

*На правах рукописи*

**Хавбошина Анна Георгиевна**

**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА  
ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ  
СУПРАСЕЛЛЯРНОЙ И ПИНЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ  
(ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ)**

3.1.5. – Офтальмология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва-2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **Серова Наталья Константиновна** - главный научный сотрудник группы офтальмологических исследований ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Научный консультант:** доктор медицинских наук **Кобяков Григорий Львович** - заместитель главного врача по онкологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

**Шеремет Наталия Леонидовна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Мосин Илья Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель офтальмологической службы ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»

**Ведущая организация:** ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «05» апреля 2022г. в 12 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125443, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Карпова Елена Петровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертационной работы

Герминативноклеточные опухоли центральной нервной системы (ГКО ЦНС) – это гетерогенная группа образований, развивающихся в области головного и реже спинного мозга, поражающих лиц преимущественно детского и молодого возраста.

Распространенность ГКО ЦНС составляет 0,4-3,4% от всех новообразований ЦНС (Halperin E.C., 2006, Jooma R., 1983), у детей достигает 3%-14,4% (McCarthy B.J., 2012; Narita Y., 2015).

Согласно гистологической классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) опухолей ЦНС 2016 года, выделяют следующие морфологические типы ГКО ЦНС: чистая герминома (ЧГ) (герминома, *pure germinoma*) и негерминомные герминативноклеточные опухоли (НГГКО), включающие следующие гистологические варианты: эмбриональная карцинома, опухоль эндодермального синуса (*Yolk-sac tumor*, карцинома желточного мешка), хориокарцинома, тератома (зрелая, незрелая, тератома со злокачественной трансформацией), смешанные герминативноклеточные опухоли (Louis D.N., 2016). Разделение ГКО ЦНС на ЧГ и НГГКО проведено не только по гистологической характеристике; для этих двух подгрупп характерны различия в клиническом течении и подходах к лечению. Наиболее частой ГКО ЦНС является ЧГ – до 65% опухолей данной группы. НГГКО встречаются значительно реже: до 20-35% (Horowitz M.V., 1991; Jennings M.T., 1985; Matsutani M., 1997).

ГКО ЦНС локализуются в пинеальной области – в 60-80% наблюдений (Chu J-W, 1990; Edwards M.S., 1988; Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И., 2004). Следующая по частоте локализация – супраселлярная область – 30,1-37% (Jennings M.T., 1985; Matsutani M., 1997; Russel D.S., 1989). Одновременное поражение супраселлярной и пинеальной области именуется бифокальным, наблюдается в 6-15% и является характерным для ЧГ (Jennings M.T., 1985; Saran F., 2015).

ГКО пинеальной области зачастую манифестирует признаками внутричерепной гипертензии (ВЧГ) в виде развития застойных дисков зрительных нервов (ЗДЗН). Вторыми по частоте клиническими проявлениями заболевания являются глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства. При этом, в

структуре всех опухолей пинеальной локализации, ГКО занимают главенствующие позиции по частоте и выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений (Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И., 2004). Офтальмологическая симптоматика в виде зрительных расстройств при ГКО супраселлярной области является одной из ведущих при данной локализации (Мазеркина Н.А., 2008). Однако, несмотря на значимость офтальмологической симптоматики в клинической картине ГКО пинеальной и супраселлярной областей, ее исследования у больных с этой патологией немногочисленны. Работы носят описательный характер, не дают детального анализа выраженности симптоматики, оценки динамики симптоматики после проводимого лечения.

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

В отечественной литературе наиболее полно исследование офтальмологической симптоматики ГКО пинеальной области представлено в работе Коновалова А.Н., Пицхелаури Д.И., 2004. Однако, авторами недостаточно освещена динамика офтальмологической симптоматики после проводимого лечения. ГКО супраселлярной области проявляются офтальмологической симптоматикой в виде зрительных нарушений, которые выступают на первый план после несахарного диабета (Мазеркина Н.А., 2008). Несмотря на это, литературный поиск отечественной литературы не выявил работ, посвященных ее анализу. Выраженность зрительных нарушений и их динамика после лечения до настоящего времени остается не исследованной. Работы по изучению офтальмологической симптоматики ГКО ЦНС представлены в литературе преимущественно зарубежными авторами и базируются на небольших выборках больных (Frappaz D., 2017; Hoehn M. E., 2017; Nishio S., 1993). Актуальной темой в мировой литературе является раннее выявление рецидива заболевания по структурам переднего зрительного пути (ПЗП). Однако в этом направлении представлены лишь единичные работы, и консенсуса в определении роли офтальмологической симптоматики не достигнуто (Cohen D.A, 2020; Nadkarni T. D., 2004; Nakajima T., 2001).

Работы, освещающие клиническую симптоматику НГГКО ЦНС основаны на немногочисленных выборках, направлены на исследование преимущественно неврологических нарушений,

структура же офтальмологических симптомов в данной группе больных не определена (Nakamura H., 2011; Ogawa K., 2003; Sato K., 2009; Schneider D. T., 2009; Teilum G., 1975).

Таким образом, определение структуры и выраженности офтальмологической симптоматики у больных с ГКО пинеальной и супраселлярной области, оценка ее динамики после различных видов лечения, а также определение ее роли при рецидиве заболевания, будут способствовать своевременной диагностике заболевания, объективной оценке результатов и оптимизации протокола лечения, определения прогностических факторов восстановления зрительных функций, выявлению признаков прогрессирования заболевания.

**Цель исследования:** разработать диагностические и прогностические критерии офтальмологической симптоматики первичных герминативноклеточных опухолей центральной нервной системы в зависимости от сроков развития заболевания, локализации опухоли, ее гистологической характеристики и вида лечения.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ офтальмологической симптоматики чистых гермином пинеальной области и оценить ее динамику в зависимости от вида и сроков лечения.

2. Провести анализ офтальмологической симптоматики чистых гермином супраселлярной области и оценить ее динамику в зависимости от вида и сроков лечения.

3. Провести анализ офтальмологической симптоматики негерминомных герминативноклеточных опухолей пинеальной и супраселлярной области и провести сравнительную оценку с чистыми герминомами. На основании результатов: офтальмологической симптоматики и ее динамики определить прогностические критерии восстановления зрительных и глазодвигательных функций.

4. Оценить результаты лечения негерминомных герминативноклеточных опухолей пинеальной и супраселлярной области в зависимости от вида и сроков лечения.

5. На основе полученных клинических данных определить офтальмологические критерии прогрессирования герминативноклеточных опухолей ЦНС и разработать алгоритм диагностики и лечения пациентов с рецидивом заболевания.

### **Научная новизна полученных результатов**

На значительном клиническом материале произведен анализ офтальмологической симптоматики у больных с ГКО супраселлярной и пинеальной локализации, определена ее структура и степень выраженности; проведена ее сравнительная характеристика в зависимости от локализации, гистологического строения, размера опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и вида лечения. Проведен анализ динамики офтальмологической симптоматики у больных с ГКО в зависимости от вида и сроков лечения. Проведен детальный анализ глазодвигательной и моторно-зрачковой функций до и после лечения у пациентов с ГКО пинеальной области. Определены прогностические факторы усугубления глазодвигательных функций в ходе лечения.

Проанализирована динамика зрительных функций у больных с ГКО супраселлярной области в процессе и после окончания комбинированного, либо комплексного лечения в зависимости от степени и стадии зрительных расстройств. Определены прогностические факторы восстановления зрительных функций.

На основании офтальмологической симптоматики и результатов МРТ дана характеристика ранних офтальмологических признаков прогрессирования заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Определена структура офтальмологической симптоматики ГКО пинеальной и супраселлярной локализаций до и после лечения, включая оценку степени глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений, степени и стадии зрительных расстройств, на основе которой установлены прогностические факторы усугубления среднетазовой симптоматики, выявлены прогностические факторы восстановления зрительных функций в процессе и после окончания лечения.

Разработан алгоритм офтальмологического обследования пациентов с ГКО пинеальной и супраселлярной локализации, который будет способствовать дифференциальной диагностике заболевания, оценке результатов лечения и оптимизировать ведение пациентов.

Определены ранние офтальмологические симптомы прогрессирования ГКО по структурам переднего зрительного пути, что будет способствовать более раннему выявлению рецидива заболевания, оптимизации протокола лечения, своевременного проведения повторного лечения пациентов, улучшению показателей выживаемости больных и сохранению зрительных функций.

### **Методология и методы исследования**

Работа базируется на анализе крупной ретроспективной и проспективной клинической выборке пациентов (269 больных), объединенной общей нозологией, проходивших обследование и лечение в одной клинике (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России).

Комплексный методологический подход с применением анамнестического, клинического методов исследования с проведением стандартного офтальмологического обследования, включая определение степени и стадии зрительных расстройств, степени глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений, определяемым в баллах; лабораторного метода: определение уровня онко-маркеров у всех больных: альфа-фетопротеина (АФП) и бета-субъединицы хорионического гонадотропина (б-ХГЧ) человека в сыворотке крови; инструментального метода, включая современные методы исследования: автоматическую статическую периметрию Humphrey, МРТ головного мозга сагиттальной, фронтальной и аксиальной проекциях, МРТ спинного мозга в сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 с контрастным усилением и без, в режимах T2, Flair, на аппарате, напряженностью 1,5 Тесла (Siemens, Германия). Помимо оценки стандартных магнитно-резонансных (МР)-признаков, у 74 больных определяли максимальный размер опухоли до и после лечения; патоморфологического исследования 250 больных: определение экспрессии хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), АФП, PLAP и CD-117, индекс мечения Ki-67.

### **Личное участие автора**

Диссертантом произведен анализ литературы, сформулирована тема исследования, определены его цели и задачи, разработан дизайн и методы исследования. Автором определены критерии включения и исключения из исследования. Организован сборе первичной информации ретроспективной части исследования из бумажных и

электронных данных историй болезни. Лично проведено офтальмологическое обследование больных согласно предложенному протоколу, сформирована база данных пациентов. Диссертант систематизировал клинические наблюдения, участвовал в анализе МР-изображений, провел анализ и интерпретацию полученных результатов. Осуществил подготовку публикаций печатных работ по теме диссертационной работы.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Определено, что основным механизмом возникновения глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у пациентов с чистой герминомой пинеальной области является инфильтрация опухолью структур среднего мозга, что подтверждается отсутствием корреляции между их степенью и размером опухоли по данными МРТ ( $p=0,03$ ), возникновением или усугублением стойких расстройств после удаления опухоли и отсутствием их полного восстановления, несмотря на полный ответ опухоли на полихимиотерапию. У больных с негерминомными герминативноклеточными опухолями пинеальной области регистрируются более выраженные глазодвигательные нарушения, чем у больных с чистой герминомой ( $p<0,05$ ). Это позволяет определить прогностические факторы усугубления симптоматики, персонализировать показания к радикальности удаления опухоли.

2. Доказано, у больных с чистой герминомой супраселлярной области в основе механизма возникновения зрительных расстройств лежат как инфильтративный, так и компрессионный механизмы, что подтверждает корреляция степени зрительных нарушений и размера опухоли по данным МРТ ( $p<0,05$ ), а также восстановление зрительных функций одновременно с уменьшением объема опухоли в ответ на полихимиотерапию. Ухудшение зрительных функций может явиться ранним симптомом прогрессирования чистой герминомы супраселлярной области. Полученные данные позволяют оптимизировать протокол лучевого лечения. У больных с негерминомными герминативноклеточными опухолями регистрируются более выраженные зрительные нарушения по сравнению с чистой герминомой ( $p<0,05$ ), что способствует дифференциальной диагностике.

### **Степень достоверности и обоснованность работы**

Диссертация выполнена в 2018-2021 гг. в рамках научно-квалификационной работы группы офтальмологических исследований ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» (протокол №4/19 от 12.04.2019). Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России» (протокол № 01/2019 от 31.01.2019).

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается большим количеством наблюдений и современными методами исследований (МРТ головного мозга, статическая автоматическая периметрия Humphrey), которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. В исследовании использованы современные методы сбора и статистической обработки информации. Достоверность подтверждается также актом проверки первичной документации материалов (от 10.01.2020 г.).

### **Апробация результатов исследования**

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 02 июля 2021 года на расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы доложены в виде научных докладов на научно-практических конференциях: XX Научно – практической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» (Москва, 2020); Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2020» (Москва, 2020); XII Съезде Общества офтальмологов России» (Москва, 2020); XIII Российском Общенациональном Офтальмологическом Форуме (РООФ 2020))» (Москва, 2020); IX Всероссийской съезде нейрохирургов (Москва, 2021).

### **Внедрение результатов диссертационной работы**

Разработанные диагностические и дифференциально-диагностические критерии ГКО пинеальной и супраселлярной области внедрены в диагностический алгоритм обследования данных

пациентов и применяются на практике в ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России г. Москвы (акт внедрения от 20.12.2020 г.).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки) (п.1 - Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний). Настоящая диссертационная работа включает исследование функциональных (остроты зрения, поля зрения, глазодвигательную и моторно-зрачковую функции) и анатомических (локализация и размер опухоли по данным МРТ) характеристик органа зрения у больных с ГКО ЦНС, что позволяет персонализировать подход в ведении таких больных.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 3 – в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 4 – в виде статей и тезисов в материалах съездов и конференций.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 16 отечественных и 104 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами, 44 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование включено 269 больных с ГКО ЦНС, находившихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» в период с 2008 по 2020 г. Оценку результатов исследования осуществляли на основе МРТ, лабораторно-клинических, морфологических данных и результатах офтальмологического осмотра.

Критерии включения в исследование:

1. Верифицированный диагноз ГКО с обязательным гистологическим подтверждением для ЧГ пинеальной и супраселлярной локализации. Для бифокальной ЧГ и НГГКО – по гистологическим, либо клиничко-рентгенологическим и лабораторным данным (определение уровня онко-маркеров АФП и б-ХГЧ в плазме крови).

2. МРТ с контрастным усилением до и после лечения.

3. Функциональный статус пациентов должен был быть не ниже 60 баллов по индексу Карновского (самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь).

4. Осмотр офтальмолога: при поступлении, в раннем и позднем послеоперационном периоде (на фоне полихимиотерапии (ПХТ)), после лучевой терапии (ЛТ) и в динамике после окончания лечения.

Критерии исключения из исследования:

1. Невозможность проведения офтальмологического исследования, либо МРТ, обусловленная тяжестью состояния больного.

2. Невозможность проведения лечения согласно принятому протоколу.

3. Аметропии средней и высокой степени.

4. Непаралитическое косоглазие.

Всем больным было проведено стандартное офтальмологическое обследование и определена степень выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств согласно принятой в Центре нейрохирургии градации (таблица 1).

**Таблица 1**

**Степень глазодвигательных и зрачковых расстройств при ГКО ЦНС**

	<b>Фото-реакция</b>	<b>Вертикальный взор</b>	<b>Разностояние глаз по вертикали</b>	<b>Сумма баллов</b>
<b>Минимальная степень</b>	0 – норма 1 – вялая 2 – отсутствует	0 – норма 1 – ограничение на 1 мм	0 – норма 1 – умеренное 2 – выраженное	1–3
<b>Умеренная степень</b>	0 – норма 1 – вялая 2 – отсутствует	2 – ограничение на 1/3 от нормы 3 – ограничение на 1/2 от нормы	0 – норма 1 – умеренное 2 – выраженное	4 – 6
<b>Выраженная степень</b>	0 – норма 1 – вялая	4 – ограничение на 2/3 от нормы	0 – норма 1 – умеренное	7 – 10

	2 – отсутст- вует	5 – отсутствие произвольного взора 6 – отсутствие рефлекторного взора	2 – выраженное	
--	----------------------	--	----------------	--

Офтальмологическое обследование проводили на следующих этапах: при поступлении больного в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»; в раннем послеоперационном периоде на 1-5 сутки после оперативного вмешательства, затем на 5-10 сутки. Динамику офтальмологической симптоматики позднего послеоперационного периода оценивали спустя 1-3 месяца после хирургического вмешательства (на фоне ПХТ), затем после окончания ЛТ спустя 3-6 месяцев после операции. Далее – спустя 6 и 12 месяцев после окончания лечения, затем через 1 год. Длительность наблюдения составила от 1 до 5 лет (медиана 3,5 года).

В соответствии с гистологической структурой и подходам к лечению было выделено две группы: больные с верифицированной ЧГ и с установленным диагнозом НГГКО. Группу с ЧГ составило 198 наблюдений от 8 до 38 лет, медиана возраста – 16 лет. В зависимости от локализации опухоли были выделены следующие подгруппы: с локализацией ЧГ в пинеальной (87 пациентов), супраселлярной области (58 пациентов) и бифокального расположения (53 пациента).

Группу больных с НГГКО составило 71 наблюдение. Выделено две подгруппы: с локализацией опухоли в пинеальной области (56 пациентов) и в супраселлярной (15 пациентов).

Всем больным была проведена МРТ всех отделов ЦНС: МРТ головного мозга в сагиттальной, фронтальной и аксиальной проекциях, МРТ спинного мозга в сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 с контрастным усилением и без, в режимах T2, Flair, на аппарате, напряженностью 1,5 Тесла (Siemens, Германия).

Всем больным определяли уровень онко-маркеров: АФП и б-ХГЧ в сыворотке крови до лечения, на этапе ПХТ, ЛТ. Патоморфологические исследования проведены 250 больным: 189 ЧГ и 59 НГГКО. Иммуногистохимическое исследование включало определение: экспрессии ХГЧ, АФП, PLAP и CD-117, индекс мечения Ki-67. Исследования проводились в лаборатории ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко».

Лечение ГКО ЦНС включало в себя хирургическое лечение, ЛТ и ПХТ и производилось по принятому в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России протоколу. При подозрении на ЧГ по клинико-лабораторным данным и МРТ предпочтительным методом хирургического вмешательства была биопсия.

При подозрении на НГГКО тактикой хирургического лечения являлась максимально возможная резекция опухоли с последующей ПХТ +/- ЛТ.

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2013, Statistica 13.3. Используются методы непараметрической статистики, дисперсного анализа. Статистическую достоверность различия результатов исследований оценивали по критерию Манна-Уитни (разница показателей достоверна при  $p < 0,05$ ). Статистическую достоверность различий значений показателя при динамическом наблюдении оценивали с помощью парного критерия Wilcoxon (с разницей значений, достоверной при  $p < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Офтальмологическая симптоматика у больных с ГКО пинеальной и супраселлярной локализации**

Ведущими нарушениями в подгруппе больных с локализацией опухоли в пинеальной области являются застойные диски зрительных нервов (ЗДЗН) (рисунок 1), глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства различной степени выраженности (рисунок 2, 3).

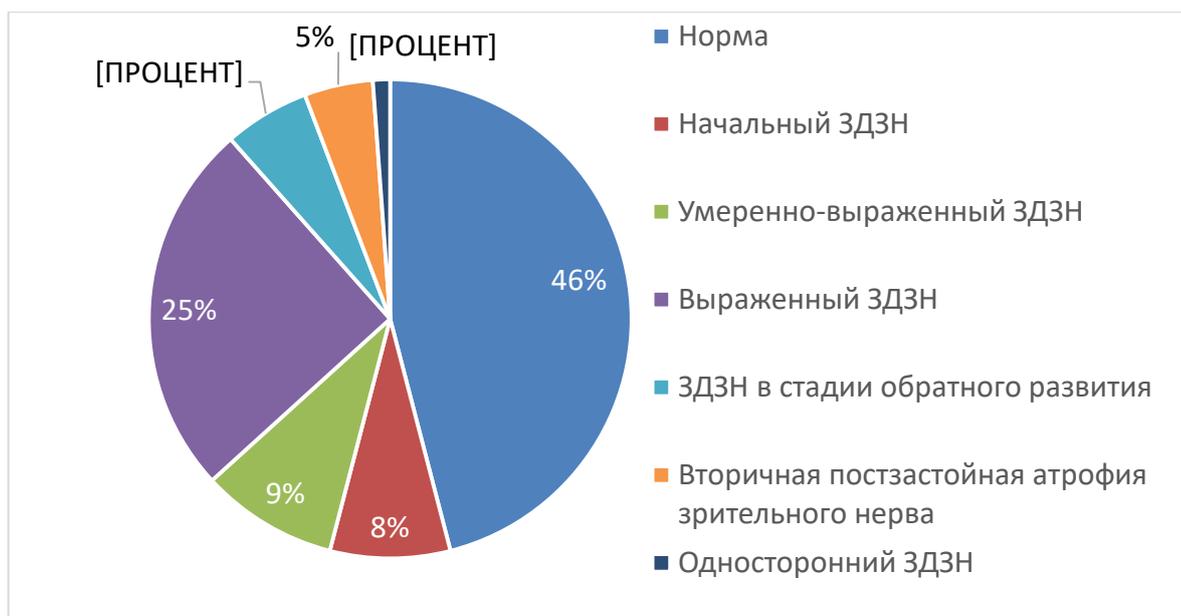


Рисунок 1. Характеристика офтальмоскопической картины у больных с ЧГ пинеальной области

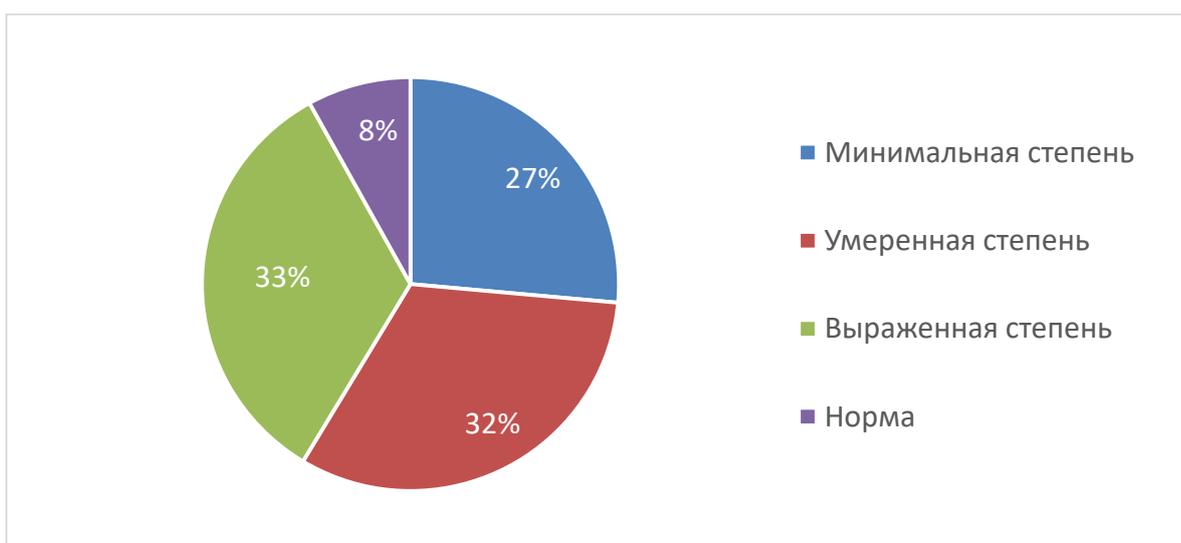
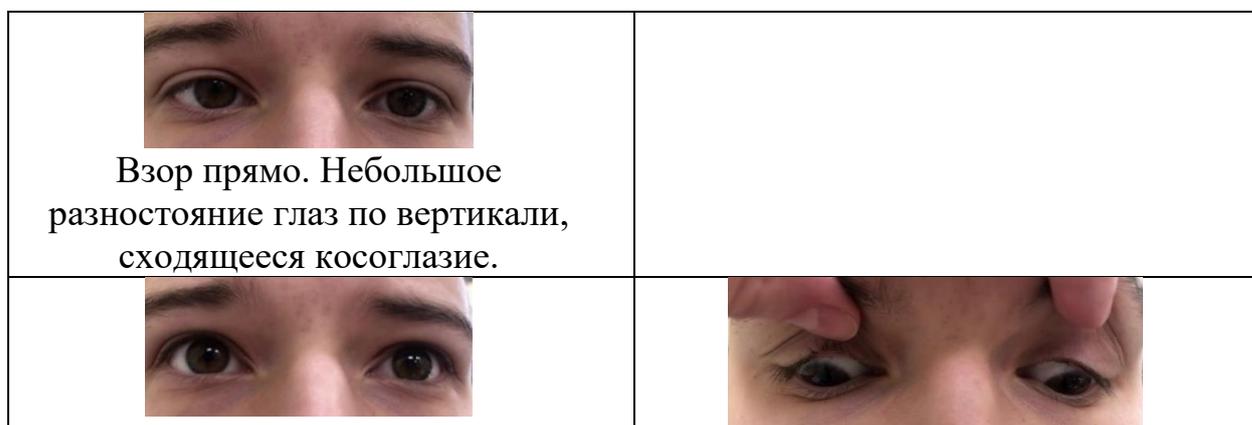


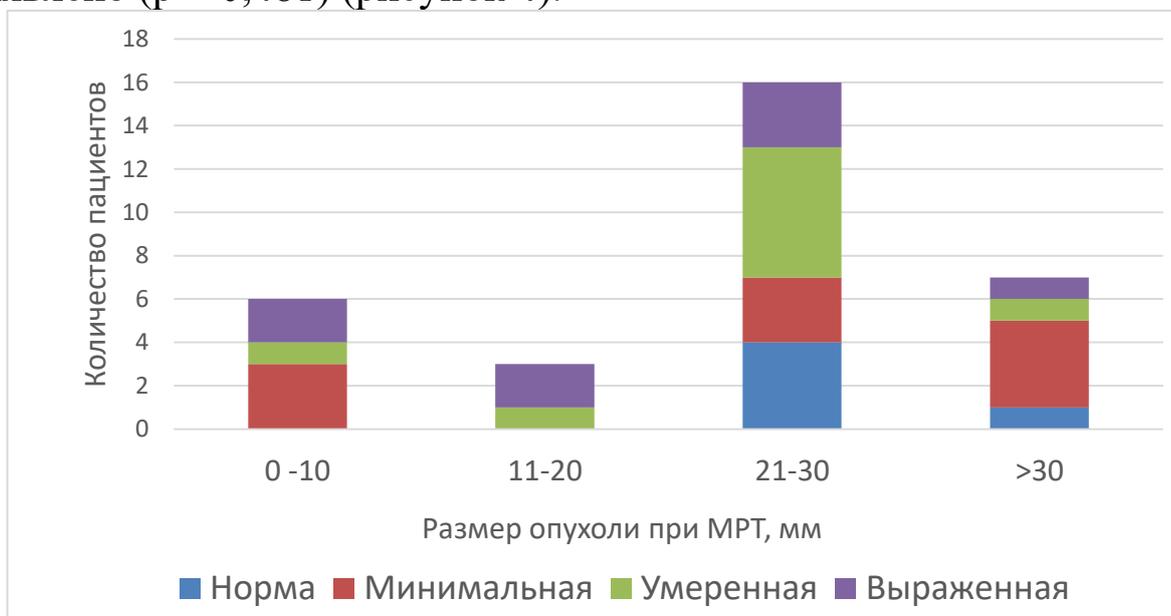
Рисунок 2. Степень выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств у больных с ЧГ пинеальной области





*Рисунок 3. Глазодвигательные функции у больного с ЧГ пинеальной области до операции. Выраженные глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения*

На основе МРТ у 32 больных был определен максимальный размер опухоли в миллиметрах. При оценке корреляции степени нарушений от размера опухоли, значимых статистических различий не выявлено ( $p = 0,481$ ) (рисунок 4).



*Рисунок 4. Степень выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с ЧГ пинеальной области в зависимости от размера опухоли по данным МРТ*

В подгруппе больных с ЧГ супраселлярной области в офтальмологической симптоматике преобладали зрительные нарушения в виде хиазмального синдрома: симметричного и асимметричного (рисунок 5).

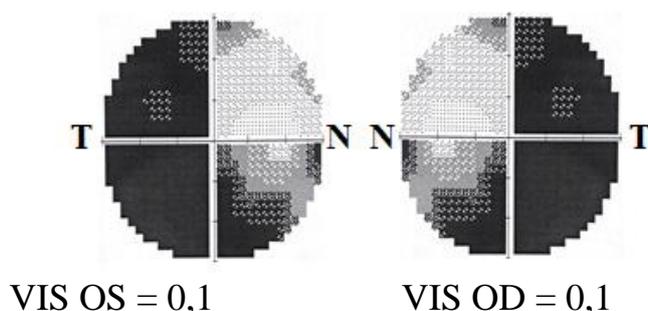


Рисунок 5. Поле зрения: грубый симметричный хиазмальный синдром, выраженные зрительные нарушения (статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2)

Корреляционный анализ между максимальным размером образования по данным МРТ и степенью зрительных расстройств произведен у 30 больных. Среди больных с размером образования более 30 мм преобладали зрительные расстройства выраженной степени (рисунок 6). У пациентов с большим размером образования степень зрительных нарушений была более выраженной ( $p < 0,05$ ).

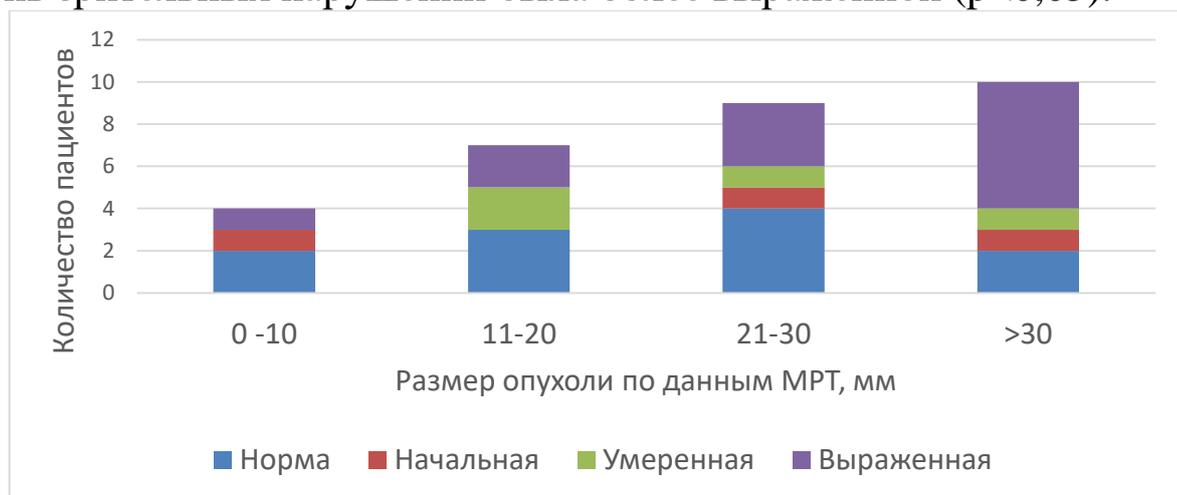


Рисунок 6. Степень выраженности зрительных нарушений у больных с ЧГ супраселлярной области в зависимости от размера опухоли по данным МРТ

В подгруппе больных с бифокальной ЧГ офтальмологическая симптоматика была представлена глазодвигательными, моторно-зрачковыми в 64% наблюдений. Зрительные нарушения проявлялись хиазмальным синдромом (51%), преобладали нарушения выраженной степени.

У 12 больных с бифокальной ЧГ провели измерение максимального размера опухоли при помощи МРТ. Корреляции между размером

большого очага и развитием соответствующей офтальмологической симптоматики получено не было ( $p>0,05$ ).

Сравнительный анализ выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений показал, в подгруппе больных с пинеальной НГГКО в сравнении с ЧГ характерны более грубые глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения ( $p<0,05$ ) (рисунок 7).

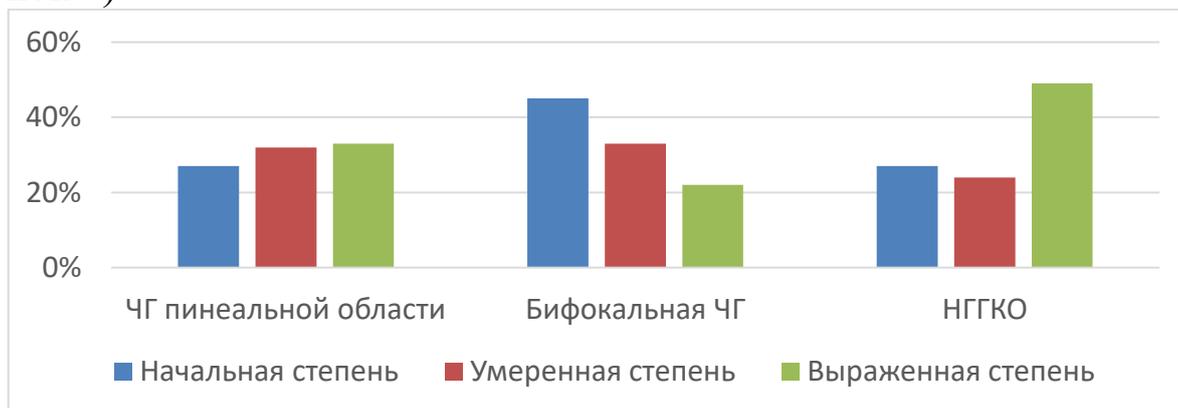


Рисунок 7. Выраженность глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с ГКО ЦНС

Острота зрения у больных с локализацией НГГКО в супраселлярной области ( $n=15$ ) варьировала от 1,0 до светоощущения. У 14 (93%) выявили хиазмальный синдром: у 8 симметричный, у 3 – асимметричный.

#### **Динамика офтальмологической симптоматики у больных с ГКО пинеальной и супраселлярной локализации**

После удаления образования пинеальной области наблюдали появление, либо нарастание глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений в обеих группах больных: среди ЧГ и НГГКО. У 27% удаление ЧГ пинеальной области привело к временному нарастанию глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств. При уже имеющихся расстройствах усугубление симптоматики после операции имело краткосрочный характер и в позднем послеоперационном периоде глазодвигательные функции восстанавливались до дооперационного уровня. Впервые появившиеся после удаления опухоли глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства также частично регрессировали в позднем послеоперационном периоде. Нарастание симптоматики в ранние сроки после операции у большей части больных проявлялось признаками поражения задней спайки мозга.

Среди больных с НГГКО после удаления опухоли нарастание глазодвигательных и зрачковых расстройств имело место у 41% больных и отличались большей степенью выраженности в отличие от когорты больных с ЧГ ( $p < 0,05$ ). Для НГГКО характерным являлось появление непосредственно после операции пареза, либо паралича взора вниз. Грубое нарастание среднечерепной симптоматики у больных с НГГКО связано с большим объемом хирургического вмешательства и инфильтративным характером роста опухоли. Нарастание среднечерепной симптоматики среди больных с ЧГ пинеальной области наблюдали в 27% больных, в подгруппе с бифокальной ЧГ – в 23%. Это позволяет выделить неблагоприятные факторы усугубления глазодвигательных функций ГКО пинеальной области: гистологический вариант НГГКО и проведение тотального удаления опухоли.

На фоне ПХТ положительная динамика глазодвигательных и моторно-зрачковых функций была в 66% на фоне полного, либо частичного ответа на лечение по данным МРТ, однако даже при полном ответе, глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения регрессируют лишь частично (рисунок 8,9). Полученные результаты указывают, что в основе механизма возникновения глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с ЧГ пинеальной области превалирует инфильтрация структур среднего мозга, нежели их компрессия.

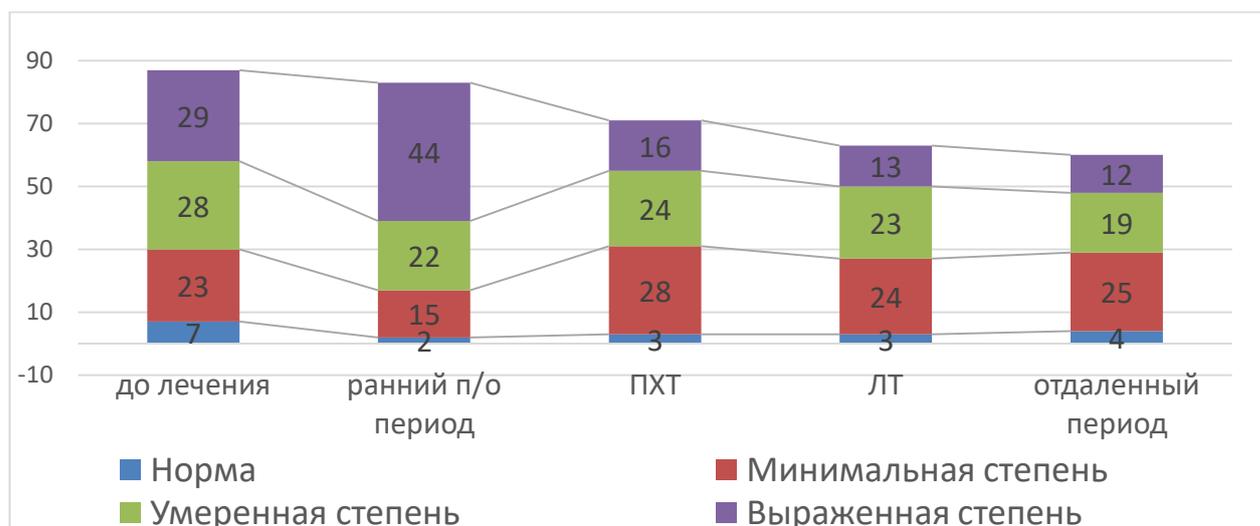
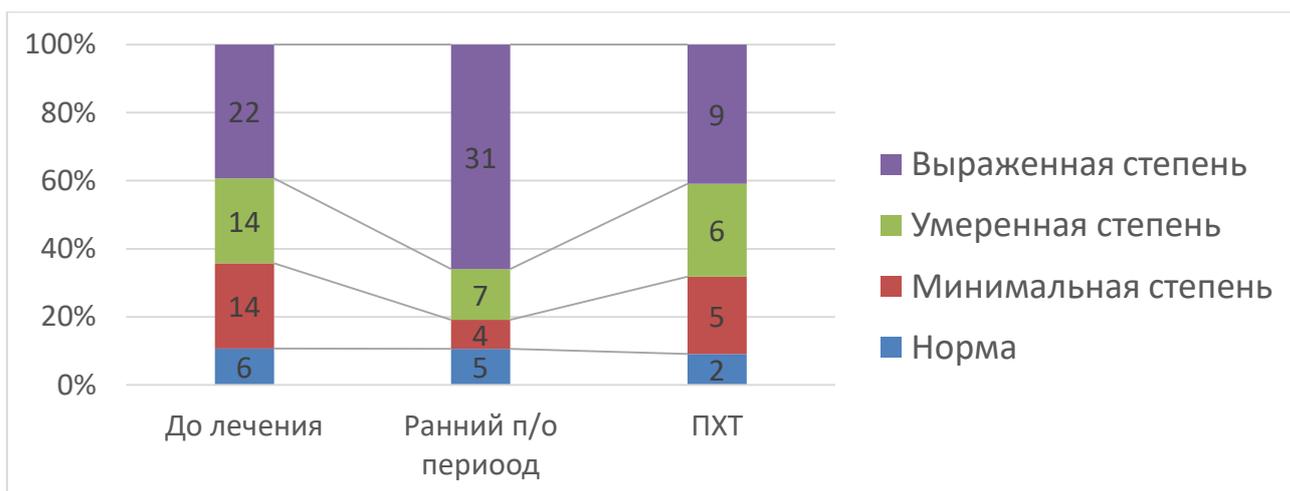
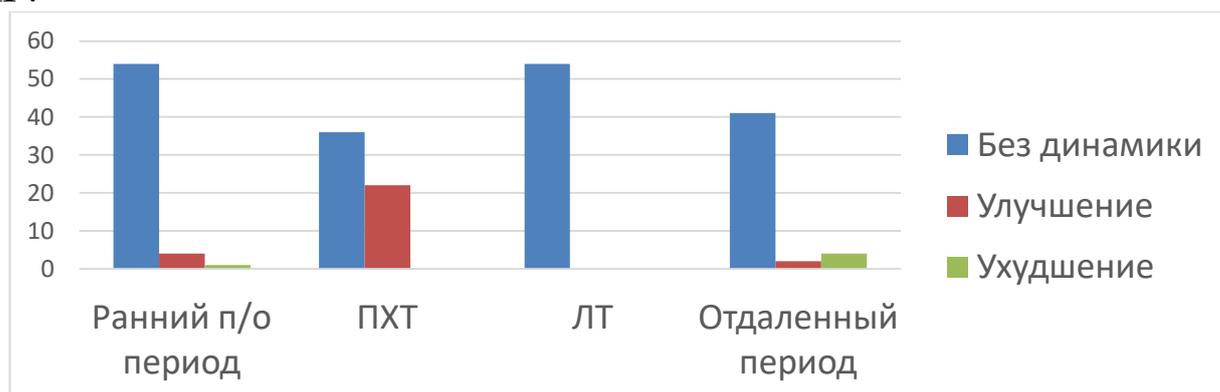


Рисунок 8. Динамика глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с ЧГ пинеальной области на этапах лечения



*Рисунок 9. Динамика глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с НГГКО пинеальной области на этапах лечения*

Удаление опухоли супраселлярной области при ЧГ и НГГКО не вызывало стойкого ухудшения зрительных функций. В позднем послеоперационном периоде частичное восстановление зрительных функций было в группе с ЧГ на фоне ПХТ у больных как с начальными (14%) и умеренными (27%), так и с выраженными зрительными расстройствами (59%) ранней стадии зрительных нарушений (рисунок 10). Это позволяет выделить раннюю стадию зрительных нарушений благоприятным прогностическим фактором восстановления зрительных функций у больных с супраселлярной ЧГ.



*Рисунок 10. Динамика зрительных функций у больных с супраселлярной ЧГ до и после комбинированного, либо комплексного лечения*

Наблюдение в отдаленном периоде после проведенного лечения выявило признаки прогрессирования ГКО у 19 больных. У 5 больных выявлено прогрессирование ЧГ супраселлярной локализации по

структурам ПЗП при отсутствии объемного образования на месте первичного очага. При МРТ с контрастным усилением участков патологического контрастирования в супраселлярной области не было. Обращало на себя внимание локальное патологическое контрастирование в области утолщения левого зрительного нерва (рисунок 11).

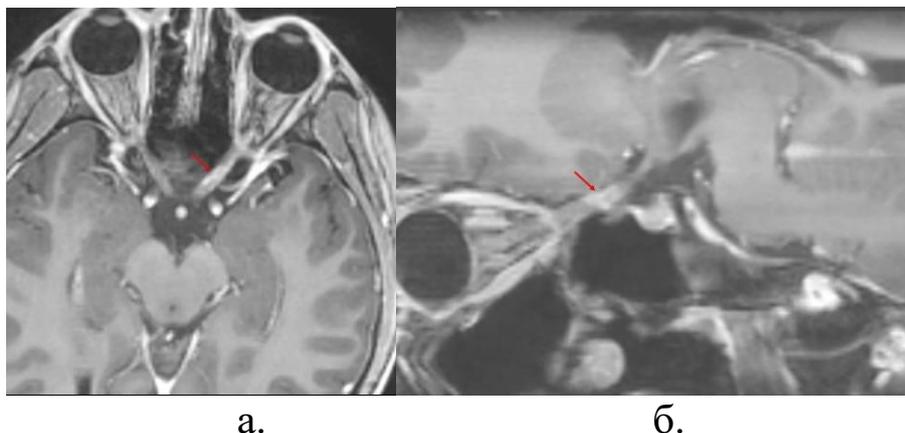


Рисунок 11. МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях пациентки с прогрессированием ЧГ супраселлярной области - патологическое утолщение и контрастирование интраканального и прехиазмального сегмента левого зрительного нерва (указано стрелками)

Клинически прогрессирование заболевания проявило себя прогрессирующим снижением зрения (рисунок 12).

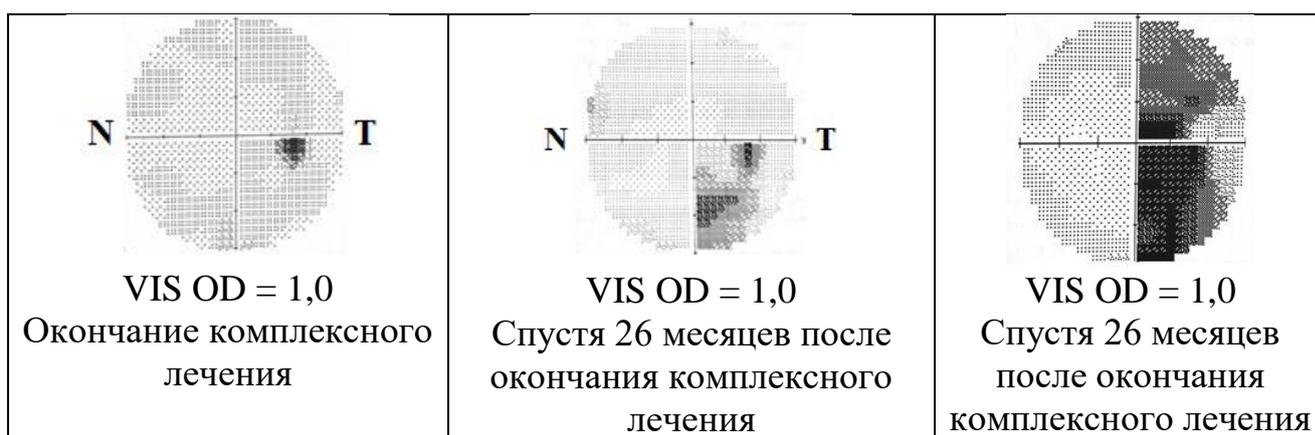


Рисунок 12. Зрительные функции правого глаза у пациентки с прогрессированием ЧГ супраселлярной области. Поле зрения. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

Рецидив супраселлярной ЧГ проявил себя усугублением зрительных нарушений при отсутствии объемного образования в хиазмально-селлярной области по данным МРТ, которое сопровождалось инфильтрацией структур интракраниальных сегментов зрительных нервов, и стало поводом к пересмотру плана облучения в дальнейшем.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основе большого клинического материала: 269 пациентов с ГКО супраселлярной и пинеальной локализации определена структура и степень выраженности офтальмологической симптоматики, проведена ее сравнительная характеристика в зависимости от локализации, гистологического строения опухоли и вида лечения. Прослежена корреляция между выраженностью офтальмологической симптоматики и размером опухоли по данным МРТ. Определена структура офтальмологической симптоматики у больных с НГГКО супраселлярной и пинеальной локализации и проведена ее сравнительная характеристика с ЧГ. Результаты, полученные при анализе офтальмологической симптоматики, позволяют повысить точность диагностики заболевания, персонализировать ведение пациентов, оптимизировать протоколы лечения, определить прогностические критерии восстановления зрительной функции в зависимости от сроков развития заболевания, локализации опухоли, ее гистологической характеристики и вида лечения.

На основании офтальмологической симптоматики и результатов МРТ дана характеристика ранних офтальмологических признаков прогрессирования заболевания и выявлен неблагоприятный прогностический фактор возникновения рецидива.

Разработан алгоритм офтальмологического обследования пациентов с герминативноклеточными опухолями супраселлярной и пинеальной локализаций. Практические рекомендации включены в работу 7-го нейрохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что герминомы пинеальной области в 91% проявляются: среднемозговой симптоматикой и характеризуются

нарушением вертикального взора, фотореакции, разностоянием глазных яблок, что свидетельствует об инфильтративном росте опухоли. Застойные диски зрительных нервов развиваются в 54% наблюдений и в 25% приводят к развитию вторичной атрофии зрительных нервов.

2. Установлено, что герминомы супраселлярной области проявляются симметричным или асимметричным хиазмальным синдромом в 67%, что обусловлено компрессией и инфильтрацией структур переднего зрительного пути.

3. Установлено, что при бифокальной герминоме преобладают признаки поражения среднего мозга (64%). Зрительные нарушения имеют место в 51% наблюдений.

4. Доказано, что негерминомные герминативноклеточные опухоли характеризуются развитием более выраженной офтальмологической симптоматики по сравнению с чистыми герминомами ( $p=0,03$ ) и выявляются в 87% наблюдений в виде глазодвигательных и зрачковых нарушений, в 93% в виде зрительных расстройств.

5. Определено, что хирургическое удаление гермином пинеальной области осложняется появлением или усугублением среднетазговой симптоматики в 27%. На этапе полихимиотерапии в 66% имеет место ее частичный регресс; полного регресса, несмотря на уменьшение либо исчезновение опухоли (по данным МРТ) не отмечено.

6. Хирургическое удаление супраселлярной герминомы не приводит к стойкому ухудшению зрительных функций. На этапе полихимиотерапии в 56% случаев прослежен частичный регресс зрительных расстройств. Динамики офтальмологической симптоматики на этапе лучевой терапии не выявлено.

7. Установлено, что тотальное удаление негерминомных герминативноклеточных опухолей пинеальной области приводит к появлению выраженных стойких глазодвигательных и зрачковых расстройств у 41% больных, это обусловлено инфильтративным ростом опухоли и радикальностью ее удаления.

8. Выявлено, что рецидив чистой герминомы супраселлярной области проявляется снижением зрительных функций в 26%. Усугубление зрительных нарушений происходит при отсутствии увеличения опухоли (по данным МРТ), что свидетельствует об инфильтрации структур переднего зрительного пути и может явиться ранним симптомом рецидива заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных с герминативноклеточными опухолями пинеальной и супраселлярной локализации целесообразно проведение офтальмологического осмотра на всех этапах лечения (рисунок 13).

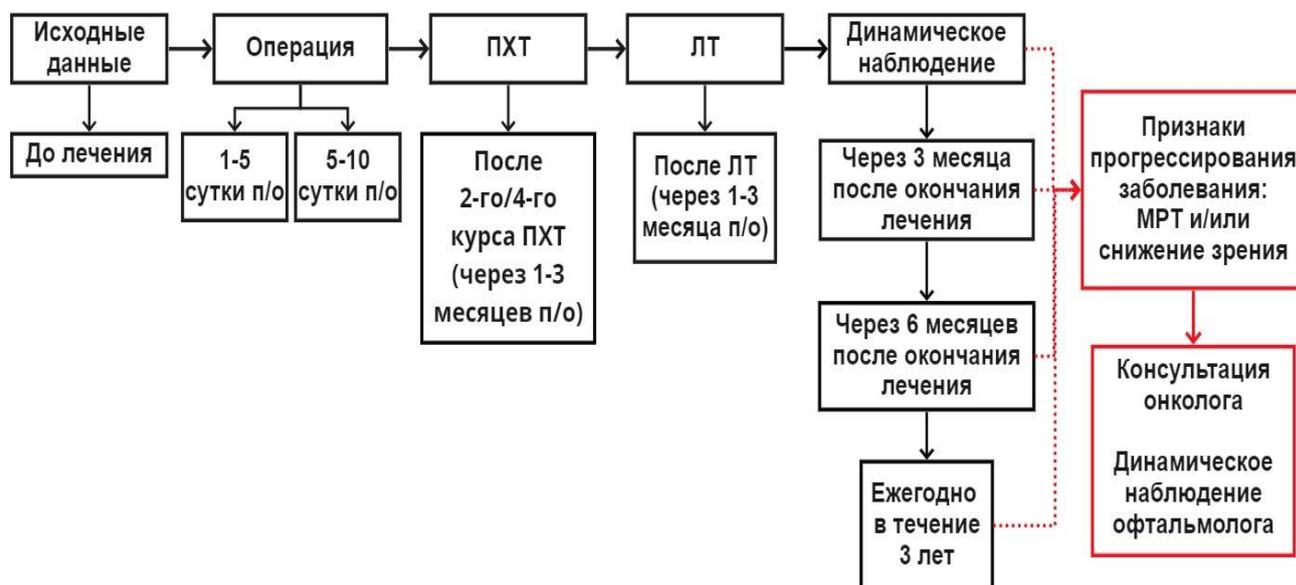


Рисунок 13. Алгоритм офтальмологического обследования пациентов с герминативноклеточной опухолью пинеальной и супраселлярной локализации

Определение стадии зрительных нарушений у больных с герминативноклеточными опухолями супраселлярной и бифокальной локализации позволяет спрогнозировать динамику зрительных функций на этапах лечения.

Определению ранних признаков прогрессирования герминативноклеточных опухолей супраселлярной локализации способствует оценка зрительных функций в динамике.

Локализация опухоли в супраселлярной области позволяет включить этих пациентов в группу риска развития рецидива заболевания.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хавбошина А.Г. Нейроофтальмологическая симптоматика при герминоме пинеальной и супраселлярной локализации / Н. К. Серова, Н.Н. Григорьева, А.Г. Хавбошина, Е.И. Бутенко // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136. – № 4. – С. 39-46. – 8/2 с. ИФ - 0,914.

2. Хавбошина А.Г. Результаты комплексного лечения больных с первичной герминомой ЦНС (нейроофтальмологические аспекты) / Н. К. Серова, Н.Н. Григорьева, А.Г. Хавбошина, Е.И. Бутенко, Г.Л. Кобяков, А.А. Поддубский, Ю.Ю. Трунин // Вопросы нейрохирургии. – 2021. – Т. 85. – № 1. – С. 78-86. – 8/1,14 с. ИФ - 0,866.

3. Хавбошина А.Г. Поражение зрительных нервов и хиазмы как проявление рецидива бифокальной герминомы: клиническое наблюдение / А.Г. Хавбошина, Н.К. Серова, Н.Н. Григорьева, И.Н. Пронин, Г.Л. Кобяков, Ю.Ю. Трунин // Вопросы нейрохирургии – 2021. – Т. 85. - № 3. – С. 86-92. – 6/1 с. ИФ - 0,866.

4. Хавбошина А.Г. Нейроофтальмологическая симптоматика и ее динамика у больных после комплексного лечения первичной герминомы пинеальной области / А.Г. Хавбошина, Н.Н. Григорьева, Н.К. Серова, Е.И. Бутенко // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – Т. 35. – № 4. – С. 82. ИФ – 0,199.

5. Хавбошина А.Г. Нейроофтальмологическая симптоматика первичных гермином супраселлярной локализации / А.Г. Хавбошина, Н.Н. Григорьева, Н.К. Серова, Е.И. Бутенко // Материалы «XX научно-практической нейроофтальмологической конференции» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». – Москва, 2020 – С. 39-41.

6. Хавбошина А.Г. Особенности зрительных нарушений при первичной гермиоме супраселлярной локализации / А.Г. Хавбошина, Н.К. Серова, Н.Н. Григорьева, Е.И. Бутенко // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «XIII Российский общенациональный офтальмологический форум (РООФ 2020)». – Москва, 2020 – С. 614-615.

7. Хавбошина А.Г. Первичная герминома пинеальной области: офтальмологическая симптоматика, результаты лечения / А.Г. Хавбошина, Н.Н. Григорьева, Н.К. Серова, Г.Л. Кобяков Г.Л., А.А. Поддубский, Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов // IX Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов: под редакцией академика РАН Потапова А. А. и академика РАН Крылова В. В. – Москва, 2021 –С. 344.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФП	– альфа-фетопротеин		
б-ХГЧ	– бета-субъединица хорионического человека	гонадотропина	
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения		
ВЧГ	– внутричерепная гипертензия		
ГКО	– герминативноклеточная опухоль		
ЗДЗН	– застойные диски зрительных нервов		
ЛТ	– лучевая терапия		
МР	– магнитно-резонансный		
МРТ	– магнитно-резонансная томография		
НГГКО	– негерминомная герминативноклеточная опухоль		
ПЗП	– передний зрительный путь		
ПХТ	– полихимиотерапия		
ЦНС	– центральная нервная система		
ЧГ	– чистая герминома (pure germinoma)		