

Віддалені результати хірургічного лікування оцінювалися не менше, ніж через 12 місяців після видалення менінгіоми (група катамнезу). Проводилися

порівняння групи пацієнтів з епілептичними нападами до операції (n=73) та групи хворих безпадів до операції (n=103)

На четвертому етапі дослідження здійснювалося прогнозування ймовірності збереження епілептичнихпадів після видалення супратенторіальної менингіоми. За основу в систему прогнозування покладені предиктори утримання та розвитку епілептичнихпадів після хірургічного лікування менингіоми. Створено класифікаційне дерево рішень за алгоритмом CART та шкала прогнозування збереження епілептичнихпадів після хірургічного видалення менингіоми. На основі отриманих результатів розроблено алгоритм терапевтичної тактики, щодо застосування протиепілептичних препаратів у пацієнтів з регресомпадів після оперативного лікування супратенторіальної менингіоми.

Клінічна оцінка стану хворих проводилася під час перебування пацієнтів у стаціонарі, при поступленні та в день виписки із стаціонару. Віддалені результати оцінювалися шляхом запрошення пацієнтів на огляд в клініку та телефонними опитуванням через рік після втручання, а в подальшому щорічно.

Кожному хворому проводилися нейровізуалізаційні дослідження до втручання – магнітно-резонансну томографію (МРТ) або спіральну комп'ютерну томографію (СКТ), дані яких детально оцінювалися. Усім пацієнтам обов'язково проводилося дослідження з внутрішньовенним контрастним підсиленням. Всім пацієнтам здійснювалося контрольне нейровізуалізаційне дослідження одразу після операції та через 3 і 12 місяців після втручання.

Більшості хворих СКТ головного мозку проводили на апараті Siemens «Somatom Emotion 16» (Німеччина, 2011 р.). МРТ дослідження виконувалося на апараті KONG-ZONG (Китай, 2006р.) силою магнітного поля 0,32Т, а також на апараті General Electric (США, 2016р.) з силою магнітного поля 1,5Т.

Нейрофізіологічне дослідження проведено у всіх пацієнтів з менингіомами та супутніми епілептичними нападами, а також частині пацієнтів безпадів. Дослідження здійснювалося за допомогою ЕЕГ апарату Nicolet One (США, 2006р.). Метою дослідження було з'ясування наявності або відсутності епілептиформної активності та її конкордатності з ділянкою органічного ураження ЦНС.

Обстеження виконувалося згідно вимог клінічних настанов по лікуванню епілепсії за 2014 рік.

Гістологічна діагностика пухлин здійснювалася шляхом методу мікроскопії.

Статистичний метод реалізовано шляхом обробки даних за допомогою електронних таблиць Exel Windows-2010, які входять у пакет програм Microsoft Office 2010, та пакету програм «STATISTICA». Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і стандартної похибки (σ) та з оцінюванням достовірних значень за t-критерієм Стьюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності прийнято значення $p < 0,05$. Значення $0,05 < p < 0,01$ розцінювалося, як статистична тенденція. З метою екстраполяції даних на загальну популяцію пацієнтів з супратенторіальними менингіоми регулярно визначалася

процента частка пацієнтів із врахування стандартної похибки. Рівність генеральних дисперсій перевіряли за допомогою критерію Фішера. Проводилося визначення нескоректованої оцінка шансів та визначення 95% довірчого інтервалу. Висновки щодо результатів обробки інформації враховували різницю між групами хворих серед порівнювальних показників на рівнях статистичної значущості відповідно: $P=0,001$, $\alpha=0,1\%$; $P=0,01$, $\alpha=1\%$; $P=0,05$, $\alpha=5\%$;

Розробку моделі для прогнозування збереження епілептичних нападів після видалення менінгіоми здійснювали шляхом побудови класифікаційного дерева рішень за алгоритмом CART із використанням додаткової програмної бібліотеки *grpart* версії 4.1-15.

У **Третьому розділі** *«Предиктори розвитку епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку»* проведено аналіз клініко-інструментальних факторів, що впливають на розвиток епілептичних нападів у пацієнтів із менінгіомами, розташованими над мозковим наметом.

У групі пацієнтів з епілептичними нападами (група 1) співвідношення жінок до чоловіків становило 1,8:1,0, тоді, як у групі без епілептичних нападів (група 2) співвідношення складало 2,3:1,0 відповідно. Згідно проведеного статистичного достовірної відмінності між групами за статтю не виявлено ($p=0,08$).

Визначено, що хворі віком 41-50 років достовірно частіше трапляються серед пацієнтів з епілептичними нападами. Ця вікова група складала $28,0 \pm 4,5\%$ хворих з нападами, на відміну від $19,0 \pm 3,3\%$ у групі без нападів ($p<0,05$). У той же час, пацієнти віком 20-30 років достовірно частіше зустрічаються у групі пацієнтів без епілептичних нападів, ($p<0,05$). Для них же характерна рідша частота розвитку епілептичних нападів – $16,7 \pm 10,8\%$, $p<0,05$. Для пацієнтів з менінгіомою горбка турецького сідла характерна достовірно найнижча частота розвитку епілептичних нападів серед всіх локалізацій пухлини. Даний тип пухлини зустрічався у 13 ($5,4 \pm 1,5\%$) пацієнтів загальної групи і напади спостерігалися тільки у двох хворих ($15,4 \pm 10,4\%$) серед пацієнтів з менінгіомами горбка сідла, $p=0,025$.

Локалізація пухлини в потиличній частці рідше зустрічалася у пацієнтів з епілептичними нападами, $p<0,05$. Серед пацієнтів з нападами тільки 3 ($3,0 \pm 1,7\%$) мали ураження потиличної частки, на відміну від 10 ($7,0 \pm 2,2\%$) у групі без нападів, $p<0,05$.

Для пацієнтів з епілептичними нападами характерна частіша локалізація пухлини в межах однієї частки головного мозку. Так, локалізація пухлини в межах однієї частки спостерігалася у $57,0 \pm 5,0\%$ хворих з епілептичними нападами, тоді як тільки у $46,4 \pm 4,1\%$ - без них ($p<0,05$). Для цієї локалізації характерна більша частота розвитку епілептичних нападів у порівнянні з пухлиною у межах двох часток головного мозку – $46,3 \pm 4,5\%$ та $36,6 \pm 4,6\%$ відповідно, $p<0,05$.

Виявлено достовірно менший середній розмір менінгіоми у пацієнтів з епілептичними нападами – $41,1 \pm 1,73$ мм на відміну від $46,7 \pm 1,49$ у групі без нападів, $p<0,01$. Для цієї ж когорти спостережень, на відміну від хворих без нападів, характерні частіші розміри менінгіоми менше 30 мм. в діаметрі та рідше розмірами більше 60мм., $p<0,05$. Частота розвитку епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами розмірами до 30мм становить $50,0 \pm 6,6\%$, що є достовірно

більше, ніж частота нападів у хворих з розмірами менінгіоми більше 60мм – $31,8 \pm 7,1\%$, $p < 0,05$. При дослідженні відношення шансів з'ясовано, що чим більша є менінгіома, тим менша ймовірність нападів OR [95% CI] (на кожні 10мм) = 0,80 [0,66;0,96], $p = 0,018$.

Отримано результати, що для пацієнтів, у яких менінгіома проявилася епілептичними нападами, характерна достовірно менша ймовірність розвитку вогнищового дефіциту до операції, ніж у пацієнтів без епілептичних нападів, $p < 0,05$. Парези були у $21,0 \pm 4,1\%$ пацієнтів з епілептичними нападами та у $40,1 \pm 4,1\%$ пацієнтів без нападів. Навпаки, серед пацієнтів, у яких менінгіома дебютувала не нападами, в подальшому вони виникли тільки у $6,6 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$.

Набряк мозку навколо менінгіоми достовірно частіше зустрічається у пацієнтів з епілептичними нападами, $p < 0,01$. Він спостерігався у $53,2 \pm 7,4\%$ хворих з нападами та у $29,3 \pm 5,1\%$ без нападів. Частота розвитку нападів у пацієнтів з набряком є достовірно більшою, ніж у пацієнтів без набряку навколо пухлини – $50,0 \pm 7,1\%$ та $26,6 \pm 5,1\%$ відповідно, ($p < 0,01$). Перитуморальний набряк є сильним предиктором розвитку епілептичних нападів OR [95% CI] = 2,96 [1,33;6,75], $p = 0,0048$.

Досліджено, що псаммоматозні менінгіоми достовірно частіше зустрічається у пацієнтів з епілептичними нападами. Даний гістологічний тип неоплазми був виявлений у 14 ($16,4 \pm 3,5\%$) з 100 пацієнтів з епілептичними нападами та у 7 ($4,9 \pm 1,8\%$) із 142 пацієнтів без епілептичних нападів, $p < 0,01$. 2/3 пацієнтів з псаммоматозними менінгіомами мали епілептичні напади – $66,7 \pm 10,5\%$, ($p < 0,01$). Для псаммоматозної менінгіоми характерна достовірно більша ймовірність виникнення епілептичних нападів у порівнянні з менінготеліальною – OR [95% CI] = 3,15 [1,19;8,95], $p = 0,020$. Виявлено статистичну тенденцію до того, що пацієнти з анапластичною менінгіомою рідше зустрічаються серед хворих з нападами – $3,0 \pm 1,7\%$ на відміну від $5,6 \pm 1,9\%$ серед хворих без нападів, $p = 0,08$. Тільки $27,3 \pm 14,1\%$ пацієнтів з анапластичною менінгіомою мали епілептичні напади, $p > 0,05$.

У четвертому розділі «Динаміка епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку після хірургічного лікування» проводиться детальний аналіз факторів, які впливають на збереження або розвиток епілептичних нападів у пацієнтів у віддаленому періоді після хірургічного лікування менінгіом головного мозку розташованих над мозковим наметом.

Епілептичні напади після видалення менінгіоми збереглися у $24,7 \pm 4,3\%$ пацієнтів, які мали їх до операції. І вперше виникли у $8,7 \pm 2,8\%$ хворих, які раніше їх не мали.

З метою виявлення предикторів збереження епілептичних нападів після операції, проводилося порівняння групи пацієнтів у яких епілептичні напади пройшли після операції (Група А, $n=55$), з тими, у кого напади зберігалися після втручання (Група Б, $n=18$). Слід зазначити, що всі пацієнти приймали протиепілептичні препарати, як до так і після операції.

Епілептичні напади після хірургічного видалення менінгіоми частіше зберігалися у чоловіків ($32,0 \pm 9,5\%$), ніж у жінок ($20,8 \pm 5,9\%$), $p < 0,05$. Чоловіки

мають більшу за жінок ймовірність збереження нападів після видалення менінгіоми OR [95% CI] = 3,42 [1,47;8,47], $p=0,0054$.

Локалізація пухлини у тім'яній частці головного мозку достовірно частіше зустрічається у пацієнтів, у яких збереглися напади після втручання. Так, серед пацієнтів із збереженням нападів менінгіома локалізувалася в тім'яній частці у $61,1\pm 11,8\%$ на відміну від $29,1\pm 6,1\%$ у хворих з регресом епілепсії, $p<0,05$. При локалізації менінгіоми в тім'яній ділянці ймовірність збереження нападів є більшою OR [95% CI] = 3,16 [1,37;7,50], $p=0,0074$.

Виявлено, що середній розмір пухлини не впливає на збереження нападів, $p>0,05$. Проте з'ясовано, що менінгіоми розмірами менше 30мм частіше зустрічаються у пацієнтів з регресом епілептичних нападів, $p<0,05$. Для цих пацієнтів характерна менша частота збереження нападів після операції ніж для пацієнтів з менінгіомами розмірами 30-59мм – $13,3\pm 8,8\%$ та $33,3\pm 8,3\%$ відповідно, $p<0,05$.

Набряк навколо менінгіоми, згідно даних МРТ, спостерігався у 10 ($81,8\pm 12,2\%$) з 12 пацієнтів, у яких після втручання збереглися напади, на відміну від 13 ($43,3\pm 9,2\%$) з 30 хворих, у яких напади регресували. Набряк навколо пухлини достовірно частіше зустрічається у хворих, у яких епілептичні напади після втручання не регресують ($p<0,01$). Перитуморальний набряк збільшує ризик збереження нападів після втручання більш ніж в 6 раз OR [95% CI] = 6,26 [1,06;68,6], $p=0,037$.

Відсутність епілептиформної активності на передопераційному ЕЕГ зменшує ймовірність збереження нападів після хірургічного лікування ($p<0,05$), а багатогнищева епілептиформна активність навпаки збільшує ймовірність їх персистенції ($p<0,01$). Так напади збереглися у $11,1\pm 7,4\%$ хворих з нормою на ЕЕГ та у $54,5\pm 15,0\%$ хворих з поліогнищевою активністю на ЕЕГ. Поліогнищева активність на ЕЕГ збільшує ймовірність персистенції епілепсії OR [95% CI] = 2,01 [1,73;12,47].

Середня тривалість захворювання до операції у пацієнтів, у яких не регресували напади після втручання, складає $41,3\pm 16,0$ місяці, що є майже втричі більше, ніж у пацієнтів з регресом нападів ($14,3\pm 5,3$ місяці), $p<0,01$.

Досліджено вплив тривалості клінічних проявів менінгіоми та кількості епілептичних нападів до операції на ймовірність персистенції нападів (Табл. 1).

Виявлено кореляцію між тривалістю клінічних проявів менінгіоми та ймовірністю регресу нападів: чим довше триває хвороба до операції, тим менша ймовірність досягнення свободи від нападів після втручання. Серед тих, хто хворів до року, судоми пройшли в 42 з 50 пацієнтів ($84,0\pm 5,2\%$), $p<0,05$. Тривалість захворювання довше року до операції збільшує ймовірність утримання нападів OR [95% CI] = 3,95 [1,14;14,3], $p=0,019$. Серед хворих з анамнезом епілептичних нападів більше 5 років до втручання, вони регресували тільки в 2 спостереженнях з 6 – $22,3\pm 19,2\%$, $p<0,05$.

Хворі з більше, ніж 10 нападами до операції достовірно частіше зустрічалися серед пацієнтів із рецидивом епілепсії, $p<0,01$. Серед хворих, які мали більше 10 нападів до втручання, після операції вони збереглися у $60,0\pm 12,6\%$ випадків

($p < 0,01$). Наявність більше 10 нападів до хірургічного видалення менингіоми є маркером високої імовірності збереження нападів після втручання OR [95% CI] = 7,85 [1,96;34,6], $p = 0,001$.

Таблиця 1.

Зв'язок між кількістю нападів та тривалістю хвороби до хірургічного видалення пухлини та частотою утримання епілептичних нападів

Тривалість хвороби до хірургічного лікування	Частка пацієнтів із збереженням епілептичних нападів		p
	Абс. Зн.	% $\pm\sigma$	
Більше 10 нападів до хірургічного лікування	9 із 15	60,0 \pm 12,6	$p < 0,01^*$, $p < 0,01^{**}$
Тривалість хвороби до хірургічного лікування довше року	10 із 23	43,5 \pm 10,1	$p < 0,05^*$, $p < 0,05^{\#}$
Тривалість хвороби до хірургічного лікування довше 5 років	4 із 6	66,7 \pm 19,2	$p < 0,01^*$, $p < 0,01^{\#\#}$

Примітки:

1. $*p$ при порівнянні з частотою збереження епілептичних нападів у загальній групі пацієнтів з нападами до втручання
2. $**p$ при порівнянні частоти збереження епілептичних нападів у випадку менше 10 нападів до операції
3. $^{\#} p$ при порівнянні частоти збереження епілептичних нападів при тривалості хвороби до року перед хірургічним лікуванням
4. $^{\#\#} p$ при порівнянні частоти збереження епілептичних нападів при тривалості хвороби до 5 років перед хірургічним лікуванням

При дослідженні впливу гістологічного типу та підтипу менингіоми на ймовірність збереження нападів після операції виявлено, що анапластичні та атипіві менингіоми достовірно частіше зустрічалися у хворих із збереженням епілептичних нападів після хірургічного лікування, $p < 0,05$.

Не виявлено клініко-інструментальних факторів, які б достовірно впливали на розвиток епілептичного нападу вперше після хірургічного лікування супратенторіальної менингіоми головного мозку, $p > 0,05$.

П'ятий розділ «Вплив епілептичних нападів на результати хірургічного лікування супратенторіальних менингіом» висвітлює клінічну симптоматику та ускладнення у пацієнтів в ранньому та пізньому післяопераційному періоді після видалення менингіоми, досліджено вплив наявності епілептичних нападів на перебіг захворювання.

Вплив нападів в ранньому післяопераційному періоді оцінювався наступним чином – порівнювався неврологічний дефіцит, ускладнення та летальність

пацієнтів на момент виписки із стаціонару. Порівнювали 100 пацієнтів з нападами до операції із 142 – без нападів до втручання.

Частота розвитку ранніх ускладнень становила $2,0 \pm 1,4\%$ серед пацієнтів з нападами та $4,9 \pm 1,8\%$ серед пацієнтів без приступів, $p > 0,05$. Достовірних даних, що наявність епілептичних нападів впливає на ризик появи неврологічного дефіциту, ускладнення та летальність в ранньому післяопераційному періоді не отримано, $p > 0,05$.

Збереження неврологічного дефіциту у віддаленому періоді спостерігалось у $19,2 \pm 4,6\%$ пацієнтів з нападами та $16,5 \pm 3,7\%$ хворих без епілепсії, $p > 0,05$. Не отримано даних, що наявність епілептичних нападів до операції впливає на віддалені неврологічні прояви менінгіоми та летальність даної групи хворих, $p > 0,05$.

У шостому розділі: «Прогнозування збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку» запропоновано та продемонстровано ефективність шкали для прогнозування персистенції епілептичних нападів після хірургічного лікування супратенторіальних менінгіом та розроблено терапевтичний алгоритм, щодо прийняття рішення про відміну ПЕП у пацієнтів з регресом нападів після оперативного лікування.

Першочергово було проведено побудову класифікаційного дерева рішень за алгоритмом CART. Розроблена для прогнозування епілептичних нападів у віддаленому періоді модель відібрала в якості значимих предикторів тривалість захворювання, стать, максимальний діаметр пухлини, наявність нападів в гострий період після хірургічного втручання та гістологічний діагноз (Рис. 3).

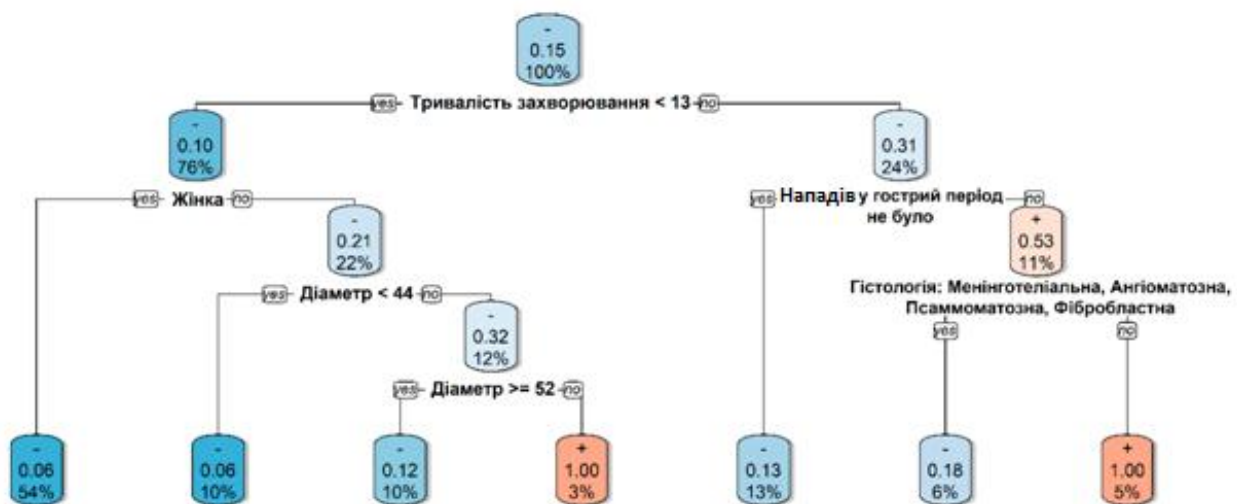


Рис.3. Модель класифікаційного дерева CART для прогнозування ризику персистенції епілептичних нападів після видалення супратенторіальної менінгіоми

Модель характеризується як високою чутливістю (92,1%), так і високою специфічністю (91,3%). Загальна точність класифікації моделі досягає 92,0%. Спираючись на цю модель, спираючись на велику роль перитуморального набряку,

локалізації пухлини в тім'яній частці та даних ЕЕГ, нами запропоновано оціночну шкалу – шкалу прогнозування збереження епілептичних нападів (ШПЗЕН).

Дана шкала базується на комбінованій оцінці ряду клініко-інструментальних проявів, в якій кожний фактор є самостійною клінічною ознакою, однак тільки комбінація декількох клініко-інструментальних проявів призводить до тієї чи іншої прогностичної оцінки. Враховувалися тільки ті ознаки, щодо яких отримані статистично достовірні дані, що вони впливають на ймовірністю персистенції епілептичних нападів після хірургічного лікування менінгіоми.

. Оцінка за шкалою відбувається наступним чином.

- Чоловіча стать – 1 бал, жіноча стать – 0 балів.
- Тривалість епілептичних нападів до операції довше року – 1 бал, менше одного року – 0 балів.
- Максимальний діаметр пухлини на МРТ більше 30мм та менше 60мм – 1 бал, інші розміри – 0 балів.
- Анапластична менінгіома – 1 бал, атипова менінгіома – 1 бал, інші гістологічні типи менінгіом – 0 балів.
- Наявність набряку навколо пухлини на МРТ – 1 бал, відсутність набряку – 0 балів.
- Локалізація пухлини в тім'яній частці – 1 бал, за межами тім'яної частки – 0 балів.
- Багатовогнищева епілептиформна активність на ЕЕГ до втручання – 1 бал, одно вогнищева епілептиформна активність на ЕЕГ або відсутність епілептиформної активності – 0 балів.

Всі пацієнти з епілептичними нападами до хірургічного лікування з групи катамнезу були оцінені за ШПЗЕН. При цьому визначалася частота збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування у пацієнтів з різною кількістю балів за шкалою ШПЗЕН (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих із супратенторіальними менінгіомами в залежності від оцінки за ШПЗЕН

Бал за ШПЗЕН	Група А	Група Б	Різниця між групами (p)
0-2	31 (56,4±6,7%)	4 (22,2±10,1%)	p<0,05
3-4	20 (36,4±6,5%)	10 (55,6±12,1%)	p<0,05
5-7	4 (7,2±3,5%)	4 (22,2±10,1%)	p<0,05
Всього	55	18	

Згідно таблиці 2 наявна достовірна відмінність між групами щодо оцінки за ШПЗЕН, $p<0,05$. Пацієнтів із оцінкою 0-2 бали було вдвічі більше у групі хворих без нападів, а серед пацієнтів із збереженням епілепсії після хірургічного видалення менінгіоми майже втричі частіше траплялися хворі з оцінкою 5-7 балів за ШПЗЕН.

Серед пацієнтів, які набрали за шкалою 0-2 бали, епілептичні напади після хірургічного лікування зберігалися у 4 з 35 хворих (11,8±1,9%). Серед пацієнтів з

оцінкою 3 - 4 бали напади зберігалися у 10 з 30 хворих ($33,3 \pm 8,4\%$), а серед пацієнтів, які мали оцінку по шкалі 5 балів і більше, - у 4 хворих з 8 ($50,0 \pm 22,4\%$). При дослідженні нескоректованого відношення шансів з'ясовано, що збільшення ШПЗЕН на 1 бал збільшує ймовірність персистенції епілепсії OR [95% CI] (на кожен бал) = 2,18 [1,28;43,27], $p=0,043$.

У групі пацієнтів, в яких епілептичні напади були до оперативного втручання і регресували після нього, середня оцінка по ШПЗЕН була $2,71 \pm 0,22$. У той же час, у групі пацієнтів, в яких напади зберігалися після хірургічного лікування, середня оцінка по ШПЗЕН була $3,35 \pm 0,32$. При порівнянні обох груп виявлено, що вони достовірно відрізняються за оціночною шкалою ($p < 0,05$). Отримані нами достовірні дані дозволяють рекомендувати дану шкалу для практичного застосування у пацієнтів прооперованих з приводу супратенторіальної менінгіоми головного мозку.

На основі оцінки за ШПЗЕН розроблено алгоритм терапевтичної тактики щодо протиепілептичних препаратів у хворих з регресом епілептичних нападів після хірургічного видалення супратенторіальної менінгіоми головного мозку. Алгоритм базується на основі балу за ШПЗЕН, даних ЕЕГ та тривалості відсутності епілептичних нападів. На основі сукупності цих даних визначається терапевтична стратегія, щодо прийому ПЕП в кожному конкретному випадку. Всім пацієнтам які мали епілептичні напади до хірургічного лікування і приймають ПЕП проводиться оцінка за ШПЗЕН до оперативного втручання та після оперативного. Здійснюється ЕЕГ до оперативного лікування та через 3, 12, 18 та 24 місяців після втручання.

Якщо оцінка за ШПЗЕН становила 0-2 бали, то відміна ПЕП через три місяці після втручання можлива за умови відсутності епілептиформної активності на ЕЕГ та тільки одного епілептичного нападу в анамнезі. Якщо у пацієнта був більше, ніж один епілептичний напад в анамнезі або на ЕЕГ зафіксовано епілептиформну активність, то розгляд питання про відміну ПЕП можливий тільки за умови відсутності нападів не менше 12 місяців після втручання.

У випадку оцінки за ШПЗЕН в 3-4 бали, розгляд питання про відміну лікування можливий не раніше через 12 місяців після втручання та за умови відсутності епілептиформної активності на обох ЕЕГ (через 3 та 12 місяців після видалення менінгіоми). Якщо хоча б на одному ЕЕГ фіксується епілептиформна активність, то ПЕП варто почати відміняти не раніше, ніж за 2 роки після операції.

Для пацієнтів з оцінкою 5-7 балів за ШПЗЕН за умови відсутності епілептиформної активності на всіх ЕЕГ обстеження після втручання, можливий початок відміни антиконвульсантів через 24 місяці після операції. У випадку епілептиформної активності на ЕЕГ, доцільна відміна ПЕП не раніше, ніж три роки після видалення менінгіоми.

Відміна ПЕП здійснюється під ретельним клінічним наглядом, під регулярним контролем ЕЕГ. У випадку появи негативної динаміки на ЕЕГ, доцільним є відновлення прийому ПЕП в попередньому дозуванні і повторна спроба їх відміни через 12 місяців.

У випадку появи епілептичного нападу при спробі відміни ПЕП доцільно відновити їх прийом у тому же дозуванні, на якому не було нападів. А також

повторно розглядати питання про відміну антиконвульсантів не раніше, ніж через три роки відсутності нападів.

При відновленні нападів у пацієнтів з їх відсутністю після операції, на фоні регулярного прийому ПЕП або у випадку виникнення нападів вперше після хірургії серед хворих, які їх раніше не мали, доцільні наступні дії:

- 1) Провести нейровізуалізаційні обстеження на предмет можливого продовженого росту пухлини та з метою виключення інших можливих органічних уражень ЦНС.
- 2) Виключити можливість значного провокуючого фактора який можна усунути (вживання алкоголю, деривація сну, тощо).
- 3) Провести корекцію або призначити ПЕП згідно загальний принципів лікування епілептичних нападів.

У випадку повторного досягнення контролю над нападами, розгляд питання про їх відміну можливий не раніше, ніж за три роки.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення, визначення та практичне застосування впливу ряду факторів на розвиток та перебіг епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку в до- та післяопераційному періоді.

1. Епілептичні напади виявлено у 41,3% пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку. При цьому, більш, ніж у третині спостережень (37,2%) епілептичні напади були першим клінічним симптомом менінгіоми. Епілептичні напади є найчастішим першим клінічним проявом менінгіоми і тільки в незначній кількості спостережень (6,6%) епілептичні напади розвинулися, як другий або третій клінічний прояв захворювання.

2. Виявлено ряд факторів, які впливають на виникнення епілептичних нападів до хірургічного лікування серед пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами. Епілептичні напади частіше виникали у віковій групі 41-50 років ($p < 0,05$) та при локалізації пухлини в межах однієї частки головного мозку ($p < 0,05$). Пацієнти з епілептичними нападами мають достовірно менший середній розмір пухлини ($p < 0,01$), частіше бувають розмірами до 30мм ($p < 0,05$) та рідко розмірами більше 60мм ($p < 0,05$). Ймовірність нападів зменшується при великому розмірі пухлини OR [95% CI] (за кожні 10мм) = 0,80 [0,66;0,96], $p = 0,018$. Псаммоматозна менінгіома характеризується найбільшою частотою виникнення нападів серед всіх гістологічних типів і підтипів пухлини – вони відмічалися у 2/3 ($66,7 \pm 10,5\%$) хворих з даними підтипом менінгіоми ($p < 0,05$), OR [95% CI] = 3,15 [1,19;8,95].

3. У більшості хворих після хірургічного лікування спостерігається регрес епілептичних нападів (75,3%) тільки у 24,7% не відмічалось регресу. В той же час тільки у 8,7% випадках епілептичні напади виникли вперше після видалення менінгіоми.

4. Чоловіки мають більшу за жінок ймовірність збереження нападів після видалення менінгіоми OR [95% CI] = 3,42 [1,47;8,47], $p=0,0054$, після втручання у осіб чоловічої статі персистенції нападів була у $32,0\pm 9,5\%$ випадків. При локалізації пухлини в тім'яній частці характерна висока частота збереження нападів $40,7\pm 9,5\%$, $p<0,05$ та високі шанси їх персистенції OR [95% CI] = 3,16 [1,37;7,50], $p=0,0074$

5. Набряк мозку навколо менінгіоми є сильним предиктором виникнення епілептичних нападів (OR [95% CI] = 2,96 [1,33;6,75], $p=0,0048$) і достовірно частіше зустрічається у пацієнтів з епілептичними нападами, $p<0,01$. Частота розвитку нападів у пацієнтів з набряком навколо пухлини є значно та достовірно більшою, ніж у пацієнтів без нього – $50,0\pm 7,1\%$ та $26,6\pm 5,1\%$ відповідно, ($p<0,01$). У той же час перитуморальний набряк збільшує шанси на збереження епілепсії після хірургічного лікування менінгіоми (OR [95% CI] = 6,26 [1,06;68,6], $p=0,037$) та був виявлений у $81,8\pm 12,2\%$ випадків із збереженням нападів після операції. У свою чергу полівогнищева активність на ЕЕГ до оперативного втручання збільшує ймовірність персистенції епілепсії після видалення менінгіоми (OR [95% CI] = 2,01 [1,73;12,47], $p=0,034$).

6. Наявність більше 10 епілептичних нападів до хірургічного втручання (OR [95% CI] = 7,85 [1,96;34,6]), тривалість хвороби довше року (OR [95% CI] = 3,95 [1,14;14,3]) та п'яти років (OR [95% CI] = 7,30 [1,04;88,6]), є сильними предикторами збереження епілептичних нападів у оперованих хворих ($p<0,01$). Частота збереження нападів у хворих з більше 10 нападів до втручання становила $60\pm 12,6\%$, при тривалості хвороби довше року – $43,5\pm 10,1\%$, при тривалості довше 5 років – $66,7\pm 19,2\%$, $p<0,01$.

7. Оцінка за шкалою прогнозування збереження епілептичних нападів корелює із частотою збереження нападів після хірургічного лікування епілепсії. Серед пацієнтів, які мали за шкалою 0-2 бали, напади збереглися у $11,8\pm 1,9\%$ тоді як серед хворих з оцінкою 5-7 балів за шкалою у $50,0\pm 22,4\%$ випадків. Збільшення оцінки за шкалою на 1 бал підвищує ймовірність персистенції епілепсії (OR [95% CI] (за кожен 1 бал) = 1,58 [1,08;8,27], $p=0,043$). Використання даної шкали та розробленого алгоритму терапевтичної тактики дозволить оптимізувати лікувальну стратегію у пацієнтів прооперованих з приводу супратенторіальної менінгіоми головного мозку, яка мали епілептичні напади до втручання та приймають ПЕП.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих даних розроблені практичні рекомендації з метою зменшення частоти розвитку та частоти збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку.

1. З метою своєчасного виявлення дебюту епілепсії пацієнти з менінгіомою, у яких виявлено перитуморальний набряк мозку навколо пухлини на МРТ, паралельно із обстеженням у нейрохірурга, повинні бути детально обстежені у невролога та/або епілептолога на предмет можливих епілептичних нападів які були не діагностовані при первинному огляді, потребують проведення

електроенцефалографічного дослідження. У випадку клінічної потреби може розглядатися питання про призначення протиепілептичних препаратів та протинабрякової терапії.

2. Для оцінки ризику збереження нападів після хірургічного видалення менінгіоми рекомендовано використання шкали прогнозування збереження епілептичних нападів, як на доопераційному так і на післяопераційному етапі

3. З метою запобігання відновлення епілептичних нападів після видалення менінгіоми, доцільно використовувати запропонований терапевтичний алгоритм ведення пацієнтів після видалення супратенторіальної менінгіоми, який базується на основі оцінки за шкалою прогнозування збереження епілептичних нападів після хірургічно видалення менінгіоми, тривалості відсутності епілептичних нападів після операції та даних електроенцефалографії через 3, 6, 12, 18 та 24 місяці після операції. У той же час, тривалість епілепсії довше року до операції та/або більше 10 епілептичних нападів, є маркером високої ймовірності відновлення приступів у віддалений період після втручання, що відповідно потребує відповідної корекції лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Студеняк Т.О. Різноманітність неврологічної симптоматики у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку / Т.О. Студеняк // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина» - 2017. - №1(55), - С. 117 – 119.

2. Студеняк Т.О. Прогностичні критерії розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку / Т.О. // Вісник епілептології – 2017. – №1(47 – 48). – С. 33 – 38.

3. Студеняк Т.О. Віддалені наслідки хірургічного лікування менінгіом. Аналіз 110 випадків / Т.О. Студеняк, В.І. Смоланка, А.В. Смоланка // Scientific Journal «Science RISE:Medical Science» - 2018. - № 4(24). - С. 32 – 37. *(Дисертантом особисто ідентифіковано проблему дослідження, здійснено аналіз і інтерпретацію отриманих даних, сформовано висновки та підготовлено публікацію до друку).*

4. Студеняк Т.О. Імовірність розвитку епілептичного нападу у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку / Т.О. Студеняк, О.І. Боровик, Є.І. Цьома // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина» - 2018. - №2(58), - С. 103 – 110. *(Дисертантом особисто зроблено інтерпретацію і висновки щодо отриманих результатів).*

5. Студеняк Т.О. Перебіг епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку / Т.О. Студеняк, В.І. Смоланка, А.В. Смоланка // Scientific Journal «Science RISE:Medical Science» - 2019. - № 4(31). - С. 24 – 29. *(Дисертантом особисто ідентифіковано проблему дослідження, здійснено аналіз і інтерпретацію отриманих даних, сформовано висновки та підготовлено публікацію до друку).*

6. Studeniak T.O. The effect of the presence of epileptic attacks on the clinical duration of supratentorial brain meningiomas / T.O. Studeniak, V.I.Smolanka, O.I. Borovik // Wiadomości Lekarskie – 2020. tom LXXIII, (3). – С. 541 – 545. DOI: 10.36740/WLek202003126. *(Дисертантом особисто ідентифіковано проблему дослідження, здійснено аналіз і інтерпретацію отриманих даних, сформовано висновки та підготовлено публікацію до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Студеняк Т.О. Предиктори розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку / Т.О.Студеняк // Матеріали конференції “Школа клінічних нейронаук “Карпатські читання”, Ужгород, 13-15 червня 2019 року. – С. 29.

8. Студеняк Т.О. Перебіг симптоматичної епілепсії у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку / Т.О. Студеняк // Матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт», Вінниця; 5-7 вересня 2018 року. – С. 118.

9. Студеняк Т.О. Ймовірність розвитку епілепсії у пацієнтів з пухлинами головного мозку / Т.О. Студеняк, О.І. Боровик // Матеріали IX міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції “Сучасні аспекти збереження здоров’я людини”. Ужгород; 22-23 квітня 2016 року. – С. 375-378. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Методична розробка: Прогнозування розвитку та перебігу епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку / уклад. : В. І. Смоланка, Т.О. Студеняк, М. М. Орос, А.В. Смоланка ; Ужгородський національний університет – Ужгород, 2020. – 32 с. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, його аналіз, підготовка методичної розробки до друку).*

11. Методична розробка: Принципи лікування епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку / уклад. : В. І. Смоланка, Т.О. Студеняк, М. М. Орос, А.В. Смоланка; Ужгородський національний університет – Ужгород, 2019. – 26 с. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, його аналіз, підготовка методичної розробки до друку).*

12. Студеняк Т.О. Прогнозування можливості збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування супратенторіальної менінгіоми головного мозку / Т.О. Студеняк, М.М. Орос // НейроNews - 2020. - № 6(117). - С. 33-36. *(Дисертантом особисто ідентифіковано проблему дослідження, здійснено аналіз і інтерпретацію отриманих даних).*

13. Чомоляк Ю.Ю. Перспективи лікування та прогнозування перебігу низькодиференційованих гліальних пухлин головного мозку / Ю.Ю. Чомоляк, В.І. Смоланка, Т.О. Студеняк // Український нейрохірургічний журнал. – 2013. – №3. – С. 4-9. *(Дисертантом проведено частину збору матеріалу та переклад статей).*

14. Смоланка В.І. Хірургічне лікування супратенторіальних каверном головного мозку, що проявляються судомним синдромом / В.І. Смоланка, М.Є. Поліщук, Т.А. Малишева, А.А. Обливач, О.М. Возняк, А.В. Смоланка, Т.О. Студеняк // Український неврологічний журнал. - 2015.- №2(72). - С. 80 - 86. *(Дисертантом проведено нейрофізіологічне обстеження частити пацієнтів та статистична обробка даних).*

АНОТАЦІЯ

Студеняк Т. О. Предиктори розвитку та динаміка епілептичних нападів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - Нервові хвороби. – Міністерство освіти і науки України, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, 2020.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення, визначення та практичне застосування клінічних, патогістологічних та нейровізуалізаційних критеріїв – предикторів розвитку та перебігу епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами. З'ясовано вплив різних чинників на ймовірність розвитку епілептичних нападів та їх персистенції після оперативного лікування менінгіоми. А саме: встановлено, що епілептичні напади виникли у 41,3% пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку. Визначено, що чим меншою є менінгіома, тим більш ймовірно вона проявиться епілептичними нападами ($p < 0,05$). Псаммоматозна менінгіома характеризується найбільшою частотою виникнення нападів серед всіх гістологічних типів і підтипів пухлини – вони відмічалися у 2/3 ($66,7 \pm 10,5\%$) хворих з даними підтипом менінгіоми.

Епілептичні напади після хірургічного лікування не регресували тільки у 1/4 (24,7%) випадків. У той же час, у 8,7% епілептичні напади виникли вперше після видалення менінгіоми.

Виявлено, що тривалість хвороби довше року ($p < 0,05$), а також наявність більше 10 нападів до операції ($p < 0,05$), збільшують ймовірність утримання нападів. Набряк мозку навколо пухлини є сильним предиктором як розвитку так і персистенції епілептичних нападів $p < 0,01$.

Розроблено шкалу прогнозування збереження епілептичних нападів (ШПЗЕН) після хірургічного лікування у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку. Дана шкала враховує стать пацієнта, розміри і локалізацію пухлини, тривалість хвороби, дані ЕЕГ та гістологічний діагноз. На основі шкали розроблено терапевтичний алгоритм, що прийому протиепілептичних препаратів після оперативного лікування менінгіоми.

Ключові слова: епілепсія, менінгіома, клінічні шкали, епілептичні напади, псаммоматозна менінгіома, відновлення нападів

АННОТАЦИЯ

Студеняк Т. А. Прединдикторы развития и динамика эпилептических припадков у пациентов с супратенториальными менингиомами головного мозга. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - Нервные болезни. - Министерство образования и науки Украины, ДВНЗ «Ужгородский национальный университет», Ужгород, 2020.

В диссертации приведены теоретическое обобщение, определение и практическое применение клинических, патогистологических и нейровизуализационных критериев - предикторов развития и течения эпилептических припадков у пациентов с супратенториальными менингиомами. Проведен анализ 242 пациентов с супратенториальными менингиомами находившихся на лечении в Областном клиническом центре нейрохирургии и неврологии в городе Ужгород за период с 2006 по 2017 год. (Включительно). Выяснено влияние различных факторов (возраста, пола, локализации, гистологических типов, продолжительности заболевания, данных ЭЭГ) на вероятность развития эпилептических припадков и их течение в дальнейшем.

А именно: нами установлено, что эпилептические припадки обнаружены в 41,3% пациентов с супратенториальными менингиомами головного мозга. При этом, более чем в трети наблюдений (37,2%) эпилептические припадки были первым клиническим симптомом менингиомы. Эпилептические припадки являются частым первым клиническим проявлением менингиомы и только в незначительном количестве наблюдений (6,6%) эпилептические припадки развились, как второй или третий клинический симптом заболевания.

Доказано, что эпилептические приступы чаще возникали в возрастной группе 41-50 лет ($p < 0,05$) и при локализации опухоли в пределах одной доли головного мозга ($p < 0,05$). Определено, что чем меньше менингиома, тем более вероятно она проявится эпилептическими припадками ($p < 0,05$). Вероятность приступов уменьшается при большом размере опухоли OR [95% CI] (за каждые 10 мм) = 0,80 [0,66;0,96], $p = 0,018$. Псаммоматозная менингиома характеризуется наибольшей частотой возникновения приступов среди всех гистологических типов и подтипов опухоли - они отмечались в 2/3 (66,7±10,5%) больных с данным подтипом менингиомы ($p < 0,05$), OR [95% CI] = 3,15 [1,19;8,95].

Эпилептические припадки после хирургического лечения не регрессировали только в 1/4 (24,7%) случаев. В то же время, в 8,7% эпилептические припадки возникли впервые после удаления менингиомы.

Доказано, что мужчины имеют большую чем женщины вероятность сохранения приступов после удаления менингиомы OR [95% CI] = 3,42[1,47; 8,47], $p = 0,0054$, после вмешательства у лиц мужского пола персистенции приступов была в 32,0±9,5% случаев. При локализации опухоли в теменной доле характерна высокая частота сохранения эпилепсии 40,7±9,5%, $p < 0,05$ и высокие шансы их персистенции OR[95% CI] = 3,16[1,37;7,50], $p = 0,0074$.

Выявлено, что продолжительность болезни дольше года (OR [95% CI] = 7,30 [1,04;88,6], $p < 0,05$), более 5 лет (OR[95% CI] = 7,30[1,04;88,6], $p < 0,05$), а также наличие более 10 нападений к операции (OR[95% CI] = 7,85[1,96; 34,6], $p < 0,05$),

увеличивают вероятность сохранения приступов. Отек мозга вокруг опухоли является сильным предиктором как развития, так и персистенции эпилептических приступов, $p < 0,01$. Перитуморальный отек увеличивает вероятность персистенции приступов более чем в 6 раз ($OR[95\% CI]=6,26[1,06;68,6]$, $p=0,037$). В свою очередь многоочаговая активность на электроэнцефалография до оперативного вмешательства также повышает вероятность персистенции эпилептических приступов после оперативного удаления менингиомы ($OR[95\% CI]=2,01[1,73;12,47]$, $p=0,034$).

На основе этих наблюдений, нами впервые разработана шкала прогнозирования сохранения эпилептических приступов (ШПСЭП) после хирургического лечения у пациентов с супратенториальных менингиомами головного мозга. Данная шкала учитывает пол пациента, размеры и локализацию опухоли, продолжительность болезни, данные электроэнцефалографии, а также гистологический диагноз и позволяет спрогнозировать вероятность сохранения эпилептических приступов после хирургического лечения.

На основе ШПСЭП разработан терапевтический алгоритм, приема противоэпилептических препаратов после оперативного лечения менингиомы. Алгоритм разработан на основе балла по ШПСЭП, данных контрольных электроэнцефалографических исследований и продолжительности отсутствия приступов после операции. Алгоритм создает индивидуальную тактику приема противоэпилептических препаратов у каждого пациента. Изобретение можно использовать в неврологии и нейрохирургии для прогнозирования течения эпилептических приступов у пациентов с супратенториальных менингиомами головного мозга и оптимизации лечебной тактики.

Ключевые слова: эпилепсия, менингиома, клинические шкалы, эпилептические приступы, псаммоматозная менингиома, возобновлениепадений

SUMMARY

Studeniak T.O. Predictors of the development and dynamics of epileptic seizures in patients with supratentorial brain meningiomas. – Manuscript.

Scientific degree researching of Philosophy Doctor, speciality 14.01.15 - Neurology. – The Ministry of Education and Science of Ukraine, "Uzhhorod National University", Uzhhorod, 2020.

The dissertation presents the theoretical generalization, definition and practical application of clinical, pathohistological and neuroimaging criteria - predictors of the development and course of epileptic seizures in patients with supratentorial meningiomas. The influence of various factors on the probability of developing epileptic seizures and their persistence after surgical treatment of meningioma has been clarified. Namely, it was found that epileptic seizures were found in 41.3% of patients with supratentorial meningiomas of the brain. It was determined that the smaller the meningioma, the more likely it will be manifested by epileptic seizures ($p < 0.05$). Psammomatous meningioma is characterized by the highest frequency of attacks among all histological types and

subtypes of the tumor - they were observed in 2/3 ($66.7 \pm 10.5\%$) of patients with this subtype of meningioma.

Epileptic seizures after surgery did not regress only in $\frac{1}{4}$ (24.7%) cases. At the same time, 8.7% had seizures for the first time after meningioma removal.

It was found that the duration of the disease longer than a year ($p < 0.05$), as well as the presence of more than 10 attacks before surgery ($p < 0.05$), increase the likelihood of seizures. Brain edema around the tumor is a strong predictor of both the development and persistence of epileptic seizures $p < 0.01$.

A scale for predicting the persistence of epileptic seizures after surgery in patients with supratentorial meningiomas of the brain has been developed. This scale takes into account the patient's gender, tumor size and location, disease duration, EEG data, and histological diagnosis. Based on the scale, a therapeutic algorithm was developed for using antiepileptic drugs after surgical treatment of meningioma.

Key words: epilepsy, meningioma, clinical scales, seizure, psammomatous meningioma, seizure recurrence

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПЕП – протиепілептичні препарати

КТ – комп'ютерна томографія

ЕЕГ – електроенцефалографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

СКТ - спіральна комп'ютерна томографія

ШПЗЕН – шкала прогнозу збереження епілептичних нападів

ШПСЭП – шкала прогнозування сохрания епилептических приступов