

Федеральное Государственное Автономное Учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХАВБОШИНА
Анна Георгиевна

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

3.1.5. – Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
СЕРОВА Наталья Константиновна,

Научный консультант:
доктор медицинских наук
КОБЯКОВ Григорий Львович

Москва 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология и классификация герминативноклеточных опухолей ЦНС	13
1.2. Этиология и патогенез герминативноклеточных опухолей ЦНС	15
1.3. Диагностика герминативноклеточных опухолей ЦНС	17
1.4. Клиническая картина герминативноклеточных опухолей ЦНС	21
1.4.1. Герминативноклеточные опухоли пинеальной локализации.....	22
1.4.2. Герминативноклеточные опухоли супраселлярной локализации	23
1.4.3. Герминативноклеточные опухоли бифокальной локализации	25
1.5. Лечение герминативноклеточных опухолей ЦНС	26
1.6. Заключение по обзору литературы	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Общие клинические данные	30
2.2. Методы исследования.....	35
Глава 3. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА У БОЛЬНЫХ С ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС	44
3.1. Офтальмологическая симптоматика больных с герминомой	44
3.1.1. Офтальмологическая симптоматика больных с герминомой пинеальной области.....	44
3.1.2. Офтальмологическая симптоматика у больных с герминомой супраселлярной области	55
3.1.3. Офтальмологическая симптоматика у больных с бифокальной герминомой	62

3.2. Офтальмологическая симптоматика у больных с негерминомными герминативноклеточными опухолями	68
Глава 4. ДИНАМИКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПИНЕАЛЬНОЙ И СУПРАСЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ.....	77
4.1. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с герминомой.....	77
4.1.1. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с герминомой пинеальной области.....	77
4.1.2. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с герминомой супраселлярной области.....	82
4.1.3. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с бифокальной герминомой.....	91
4.2. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных негерминомными герминативноклеточными опухолями	98
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРМИНОМ И НЕГЕРМИНОМНЫХ ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВВЕДЕНИЕ

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, Joona R., 1983), у детей достигает 3%-14,4% (McCarthy V.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.B., 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 (НД) (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 гермином пинеальной области и оценить ее динамику в зависимости от вида и сроков лечения.
2. Провести анализ офтальмологической симптоматики 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 среднечерепной 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 диссертационного 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).

В работе применен 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-фетопротейна (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 сбор 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 с использованием методов статистической обработки данных. 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. акад. 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 105 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами, 44 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и классификация герминативноклеточных опухолей ЦНС

ГКО ЦНС – группа дисэмбриогенетических опухолей, развивающихся в области срединных структур головного мозга. По данным различных авторов ГКО ЦНС составляют 0,4-3,4% от всех новообразований головного мозга [65,88]. В структуре детской заболеваемости в странах Западной Европы и Северной Америки ГКО ЦНС составляют около 3% от всех опухолей ЦНС [45,67]. В то время как в ряде исследований из Японии и других азиатских стран сообщалось, что на ГКО ЦНС приходится от 11 до 14,4% всех опухолей головного мозга у детей [83,73]

ГКО берут свое начало из эмбриональных клеток, либо клеток, участвующих в развитии эмбриона. В период эмбриогенеза первичная половая клетка дает начало клеткам, образующим эмбрион и половым клеткам. Нарушение их дифференцировки может привести к развитию ГКО. Среди них выделяют: герминомы (или – чистые герминомы, «pure germinoma») и негерминомные герминативноклеточные опухоли (НГГКО). ЧГ происходят из предшественников половых клеток. Термин «чистой» опухоли указывает на наличие в ней элементов одного типа. НГГКО развиваются из других тканей эмбриона и, как правило, включают в себя элементы двух или более типов. Название опухоли определяется по наиболее злокачественному ее компоненту. Происхождение опухоли соответствует определенным тканям эмбриона. Так тератома (зрелая тератома, незрелая тератома, тератома с признаками малигнизации) происходит из дифференцированных клеток эмбриона, хориокарцинома – из трофобласта, опухоль эндодермального синуса (Yolk-sac tumor, карцинома желточного мешка) – из эндодермы желточного мешка, эмбриональная карцинома берет свое начало из плюрипатентных стволовых клеток эмбриона. Данные морфологические характеристики вошли в основу классификации этих опухолей ВОЗ [69].

Наиболее частым вариантом ГКО ЦНС является ЧГ, на долю которой приходится до 65% опухолей данной группы, распространенность же НГГКО в

популяции значительно ниже и составляет около трети от общего числа ГКО [62,46]. Среди НГГКО наиболее частым вариантом являются смешанные ГКО – около 30-32%. Вторыми по распространенности опухолями являются тератомы различной степени злокачественности, которые составляют 18-20% от всех НГГКО. На долю эмбриональных карцином приходится 3,3-5%, опухолей эндодермального синуса – 2-7%, хориокарцином – 2-5%. [62, 58, 121, 104].

Помимо гистологической классификации разработана клиническая классификация ГКО ЦНС, определяющая подход к лечению. В Японии были проанализированы результаты лечения в 134 гистологически верифицированных случаях ГКО, и на основе полученных данных предложена классификация в зависимости от прогноза лечения. В нее вошли три группы: хорошего, промежуточного и плохого прогноза. Группу хорошего прогноза составили: ЧГ и зрелая тератома. В группу промежуточного прогноза выделили герминому с синцитиотрофобластическим компонентом, тератому со злокачественной трансформацией, незрелую тератому и смешанную ГКО, включающую элементы ЧГ и зрелой, либо незрелой тератомы. Группу плохого прогноза составили: эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома и смешанные ГКО, содержащие элементы трех вышеперечисленных образований, либо другой злокачественной опухоли [70]. Для уточнения диагностики, лечения и определения прогноза при различных подтипах ГКО, в более поздних работах ученые делают акцент на молекулярных исследованиях [59].

Наиболее частая локализация ГКО – пинеальная область. По данным разных авторов, ГКО составляют от 35,5% до 70% от всех опухолей данной локализации [71, 62, 22, 117]. Второй по частоте локализацией является супраселлярная область, на ее долю приходится 30-37% случаев ГКО. Возможно одновременное развитие опухоли в обеих областях, так называемая бифокальная локализация, которая встречается в 6-15% наблюдений и является характерной для ЧГ. Иные варианты интракраниального расположения образования встречаются значительно реже [121]. В литературе обращают на себя внимание единичные клинические случаи инфильтрации опухолью зрительного нерва [77, 34].

Анализ заболеваемости ГКО ЦНС показал, что значительно чаще опухоль поражает лиц мужского пола [62, 36, 7]. Развитие ГКО в пинеальной области более характерно для пациентов мужского пола, супраселлярной области – для женского пола [73, 52, 18, 66]. Четких корреляций по половому признаку при бифокальных ГКО не выявлено [118].

ГКО ЦНС чаще встречаются у детей и подростков. По данным разных авторов, средний возраст больных с ЧГ составляет от 6 до 38 лет. В то время, как для НГГКО характерна манифестация болезни в более раннем возрасте (чаще до 20 лет) [115].

Частота заболеваемости ГКО ЦНС различается в зависимости от расовой принадлежности. Данные международного исследования ВОЗ 2016 года указывают на высокий уровень заболеваемости в Азиатских странах [69]. Анализ структуры заболеваемости реестра SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, США) в период с 1973 по 2004, а затем с 1990 по 2010 годы, также подтверждает этот факт, согласно их анализу, лидирующее место по частоте патологии занимают Япония и Сингапур [52]. Исследования эпидемиологических данных указывают на необходимость дальнейшего изучения генетических, расовых и половых особенностей для установления возможных предрасполагающих факторов развития заболевания и понимания его патогенеза.

1.2. Этиология и патогенез герминативноклеточных опухолей ЦНС

На данный момент этиология первичных ГКО ЦНС не до конца ясна, тем не менее, в литературе обсуждаются гипотезы, объясняющие возникновение этой патологии. Известно, что герминативные (первичные половые, зародышевые, стволовые) клетки плюрипотентны и способны к дифференцировке в любой тип клеток, кроме внезародышевых органов. Они дают начало собственно половым клеткам и клеткам, формирующим эмбрион. В результате нарушения дифференцировки этих клеток возможно развитие опухоли.

Изучение этиологии и патогенеза ГКО начинается с работы D.S. Russel с соавторами, в которой впервые было доказано гистологическое сходство между

пинеаломами двухклеточного типа и семиномами [100]. Позже N.B. Friedman и R.A. Moore определили, что семиномы и дисгерминомы происходят из одних предшественников - герминативных клеток. Таким образом, первичным опухолям, локализующимся в ЦНС дано название «герминомы» [49].

Патогенетические факторы развития НГГКО впервые описаны F.J. Dixon и R.A. Moore (1953), которые предположили, что предшествующие опухоли герминативные клетки дают начало роста герминоме и эмбриональной карциноме [41].

G. Teilum (1975) выделил опухоль эндодермального синуса как самостоятельную опухоль и сформировал герминативную теорию. Согласно ей, из герминативных клеток развиваются герминома и эмбриональная карцинома, содержащая плюрипотентные клетки, из которых, в свою очередь, могут сформироваться остальные три типа ГКО [116].

Плюрипотентная способность дифференцировки эмбриональной карциномы экспериментально подтверждена на основе техники клонирования *in vitro* [40].

Причины внегонадного расположения ГКО не до конца ясны, однако исследователи сходятся во мнении о том, что природа этого феномена в нарушении миграции клеток. Герминативные клетки образуются в стенке желточного мешка эмбриона на 5 неделе развития и в норме с 35-го по 38-й день развития зародыша эти клетки мигрируют в яичники и яички [21]. Однако по неизвестным причинам, они могут мигрировать в другие органы (средостение, крестцово-копчиковую область, третий желудочек головного мозга). Этот период совпадает со временем формирования вентрального гипоталамуса и эпифиза, и часть клеток может мигрировать в область третьего желудочка (передний и задний его отделы), чем объясняется последующая локализация опухоли в пинеальной и хиазмально-селлярной области [108]. Дальнейший рост опухолевых клеток связывают с изменением уровня опухолевых гормонов пинеальной железы во время полового созревания, объясняя пик заболеваемости в подростковом периоде [35].

Существует также теория, описывающая роль гонадотропина в процессе миграции, дифференцировки и малигнизации клеток. На основе этой теории, ГКО,

возникшие в диэнцефальных структурах, по-видимому, связаны с выработкой в этой области гормона гонадотропина. В настоящее время возможная канцерогенная роль гонадотропина остается дискутируемой [19, 119].

1.3. Диагностика герминативноклеточных опухолей ЦНС

Диагностика ГКО ЦНС осуществляется на основе клинических, нейровизуализационных данных, уровне опухолевых маркеров: б-ХГЧ и АФП, на цитологическом и гистологическом подтверждении [44, 19].

Основным нейровизуализационным методом исследования для диагностики ГКО ЦНС является МРТ-исследование с контрастным усилением. Рекомендуемые техники визуализации и протоколы исследований при подозрении ГКО ЦНС (актуально также для всех опухолей пинеальной области): T1w, T2w и FLAIR в трех плоскостях, аксиальный DWI [24].

Нейровизуализационные признаки ГКО ЦНС достаточно специфичны. Для большинства ГКО (за исключением зрелых тератом) характерно отсутствие капсулы, возможен инвазивный рост с вовлечением соседних структур.

ЧГ пинеальной области при проведении компьютерной томографии (КТ) определяется как очаг повышенной плотности (за счет большого количества лимфоцитов в опухоли), реже имеет одинаковую плотность с мозговым веществом. Характерным признаком является наличие крупного кальцината в толще опухоли, реже - эксцентрично, что позволяет дифференцировать ЧГ от паренхиматозных опухолей пинеальной области [50]. Отечественные авторы выделяют так называемый симптом «бабочки» или – «бабочки с расправленными крыльями». Подобную картину при КТ-исследовании создают характерные для ЧГ симметрично петрифицированные зрительные бугры и шишковидное тело. По данным ученых, симптом не был выявлен в случаях иной гистологической структуры, что можно считать специфичным признаком КТ-картины ЧГ [7].

При МРТ в режиме T1 ЧГ пинеальной области изо- или гипоинтенсивна серому веществу головного мозга, при исследовании с контрастным усилением характерно интенсивное, либо умеренное, достаточно однородное накопление

контраста. При МРТ в режиме T2 опухоль изо-, гиперинтенсивна, что указывает на высокое соотношение ядро/цитоплазма в клетках опухоли), могут визуализироваться кисты. В режиме T2 GRE/SWI определяются участки кальцификации и кровоизлияний - так называемые «цветущие» артефакты («blooming» artifacts).

Для ЧГ супраселлярной локализации на начальных этапах диагностики характерным признаком является утолщение стебля гипофиза, зачастую, при отсутствии объемного образования. По мере роста опухоли, при КТ и МРТ супраселлярная ЧГ определяется как гомогенное образование, интенсивно накапливающее контрастный препарат. На МРТ в режиме T1 опухоль изо- или гипоинтенсивна, в T2 - гиперинтенсивна.

Нейровизуализационные признаки НГГКО, в отличие от гермином, характеризуются большей неоднородностью структуры опухоли за счет большего количества кист, геморрагий, некрозов. За исключением тератом, дифференцировать тип НГГКО по нейровизуализационным признакам не представляется возможным. Рентгенологическая картина тератом зависит от степени дифференцировки опухоли. Зрелые тератомы могут состоять из элементов всех трех зародышевых ростков: эктодермального (элементы кожи), мезодермального (элементы хрящей, жира, скелетных и гладких мышц) и эндодермального (эпителий кишечника, респираторный эпителий). Таким образом, для КТ и МР-изображений зрелых тератом характерно наличие кист, жира, кальцинатов и твердых компонентов [8]. Также, в отличие от других ГКО, зрелые тератомы отграничены от мозговой ткани капсулой, для них не характерен инфильтративный рост [24]. Описаны случаи самопроизвольного разрыва капсулы с распространением элементов опухолевой ткани по желудочковой системе. Для незрелых тератом также характерна неоднородная структура, однако их отличает инвазивный рост и, зачастую – наличие метастазов по субарахноидальным оболочкам головного и спинного мозга [8].

Для ГКО ЦНС характерной особенностью является метастазирование по желудочковой системе головного мозга субэпендимарно. Рентгенологическая

картина метастазирования по передним рогам боковых желудочков получила название - симптом «ушек» [1, 6, 8]. Типичным также является метастазирование ГКО по субарахноидальным пространствам спинного мозга [29, 84]. Этот факт определяет включение МРТ-исследования спинного мозга при подозрении на ГКО ЦНС.

Современные нейровизуализационные методы исследования могут способствовать правильной диагностике ГКО, позволяют предположить некоторые гистологические подтипы, однако для окончательной постановки диагноза необходимо соответствие клинико-лабораторных данных и гистологическое подтверждение.

Лабораторная диагностика ГКО ЦНС состоит из определения в анализе сыворотки крови, либо в ликворе уровня опухолевых маркеров АФП и б-ХГЧ. Обращает на себя внимание, что при чистой гермиоме опухолевые маркеры в норме. Хотя умеренное повышение общего ХГЧ (до 5-ти норм ХГЧ) возможно [43]. Повышение уровня АФП (более 5-10 нг/дл в сыворотке крови, в ликворе более 2-5 нг/дл или значительное повышение уровня б-ХГЧ в сыворотке крови, либо ликворе (более 50-100 мЕ/л) достаточно для подтверждения диагноза НГГКО без гистологической верификации. Точное определение подтипа НГГКО по клинико-лабораторным данным не представляется возможным, однако выявлены некоторые особенности, по которым возможно предположить тот или иной подтип. Известно, что при опухоли желточного мешка определяется повышение уровня АФП. Высокие показатели б-ХГЧ в сыворотке крови, либо ликворе, могут указывать на хориокарциному [43, 76, 51]. В ряде случаев увеличение показателей АФП и б-ХГЧ может возникать при незрелой тератоме, опухоли желточного мешка [60].

В настоящий момент остается открытым вопрос, являются ли эмбриональные карциномы секретирующими какие-либо опухолевые маркеры, которые позволили бы определить данный подтип опухоли. Зачастую эмбриональная карцинома входит в состав смешанной ГКО с другими гистологическими подтипами, в особенности с опухолями желточного мешка, и определение опухоли без гистологической верификации не представляется возможным [28].

Несмотря на характерные показатели лабораторных исследований, следует отметить, что нормальный уровень опухолевых маркеров не исключает наличие НГГКО [31].

Окончательное подтверждение диагноза ГКО устанавливается на основе гистологического исследования. Забор биопсийного материала осуществляется при помощи открытой, либо стереотаксической биопсии (СТБ). Гистологически при окраске гематоксилином и эозином ГКО представляют собой крупные полигональные клетки со светлой цитоплазмой, между которыми определяются скопления Т-лимфоцитов [105, 102].

Иммуногистохимическое исследование включает следующие маркеры: ЧГ высоко экспрессируют c-kit/CD117, OCT3/4 и PLAP, CT45. Эмбриональные карциномы экспрессируют CD30 и СК AE1/3. Опухоли желточного мешка экспрессируют АФП, SALL4, glypican 3. При герминоме с синцитиотрофобластным компонентом и хориокарциноме положительны ХГЧ и плацентарный лактоген [76, 51].

В настоящий момент в литературе все больше публикаций освещают перспективное направление – использование малых недодирующих молекул рибонуклеиновых кислот (микроРНК) в качестве биомаркеров. МикроРНК принимают участие в процессе онкогенеза, что определяет особый интерес к методу в онкологии [86]. Так, в 2011 году микроРНК miR-371-3 и miR-302/367 были предложены в качестве новых сывороточных биомаркеров [77]. Более поздние исследования также подтверждают клиническую значимость этих кластеров микроРНК при диагностике ГКО, а также предполагают, что обнаружение этих маркеров в сыворотке позволят улучшить возможности прогноза лечения больных и более раннего выявления рецидивов заболевания. Однако ученые, при работе с микроРНК сталкиваются с рядом проблем, затрудняющих исследования: технические сложности, вопросы прохождения микроРНК через гематоэнцефалический барьер, что ограничивает функциональную роль метода исследования и требует дальнейшего изучения.

1.4. Клиническая картина герминативноклеточных опухолей ЦНС

Несмотря на развитие современных методов диагностики, зачастую своевременная диагностика первичных ГКО ЦНС может вызывать сложности. Симптоматика ГКО ЦНС характеризуется многообразием клинических проявлений, что нередко вызывает затруднения в постановке диагноза. По данным отечественных и зарубежных авторов, сроки от манифестации заболевания до постановки диагноза колеблются в пределах от 6 месяцев до 6 лет [9, 12].

Так, по данным Sethi R. (2013), наиболее частыми проявлениями ГКО ЦНС являются: головная боль (в 69% случаев), тошнота и рвота (в 50% случаев). Однако, данная симптоматика не является специфичной. Развитие специфических клинических проявлений опухоли зависит от: локализации, распространенности процесса, гистологической природы опухоли. Пинеальная локализация ГКО характеризуется более ранними клиническими проявлениями, это связано с развитием гипертензионно-окклюзионного синдрома вследствие окклюзии опухолью водопровода мозга или задних отделов третьего желудочка, позже в клинической картине на первое место выступают глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства [7, 109]. Супраселлярный и бифокальный варианты расположения ГКО выявляются позже и, как правило, характеризуются менее стремительным развитием клинической картины, а первые симптомы в виде проявлений НД, ухудшения зрения, общей утомляемости, слабости зачастую пренебрегаются пациентами [36, 68, 118]. Работы отечественных авторов в области эндокринологии отмечают, что чаще всего манифестирующими симптомами супраселлярных ГКО являются НД и снижение зрения. Исследования показали, несмотря на наличие начальных клинических проявлений заболевания в виде НД, в 20% случаев нейровизуализационное обследование не выявило патологии хиазмально-селлярной области [9, 12]. Роль офтальмологической симптоматики в дебюте заболевания в настоящее время не определена и требует дальнейшего изучения. Таким образом, изучение особенностей клинической картины ГКО пинеальной и супраселлярной области является актуальной задачей для

осуществления более ранней постановки диагноза, а для ее осуществления необходим мультидисциплинарный подход с участием онколога, эндокринолога, нейрохирурга, радиолога, офтальмолога.

1.4.1. Герминативноклеточные опухоли пинеальной локализации

ГКО пинеальной локализации чаще всего манифестируют общемозговыми симптомами в результате ВЧГ. Основными специфическими признаками пинеальных ГКО являются глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения. Офтальмологическая симптоматика ГКО пинеальной области обусловлена воздействием на структуры среднего мозга, а именно: претектальную зону, заднюю спайку мозга, медиальный продольный пучок. Это проявляется нарушением фотореакции и глазодвигательными расстройствами. Сочетание данных признаков составляет синдром Парино (Parinaud). Этот синдром, также известный под названиями: синдром Коербер-Салус-Элсхниг, претектальный синдром, синдром Сильвиевого водопровода, дорсальный среднемозговой синдром [23, 25]. По данным N.R. Miller (1985), признаки синдрома Парино встречаются у большинства пациентов с наличием объемного образования в пинеальной области (67%) [75].

Этот синдром включает все или некоторые из следующих признаков: нарушение вертикального взора, ретракцию век, нарушение и/или диссоциацию зрачковой реакции на свет и конвергенцию, нарушение конвергенции, разностояние глазных яблок по вертикали [74, 75]. Возможно развитие конвергенционного вертикального спонтанного нистагма.

Нарушение вертикального взора вызвано повреждением структур среднего мозга, затрагивающих заднюю спайку и/или отделы мезенцефальной ретикулярной формации, особенно интерстициальные ядра медиального продольного пучка [23, 25, 27, 37, 38, 42, 56, 61, 89, 92, 95, 98].

Крупнейшим отечественным исследованием по изучению опухолей пинеальной области является работа А.Н. Коновалова и Д.И. Пицхелаури, в которой изучены данные 282 больных, 87 из которых – с диагнозом ГКО. Авторами представлен анализ клинической симптоматики, в том числе – глазодвигательных и

моторно-зрачковых нарушений у больных с опухолями пинеальной области до и после хирургического лечения [7].

Симптоматика у больных с патологией пинеальной области и среднего мозга является также областью интересов офтальмологов, ей посвящено большое количество работ, в том числе отечественных авторов [2, 13, 14]. Несмотря на внимание отечественных и зарубежных специалистов к этой теме, детальный анализ глазодвигательных и зрачковых расстройств при ГКО ЦНС недостаточно освещен. Большинство зарубежных работ основано на анализе неоднородных групп пациентов. Так, М.Т. Ноehn (2017) с соавторами описали офтальмологическую симптоматику у 35 пациентов с опухолями пинеальной области. У 18 из них до лечения был выявлен синдром Парино. Ученые оценивали динамику глазодвигательных нарушений после лечения, однако детальной оценки офтальмологической симптоматики, в том числе, подробного анализа нарушения глазодвигательной и моторно-зрачковой функций не приводится. Обращает на себя внимание, что, помимо ГКО, в исследование были включены пациенты с различными гистологическими вариантами образований пинеальной области, включая пинеоцитомы, пинеобластомы, атипичные тераотид-рабдоидные опухоли и астроцитомы [57].

В сравнении с ЧГ при НГГКО заболевание характеризуется коротким анамнезом и быстрым развитием. Характерным считается развитие у больных с ГКО синдрома преждевременного полового развития. Однако данный синдром описан авторами в 5% случаев среди всех ГКО и чаще встречается в структуре НГГКО. Развитие синдрома напрямую связано с продукцией опухолью ХГЧ [7, 97].

1.4.2. Герминативноклеточные опухоли супраселлярной локализации

Симптоматика ГКО супраселлярной области как правило манифестирует нейроэндокринными расстройствами, которые включают: НД, гипопитуитаризм, задержку полового развития, роста, иногда – преждевременное половое развитие [9, 12]. Менее характерными проявлениями дисфункции гипоталамуса являются: расстройства поведения и настроения, нарушения памяти, анорексия, ожирение

[17, 26, 94, 101]. Гипоталамо-гипофизарные расстройства возникают вследствие компрессии опухолью ножки гипофиза.

По мере роста опухоли, помимо воздействия на гипоталамическую область, возможна компрессия опухолью структур ПЗП: зрительных нервов, хиазмы, зрительных трактов, что характеризуется зрительными расстройствами различной степени выраженности. Патогенез зрительных нарушений при супраселлярной герминоме остается не до конца изученным. Большинство исследователей сходятся во мнении, что при супраселлярной локализации снижение зрительных функций происходит в результате воздействия опухолью на зрительный путь на основании головного мозга [15, 49]. Возможно возникновение зрительных нарушений в исходе ЗДЗН в виде вторичной атрофии зрительных нервов, однако данный механизм снижения зрительных функций встречается значительно реже [48].

Есть мнение, что снижение зрительных функций при объемных образованиях данной локализации может быть результатом нескольких патологических процессов, а именно: компрессия зрительных волокон, нарушения кровотока в сосудах, питающих зрительные волокна, нарушение аксонального транспорта [14, 49].

Динамика зрительных нарушений до, в процессе и после лечения супраселлярных ГКО изучена недостаточно. Согласно Sano K., Matsutani M. (1981), у пациентов с супраселлярной локализацией первичной герминомы с остротой зрения до лечения ниже 0,2 не следует ожидать положительной динамики зрительных функций после лечения [72, 103]. Nishio S. с соавторами (1993) также указывают на то, что зрительные нарушения могут сохраняться на прежнем уровне, несмотря на уменьшение опухоли по данным МРТ [81]. Учитывая агрессивный характер роста опухоли и динамику зрительных нарушений, авторы предположили, что в основе механизма снижения зрительных функций у пациентов лежит не только компрессия, но и инфильтрация ПЗП. В настоящий момент механизм воздействия опухоли на структуры ПЗП остается дискутируемым.

НГГКО супраселлярной локализации встречаются несколько реже, нежели чистые герминомы, этим можно объяснить недостаточную освещенность

офтальмологической симптоматики и ее динамики при НГГКО в мировой литературе [62].

1.4.3. Герминативноклеточные опухоли бифокальной локализации

Сочетанное поражение ГКО пинеальной и супраселлярной области называют бифокальным. В работах также могут встречаться названия: множественная, мультифокальная ГКО. В настоящий момент под термином бифокальной ГКО понимают патологический процесс, ограниченный пинеальной и супраселлярной областями, и рассматривают как синхронное независимое друг от друга поражение двух локализаций. Считается, что поражение структур, отличных от пинеальной и супраселлярной областей представляет собой метастатическое поражение [118].

Однако в литературе не существует единого мнения о природе бифокальных образований. Нерешенным остается вопрос о том, происходит ли диссеминация опухоли из одной локализации в другую или имеет место одновременное развитие опухоли в двух разных областях [32, 36, 118]. Phi и соавторы предположили, что метастатический процесс, по-видимому, более вероятен, на основе высокой частоты диссеминации опухолевого процесса у пациентов с бифокальными ГКО через третий желудочек и основание мозга [68].

Takeuchi J., 1978 предполагают наличие в супраселлярной области как первичной герминомы, так и метастаза опухоли из пинеальной области [114].

По подсчетам ученых, бифокальное поражение встречается в 10-15% наблюдений [32, 118]. Клиническая картина бифокальной герминомы может включать различные сочетания нарушений: признаки внутричерепной гипертензии, эндокринные расстройства, среднемозговую симптоматику, зрительные нарушения.

Есть мнение, что манифестация той или иной симптоматики напрямую зависит от размера опухоли в пинеальной и супраселлярной области и преобладает клинический синдром, соответствующий большему опухолевому очагу. Так, в исследовании Cuscia V. (2010) установлено, что во всех случаях бифокальной ГКО при наличии большего очага в супраселлярной области, заболевание

манифестировало НД [36]. Однако подробного анализа офтальмологической симптоматики и ее динамики после лечения при данной локализации в отечественной и зарубежной литературе не представлено.

1.5. Лечение герминативноклеточных опухолей ЦНС

Тактику лечения ГКО ЦНС определяет гистологический вариант опухоли. Совершенствование методов лечения в онкологии, в том числе появление платино-содержащих препаратов в протоколах полихимиотерапии (ПХТ) и активное развитие лучевых методов лечения позволило разработать эффективные стратегии комплексного и комбинированного лечения ГКО [5, 53]

С 90-х годов была доказана эффективность лучевой терапии (ЛТ) в отношении ЧГ ЦНС. Первые протоколы лечения включали краниоспинальное облучение высокими дозами (30-35 Гр) и буст на опухоль – до 55 Гр. Хотя специалисты отмечали положительную динамику в виде уменьшения очагов по данным нейровизуализационных методов, они столкнулись с осложнениями после лечения. В результате высокой лучевой нагрузки на головной и спинной мозг, у больных возникали когнитивные, эндокринные и двигательные расстройства [20, 39, 54, 110,]. Для уменьшения лучевой нагрузки в протоколы лечения были включены химиопрепараты, содержащие платину (цисплатин, этопозид, ифосфамид). Наибольшую распространенность получили протоколы лечения: SIOP (Международного общества по лечению детских опухолей) и режим Хоккайдо (Hokkaido), разработанный в Японии. Оба протокола включают ПХТ и ЛТ малыми дозами.

В связи с тем, что одним из ранних и наиболее опасных проявлений опухолей среднего мозга и пинеальной области, в том числе и при ГКО, является развитие окклюзионной гидроцефалии, в качестве самостоятельного или дополнительного метода лечения проводятся шунтирующие операции на ликворной системе [7, 120].

Установлено, что хирургическое удаление ЧГ не улучшает прогноз выживаемости у пациентов. И, наряду с этим, учитывая инфильтративный характер роста опухоли, радикальное удаление может повлечь за собой развитие

ишемических расстройств в области ствола и гипоталамуса [16, 2]. Таким образом, хирургическое лечение при чистых герминомах используется для гистологической верификации (путем СТБ или открытой биопсии) [7, 10].

В настоящее время пациентам с подозрением на первичную ЧГ ЦНС показана гистологическая верификация опухоли посредством биопсии с последующим проведением комбинированного лечения. Первым этапом выступает ПХТ и осуществляется в следующем режиме: цисплатин+этопозид (цисплатин 25 мг/м² - дни 1-4; этопозид 80 мг/м - дни 1-4; курсы повторяются каждые 21 день). Второй этап лечения - ЛТ начинается с 85-го дня от 1 дня первого цикла. Объем облучения – желудочковая система, с захватом ложа опухоли, краевой захват 0,5-1 см, разовая доза облучения (РОД) – 1,8-2,0 Гр, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до суммарной дозы облучения (СОД) - 24 Гр. При наличии остаточной опухоли после ПХТ проводится Boost на ложе опухоли с краевым захватом 1-2 см до СОД 40 Гр.

Лечение с использованием комбинации ПХТ «цисплатин+этопозид» и краниального облучения СОД 24 Гр у больных с первичной ЧГ ЦНС позволило достичь 94% ответа на лечение и стойкой ремиссии и улучшить эндокринные и зрительные функции у части этих больных [3, 5, 9, 29]. Применение комбинированного лечения позволило достичь 80% пятилетнюю выживаемость пациентов, что превосходит выживаемость среди других гистологических типов опухолей данной локализации [29, 31, 63, 70].

В структуре ГКО НГГКО характеризуются большей частотой рецидивирования, нежели ЧГ [85]. По данным отечественных и зарубежных авторов, общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при НГГКО ниже, чем при ЧГ, и составляет от 60 до 70%. По данным Dufour С (2014), Fetcko К (2008), Foo AS (2014), комбинированное лечение ЧГ позволяет достичь благоприятного прогноза с 5-летней и общей выживаемостью более 90%, даже в случае метастазирования опухоли, в то время как выживаемость НГГКО составляет от 30 до 70% [43, 46, 47].

Для НГГКО ЦНС применяется комбинированное и комплексное лечение, включающее хирургическое лечение, ПХТ и ЛТ.

Существует мнение, что прогноз выживаемости при НГГКО зависит от гистологической характеристики опухоли. Так, показатели общей и безрецидивной выживаемости при зрелой тератоме выше, нежели при более злокачественных вариантах ГКО, таких, как: незрелая тератома, тератома со злокачественной трансформацией, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка. Таким образом, установление гистологического типа опухоли является наиболее важным прогностическим фактором для пациентов с НГГКО и определяет тактику лечения больных [85, 3].

Некоторые авторы рассматривают проведение первым этапом лечения хирургическое удаление опухоли, указывая на то, что хирургическое лечение способствует более благоприятным условиям для дальнейшей химио- и лучевой терапии. Исследования М. Matsutani (1976) с соавторами показывают корреляцию общей продолжительности жизни пациентов от радикальности проведенной операции. По мнению исследователей, радикальное удаление НГГКО определяет более благоприятный прогноз общей и безрецидивной выживаемости. Однако данное утверждение актуально только при локализации опухоли в пинеальной области [103].

Тактика хирургического лечения НГГКО ЦНС в настоящее время остается дискутируемой. Отечественные исследования пришли к выводу, что хирургическое удаление показано при подозрении на зрелую тератому и является основным методом лечения. В то время, как радикальность удаления иных вариантов НГГКО кроме зрелых тератом не имеет прогностического значения [1, 11]. В этих случаях целью хирургического вмешательства является не столько хирургическое удаление образования, сколько постановка точного гистологического диагноза в результате биопсии [1, 5, 7].

Прогностически отягощающими факторами для течения ГКО выявлены: наличие НГГКО, возраст старше 18 лет, женский пол, а также отсутствие лучевого лечения [53, 85, 104]. Тем не менее, исследование ученых показало, что неoadъювантная комбинированная химиотерапия и ЛТ с последующей резекцией остаточной опухоли привела к 5-летней выживаемости в 93% случаев [63, 79, 91].

1.6. Заключение по обзору литературы

Анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященных ГКО ЦНС, показал, что офтальмологическая симптоматика, наряду с общемозговой и эндокринологической, является одной из самых важных для постановки диагноза и оценки результатов лечения больных. В то же время, несмотря на достаточно подробное описание глазодвигательных и зрачковых расстройств в структуре образований пинеальной области, детального анализа глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений и их динамики после лечения у больных с ГКО пинеальной локализации не представлено. Большинство работ основано на неоднородных группах, включающих как ГКО, так и новообразования паренхимы шишковидного тела, глиомы, кисты и менингиомы пинеальной области. Нет детального описания офтальмологической симптоматики при НГГКО и ее сравнительной характеристики в зависимости от гистологического варианта опухоли.

Для ГКО супраселлярной локализации недостаточно изученной остается динамика следующих показателей: остроты зрения и поля зрения при ЧГ до и после комбинированного/комплексного лечения, характер и выраженность зрительных расстройств при НГГКО и их особенности в ходе лечения и в отдаленном периоде.

Остаются неизученными особенности офтальмологической симптоматики и их прогностической значимости при рецидивах ГКО ЦНС.

Проведение таких исследований будет способствовать своевременной диагностике ГКО супраселлярной и пинеальной области, что позволит оценить результаты лечения, улучшить его прогнозы, выявить рецидивы заболевания.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие клинические данные

Для решения поставленных задач в исследование было включено 269 пациентов с ГКО ЦНС, находившихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» в период с 2008 по 2020 г. Оценка результатов исследования осуществляли на основе нейровизуализационных, 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 клинико-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 ПХТ), после 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.

Исследование включало ретроспективную и проспективную части: ретроспективный материал составил данные 177 больных с 2008 по 2018 год, проспективный материал составил данные 92 больных с 2018 по 2020 год.

Офтальмологическое обследование проводили на следующих этапах: при поступлении больного в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»; при наличии хирургического вмешательства офтальмологический осмотр проводили в раннем послеоперационном периоде на 1-5 сутки после оперативного вмешательства, затем перед выпиской на 5-10 сутки после операции. Динамику офтальмологической симптоматики позднего послеоперационного периода оценивали спустя 1-3 месяца после хирургического вмешательства. Сроки наблюдения совпадали с проведением ПХТ, осмотр производили после окончания второго, либо четвертого курса. Последующее обследование было после окончания ЛТ спустя 3-6 месяцев после хирургического вмешательства. Далее осмотр офтальмолога в динамике проводили спустя 6 и 12 месяцев после окончания лечения, затем каждый 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. В таблице 1 представлена частота встречаемости гистологических вариантов опухоли в нашей когорте больных.

Таблица 1 – Распределение ГКО по гистологической принадлежности

Гистологические варианты	Количество наблюдений		
ЧГ	189+9*		
НГГКО	Тератома	Зрелая	20
		Незрелая	8
	Эмбриональная карцинома		6
	Опухоль желточного мешка		3
	Хориокарцинома		1
	Смешанные ГКО	Герминома с участками зрелой тератомы	9
		Герминома с участками незрелой тератомы	12
	Без гистологической верификации		12
Всего наблюдений	269		

Примечание: у 9* больных диагноз ЧГ был установлен на основе клинко-рентгенологических и лабораторных данных.

Группу с ЧГ составило 198 наблюдений, с НГГКО – 71 наблюдение. В когорту больных с ЧГ включены данные 198 больных от 8 до 38 лет, медиана возраста – 16 лет. В зависимости от локализации опухоли нами были выделены следующие подгруппы: с локализацией ЧГ в пинеальной (87 пациентов), супраселлярной области (58 пациентов) и случаи бифокального расположения (53 пациента). Рассмотрим более подробно каждую подгруппу.

В подгруппу ЧГ пинеальной области было включено 87 наблюдений в возрасте от 8 до 38 лет (медиана 18,5). Детей было 41, взрослых – 46.

Мужчины составили 84 наблюдения, женщины – 3. Распределение по полу и возрасту в подгруппе представлено на рисунке 1.

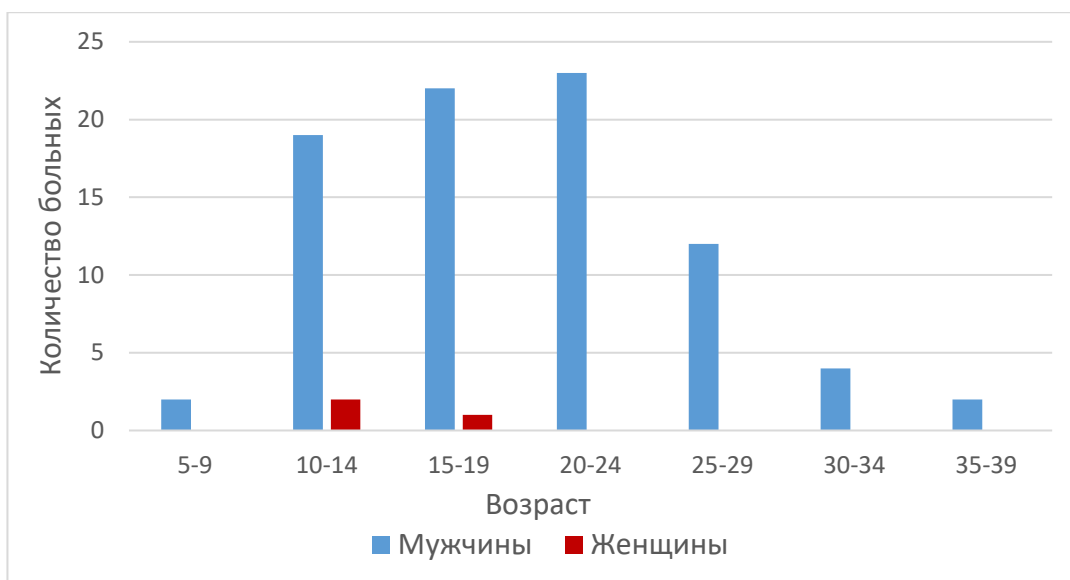


Рисунок 1 – Распределение пациентов с пинеальной ЧГ по полу и возрасту

Подгруппу ЧГ супраселлярной области составило 58 больных в возрасте от 10 до 29 лет (медиана 15 лет). Пациенты детского возраста составили 43 наблюдения и 15 – взрослого. Мужчин в подгруппе было 19, женщин – 39. Распределение по полу и возрасту представлено на рисунке 2.

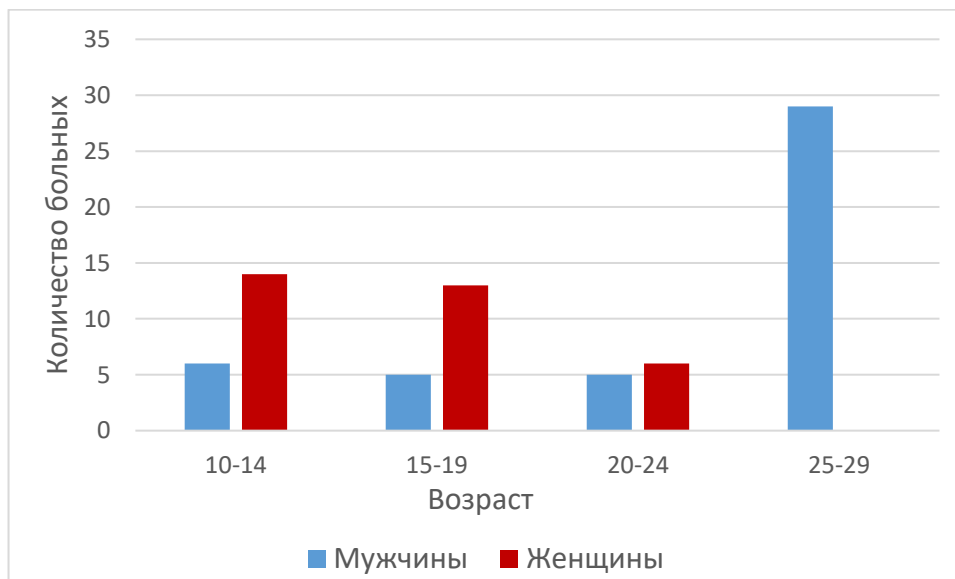


Рисунок 2 – Распределение пациентов с супраселлярной ЧГ по полу и возрасту

В подгруппе с бифокальной локализацией ЧГ было 53 пациента в возрасте от 7 до 38 лет (медиана 18). Из них детей было 25 и взрослых 28. Мужчины составили 36 наблюдений, женщины – 17. Распределение по полу и возрасту в подгруппе с бифокальной локализацией иллюстрирует рисунок 3.

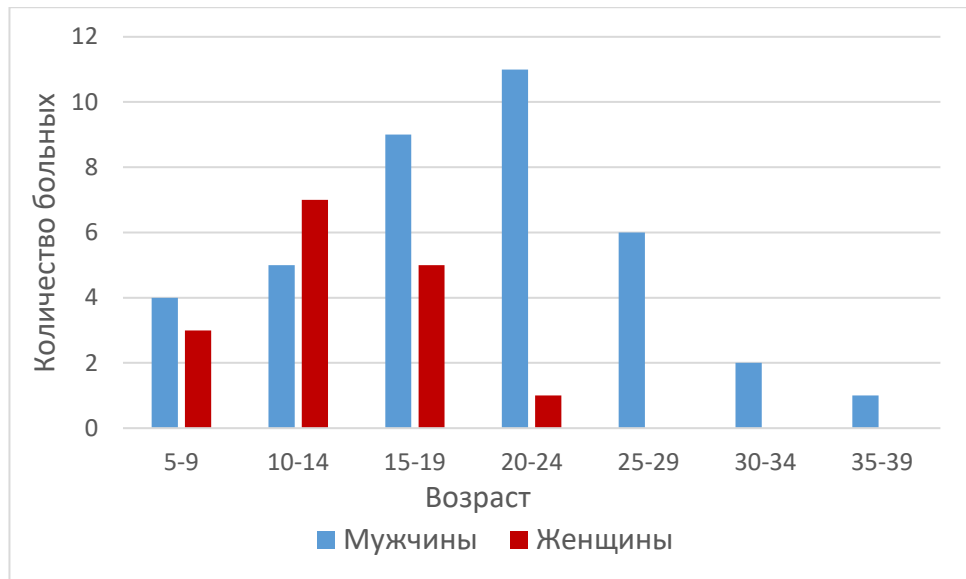


Рисунок 3 – Распределение больных с бифокальной ЧГ по полу и возрасту

Группа НГГКО составил 71 больной в возрасте от 4 до 27 (медиана 12). Детей в подгруппе было 58, взрослых 13. Среди них пациентов мужского пола было 60, женского – 11. У 56 пациентов опухоль локализовалась в пинеальной области, у 15 – в супраселлярной. Распределение по полу и возрасту в группе представлено на рисунках 4 и 5.

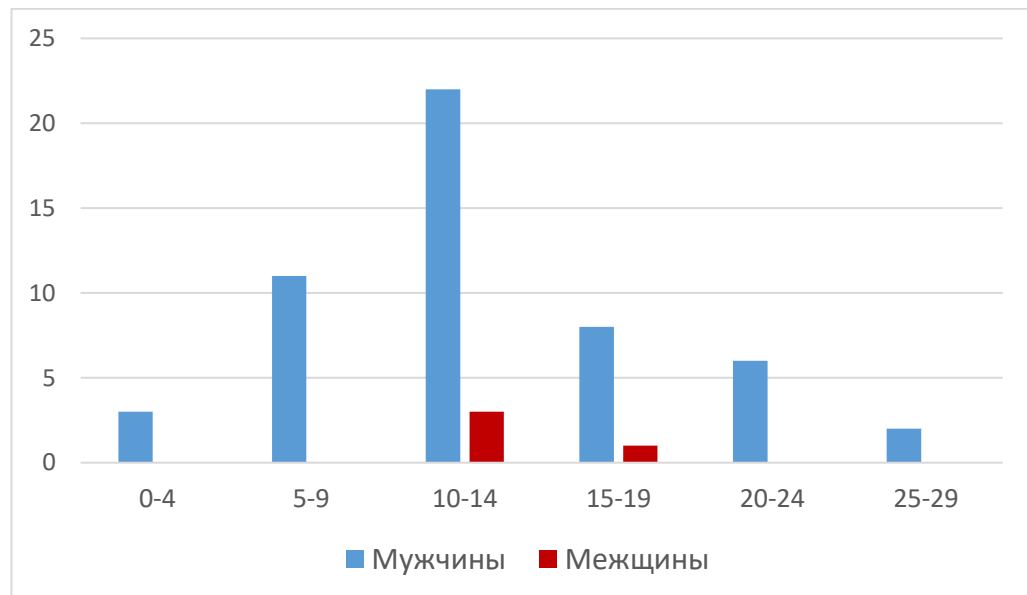


Рисунок 4 – Распределение больных с НГГКО пинеальной области по полу и возрасту

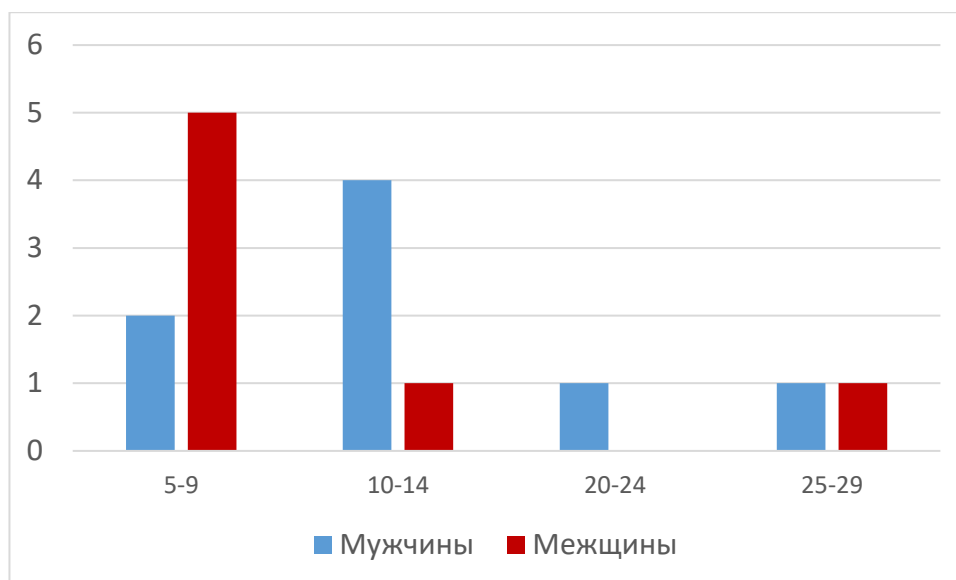


Рисунок 5 – Распределение больных с НГГКО супраселлярной области по полу и возрасту

2.2. Методы исследования

Нейровизуализационные методы исследования

Согласно протоколу лечения, разработанном в Центре нейрохирургии, всем больным была проведена МРТ всех отделов ЦНС, а именно: 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). Исследование осуществляли на следующих этапах: до лечения, после 2 и 4 цикла ПХТ. После окончания лечения проводились контрольные обследования в первый год каждые 4 месяца у пациентов с частичным регрессом (ЧР) опухоли, через 6 месяцев у пациентов с полным ответом (ПО). В последующем нейровизуализационное исследование проводили каждые 6 месяцев у больных с ЧГ и один раз в год у больных с ПО в течение следующих трех лет. При помощи МРТ оценивали результаты лечения на этапе ПХТ, после ЛТ. В отдаленном периоде после лечения метод использовали для контроля рецидива заболевания.

Помимо оценки стандартных МР-признаков, в нашем исследовании у 31 больного с локализацией ЧГ пинеальной области определяли максимальный

размер опухоли до и после лечения. Определение максимального размера образования соотносили с выраженностью глазодвигательных и зрачковых расстройств.

При наличии у больных КТ-исследования определяли наличие кальцинатов в образовании, признаки петрификации зрительных бугров.

С целью определения прогностических факторов для развития зрительных расстройств, в 30 наблюдениях с локализацией опухоли в супраселлярной области определили максимальный размер опухоли до и после лечения.

В случае бифокального расположения опухоли в оценку МР-признаков был включен подсчет максимального размера опухоли обеих локализаций. Таких больных было 14. Все данные КТ и МРТ оценивали совместно с нейрорентгенологами Центра нейрохирургии. Анализ полученных данных будет представлен в последующих главах.

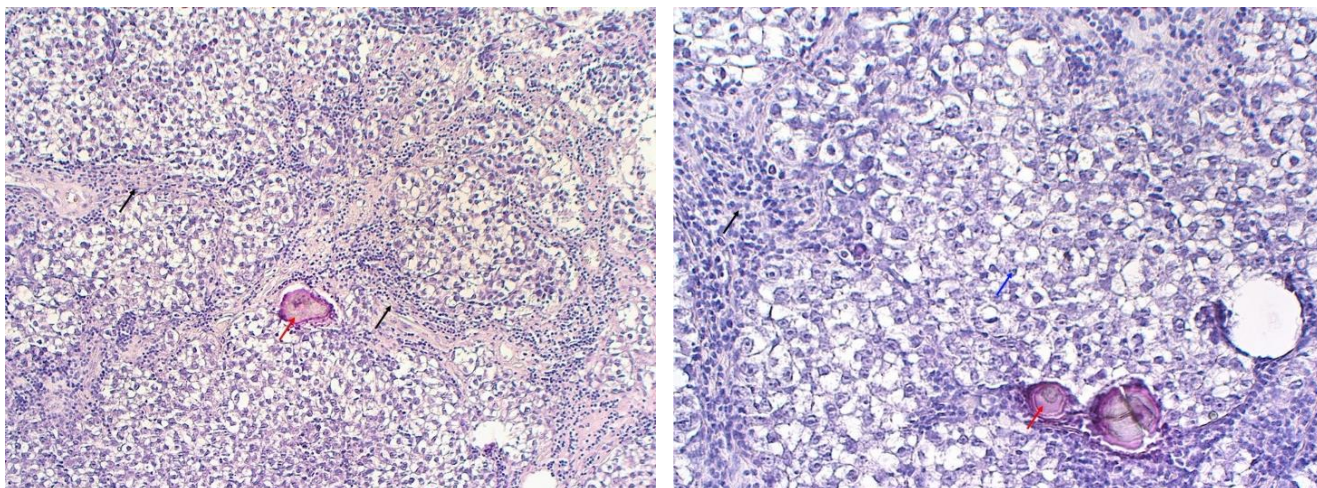
Лабораторные методы исследования

Всем больным определяли уровень онко-маркеров: АФП и б-ХГЧ в сыворотке крови до лечения, на этапе ПХТ, ЛТ. Исследования проводились в лаборатории ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко».

Патоморфология

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 (рисунок 6 а, б).

У 21 больного гистологической верификации не проведено, диагноз был установлен на основе клинико-рентгенологических данных.



а.

б.

Рисунок 6 – Гистологический препарат опухоли: а - на микрофото классическая герминома: крупные светлые опухолевые клетками дольчатого строения, дольки разделены утолщенными фиброваскулярными перегородками с лимфоидной инфильтрацией (черные стрелки), кальцинат (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; б - умеренный клеточный и ядерный полиморфизм, в клетках определяется обильная «ажурная» цитоплазма, ядра с эухроматином (синяя стрелка), фиброваскулярные перегородки инфильтрированы лимфоидными клетками (черные стрелки), кальцинат (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Офтальмологические методы исследования

Всем больным была проведена визометрия по оптотипам Сивцева-Головина, Ландольта, Орловой для дали; кинетическая мануальная периметрия с использованием периметра Ферстера: объекты диаметром 3 мм белого, красного и зеленого цветов, прямая и обратная офтальмоскопия. 32 больным осуществили статическую автоматическую периметрию с помощью Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec Inc., Germany) по программе Threshold test Central-30-2. Статическую автоматическую периметрию проводили больным до операции, в позднем послеоперационном периоде и при динамическом наблюдении. Использование метода в раннем послеоперационном периоде было затруднено в связи с общим состоянием больных. В связи со сложностью и длительностью исследования, автоматическая статическая периметрия не проводилась у детей младше 8 лет, пациентов с жалобами на общую слабость, наличием неврологических нарушений, нарушением внимания.

При помощи визометрии и периметрии определяли степень зрительных расстройств и топографию поражения ПЗП. На основе выраженности снижения остроты зрения и дефектов поля зрения выделяли степени зрительных нарушений. Остроту зрения от 0,9 до 1,0 и отсутствие дефектов поля зрения принимали за норму. Начальным зрительным нарушениям соответствовала острота зрения от 0,8 до 0,6 и начальные дефекты поля зрения в виде сужения периферических границ на белый цвет на 10-20 градусов и/или сужение границ на цвета и/или гипопсия. Умеренными зрительными нарушениями считали снижение остроты зрения от 0,5 до 0,2, дефекты поля зрения в виде сужения периферических границ на белый цвет более, чем на 20 градусов, либо выпадение одного или двух квадрантов, определение цветов на ограниченном участке в видящей половине. За выраженные зрительные расстройства принимали снижение остроты зрения от 0,1 вплоть до амавроза и/или грубые дефекты поля зрения в виде полного выпадения половины поля зрения с сужением границ в видящих половинах, либо по типу концентрического сужения.

Офтальмоскопически оценивали состояние глазного дна, в том числе – зрительного нерва: определяли наличие ЗДЗН, вторичной атрофии зрительного нерва, первичной нисходящей атрофии. На основе офтальмоскопической картины и длительности зрительных нарушений выделяли раннюю и позднюю стадию зрительных расстройств. За раннюю стадию принимали отсутствие, либо наличие начальных признаков атрофии зрительных нервов: диск зрительного нерва розовый, бледно-розовый, либо с начальным побледнением в височной половине. Поздняя стадия характеризовалась выраженным побледнением диска зрительного нерва. Помимо офтальмоскопической картины при установлении стадии зрительных расстройств учитывалась давность появления нарушений: возникновение зрительных нарушений в сроки до 1 года указывало в пользу ранней стадии, более 1 года – в пользу поздней стадии.

Характер зрительных расстройств в когорте больных был преимущественно в виде хиазмального синдрома. Учитывая степень зрительных нарушений и дефектов поля зрения выделяли начальный, негрубый и грубый хиазмальный синдром.

К начальному хиазмальному синдрому относили начальную степень зрительных нарушений со снижением остроты зрения от 0,9 до 0,6, начальными дефектами поля зрения в виде гипопсии, либо сужении периферических границ поля зрения в височных половинах на белый цвет на 10-20 градусов и сужением границ на цвета.

Негрубый хиазмальный синдром характеризовался умеренными зрительными нарушениями от 0,5 до 0,2 и битемпоральными дефектами поля зрения в виде сужения более, чем на 20 градусов периферических границ на белый цвет с выпадением границ на цвета в височных половинах, либо выпадения квадрантов.

За грубый хиазмальный синдром принимали выраженное снижение остроты зрения от 0,1 до амавроза и/или грубые дефекты поля зрения по типу полной битемпоральной гемианопсии с сужением границ в носовых половинах.

Симметричное снижение остроты зрения и дефектов поля зрения на оба глаза считали симметричным хиазмальным синдромом. За асимметричный хиазмальный синдром принимали асимметричное снижение остроты зрения с разницей между двумя глазами более, чем на 0,2 и асимметричные дефекты поля зрения. В случаях с асимметричным характером зрительных нарушений степень и стадию зрительных нарушений оценивали по худшему глазу.

Помимо стандартных методов офтальмологического исследования всем больным оценивали глазодвигательную и зрачковую функции. При наличии глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств, степень их выраженности определяли в баллах (от 0 до 6 баллов) согласно классификации, разработанной в Центре нейрохирургии (Е.И. Бутенко, 2012 г.). За 0 мы принимали отсутствие нарушений взора, за 6 – отсутствие произвольного и рефлекторного взора. Степень выраженности зрачковых нарушений также оценивали в баллах, где за 0 принимали нормальную реакцию зрачка на свет, за 1 балл – вялую реакцию, за 2 балла – отсутствие реакции.

Для оценки выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств мы выделили следующие степени: минимальную, умеренную и выраженную. К минимальной степени нарушений мы относили наличие

расстройства зрачковой реакции на свет (от вялой фотореакции до ее отсутствия), и/или ограничение вертикального взора не более 1 балла. Умеренную степень нарушений составило, помимо моторно-зрачковых нарушений, ограничение вертикального взора на 2–3 балла. Более грубые глазодвигательные расстройства мы расценивали как нарушения выраженной степени. Для статистической обработки данных разностояние глазных яблок по вертикали также оценивали в баллах, где: за 0 принимали отсутствие разностояния глаз, за 1 – умеренное разностояние, за 2 – выраженное разностояние глаз. Степени глазодвигательных и зрачковых нарушений представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Степень глазодвигательных и зрачковых расстройств при ГКО ЦНС

	Фотореакция	Вертикальный взор	Разностояние глаз по вертикали	Сумма баллов
Минимальная степень	0 – норма 1 – вялая 2 – отсутствует	0 – норма 1 – ограничение на 1 мм	0 – норма 1 – умеренное 2 – выраженное	1 – 3
Умеренная степень	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
Выраженная степень	0 – норма 1 – вялая 2 – отсутствует	4 – ограничение на 2/3 от нормы 5 – отсутствие произвольного взора 6 – отсутствие рефлекторного взора	0 – норма 1 – умеренное 2 – выраженное	10

Лечение ГКО ЦНС

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

Диагноз ЧГ пинеальной (n=87) и супраселлярной (n=58) локализаций у всех больных был подтвержден гистологически. Среди больных с бифокальной ЧГ гистологическое подтверждение было в 44 наблюдениях, у остальных больных (n=9) диагноз был подтвержден на основе клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

У больных с ЧГ пинеальной области хирургическое вмешательство произвели в следующем объеме: СТБ выполнили 18 больным, открытую биопсию – 23 больным, частичное удаление – 26 и субтотальное удаление – 20.

В когорте больных с супраселлярной ЧГ биопсию опухоли выполнили 30 больным, 28 – провели частичное, либо субтотальное удаление образования.

У больных с бифокальной ЧГ произведено частичное, либо субтотальное удаление опухоли: у 22 – удаление очага в пинеальной области, у 4 – в супраселлярной области. Восемью больным провели открытую биопсию супраселлярного очага, 3 больным – пинеального. СТБ пинеальной области выполнено 7 больным.

В отличие от группы с ЧГ, при подозрении на НГГКО предпочтительной тактикой хирургического лечения являлась максимально возможная резекция опухоли. В нашей группе больных тотальное удаление опухоли произвели у 43 пациентов, субтотальное – у 12. Частичное удаление выполнили у 3 больных. В одном случае выполнена открытая биопсия опухоли.

При наличии признаков ВЧГ проводили ликворошунтирующие операции по ее разрешению. Тридцати девяти больным с пинеальной ЧГ выполнена тривентрикулостомия, в трех случаях из них с одномоментным стентированием водопровода мозга. Вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ) провели 15 больным.

В подгруппе с супраселлярной ЧГ одному пациенту был установлен наружный вентрикулярный дренаж, четырем больным провели ВПШ, двум – люмбоперитонеальное шунтирование, тривентрикулостомию выполнили одному больному.

В подгруппе с бифокальной ЧГ 9 больным выполнили ВПШ, пяти – тривентрикулостомию.

Среди НГГКО 28 больным провели ВПШ, 12 – тривентрикулостомию, 5 больным установлен наружный вентрикулярный дренаж.

Полихимиотерапия и лучевая терапия

В когорте больных с ЧГ после верификации диагноза осуществляли ПХТ группой химиотерапии Центра нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко (зам. гл. врача по онкологии д.м.н., Кобяков Г.Л.), в отделении гематологии и химиотерапии РДКБ (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) (д.м.н., профессор Желудкова О.Г) согласно протоколам, разработанным в Центре нейрохирургии. Последующим этапом проводили лучевую терапию на базе Центра нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко (зав. отделением, д.м.н., профессор, член. корр. РАН Голанов А.В.). ПХТ при ЧГ выполняли в режиме: цисплатин, этопозид. Всего 4 цикла лечения с последующей лучевой терапией с облучением всей желудочковой системы головного мозга до СОД 24 Гр. В случаях вовлечения структур ПЗП проводили облучение всего объема головного мозга с захватом хиазмы и интраканальной части зрительных нервов до СОД 24 Гр. При наличии очагов в спинном мозге проводили кранио-спинального облучения в дозе 24 Гр при полном ответе опухоли на ПХТ и до СОД 34-36 Гр при неполном ответе на ПХТ.

Подходы к лечению НГГКО были отличны от лечения ЧГ. Среди НГГКО без хирургического лечения было 12 больных. В этих наблюдениях пациенты получили ПХТ в режиме: цисплатин, этопозид, ифосфамин с последующей локальной ЛТ до СОД 40-56 Гр. Часть больных поступала в Центр нейрохирургии после проведения первым этапом лечения ПХТ (n=15) в режиме: цисплатин, этопозид, ифосфамин, либо комбинации ПХТ и ЛТ (n=10) с локальным облучением до СОД 40-56 Гр, при наличии резидуальной опухоли после ПХТ вторым этапом выступала ее максимально возможная резекция. Остальным пациентам (n=34) проведено хирургическое удаление опухоли с последующей ПХТ и ЛТ в идентичном режиме.

В анализируемой нами когорте у 32 больных было выявлено прогрессирование заболевания: у 7 больных с супраселлярной ЧГ, 7 – бифокальной ЧГ, 5 – пинеальной ЧГ и 13 больных с НГГКО. Возраст больных составил от 6 до 38 лет (медиана - 20 лет). Пациентов мужского пола было 23, женского – 9. Подробно сведения о рецидиве заболевания представлены в последующих главах.

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2013, Statistica 13.3. В исследовании были использованы 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 $p < 0,05$).

Глава 3. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА У БОЛЬНЫХ С ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС

3.1. Офтальмологическая симптоматика больных с герминомой

3.1.1. Офтальмологическая симптоматика больных с герминомой пинеальной области

Подгруппу с ЧГ пинеальной области составило 87 больных. Основными жалобами больных были: головная боль (n=71), тошнота и/или рвота (n=35), затуманивание либо снижение зрения (n=18). Одной из наиболее часто встречающихся жалоб было двоение предметов перед глазами (n=57). Частота жалоб больных с пинеальной ЧГ представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 – Жалобы больных с ЧГ пинеальной области

При детальном анализе клинических данных были выделены следующие нарушения: глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства (n=80), признаки ВЧГ (n=77). Реже в наших наблюдениях выявлены мозжечковые (n=23), зрительные (n=15), пирамидные и экстрапиримидные расстройства (n=10). Редкими очаговыми проявлениями выступили: центральное нарушение слуха (n=5) и бульбарные расстройства (n=3). Данные об основных клинических симптомах пинеальных ЧГ приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая симптоматика ЧГ pineальной области

Симптомы	Количество больных	%
Глазодвигательные/моторно-зрачковые нарушения	80	92%
Внутричерепная гипертензия	77	89%
Мозжечковые нарушения	23	26%
Зрительные нарушения	18 + 4*	25%
Пирамидные и экстрапирамидные расстройства	10	11%
Центральное нарушение слуха	5	6%
Бульбарный синдром	3	3%
Эпилептический синдром	2	2%

Примечание: у 4* больных зрительные нарушения были обусловлены аномалиями рефракции.

Как видно из таблицы, ведущими в структуре симптоматики у больных с ЧГ pineальной области являлись офтальмологические нарушения. Офтальмологическая симптоматика в виде зрительных и/или глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств была в 92% (n=80).

Снижение зрительных функций было в 22 наблюдениях (25%) (см. таблицу 3, 4). Наличие зрительных нарушений в подавляющем большинстве случаев (n=18,82%) было связано с развитием ЗДЗН и вторичной постзастойной атрофии зрительных нервов. Снижение остроты зрения в исходе ЗДЗН колебалось от 0,8 до амавроза и сопровождалось наличием дефектов поля зрения в виде: расширения слепых пятен (n=4), дефектов в носовой половине (n=2), сужения по концентрическому типу (n=5).

Среди больных со снижением зрения только в 4 наблюдениях зрительные нарушения были обусловлены факторами, не связанными с основным заболеванием, и вызваны аномалиями рефракции.

Таблица 4 – Острота зрения у больных с первичной герминомой пинеальной области

Острота зрения лучше видящего глаза	Острота зрения хуже видящего глаза						
	0,9 – 1,0	0,6 – 0,8	0,2 – 0,5	0,05 – 0,1	Светоощущение – 0,04	0 (ноль)	Всего
0,9 – 1,0	65	6	2	1			
0,6 – 0,8		6	1				
0,2 – 0,5			2	1		1	
0,05 – 0,1				1			
Светоощущение – 0,04					1		
0 (ноль)							
Всего	65	12	5	3	1	1	87

Примечание: у 4 больных зрительные нарушения были обусловлены аномалиями рефракции.

Офтальмоскопическая картина ЗДЗН или вторичной постзастойной атрофии зрительных нервов была проявлением гипертензионно-окклюзионного синдрома и была в 47 (54%) наблюдениях. Среди этих больных у 23 ЗДЗН были выраженными, из них в одном наблюдении отмечали одностороннее развитие ЗДЗН: выраженный ЗДЗН на правом глазу и нормальное глазное дно на левом. Среди больных с выраженными ЗДЗН у большинства (n=18) имело место снижение остроты зрения. У 13 больных ЗДЗН были умеренно выраженными и у 7 - начальными на оба глаза. На момент исследования картина вторичной атрофии зрительных нервов была у 4 больных и у всех из них сопровождалась снижением зрительных функций. У одного больного степень выраженности зрительных нарушений была начальной: острота зрения на правый глаз составляла 0,6, на левый - 0,7 с дефектами поля зрения в виде сужения в носовых половинах. В одном случае снижение зрительных функций было асимметричным с сохранной остротой зрения на правый глаз до 1,0 и нормальным

полем зрения, на левый - до 0,08 с концентрическим сужением поля зрения (рисунок 8).

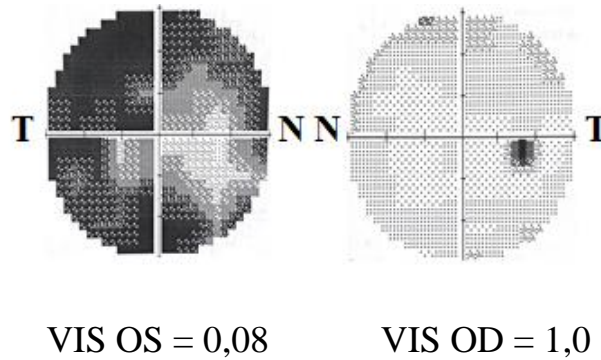


Рисунок 8 – Концентрическое сужение поля зрения левого глаза. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

У двух больных были низкие зрительные функции на оба глаза: в одном наблюдении счет пальцев у лица на оба глаза, в другом - на правый глаз выявлен амавроз, острота зрения левого глаза достигала 0,2, поле зрения левого глаза было изменено по концентрическому типу (таблица 4). Характеристика офтальмоскопической картины в подгруппе, включая частоту и выраженность ЗДЗН в зависимости от степени представлена на рисунке 9.

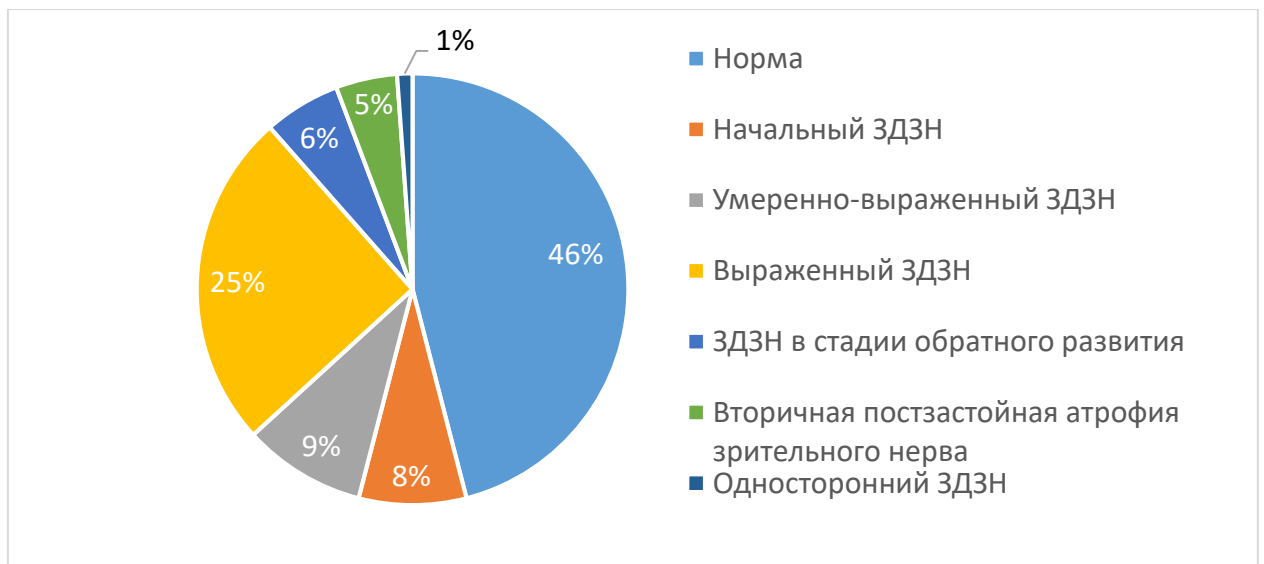


Рисунок 9 – Офтальмоскопическая картина у больных с ЧГ pineальной области

Помимо ЗДЗН, у 10 (11%) пациентов признаком ВЧГ выступила двусторонняя недостаточность VI пары черепно-мозговых нервов (ЧМН).

Наряду с гипертензионно-окклюзионным синдромом, в этой подгруппе больных главенствующей являлась среднелобная симптоматика в виде глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств (n=80, 92%). Ограничение вертикального взора свидетельствовало о поражении задней спайки мозга; нарушение прямой и содружественной фотореакции - являлось признаком поражения претектальной зоны; разностояние глазных яблок по вертикали указывало на вовлечение в патологический процесс медиального продольного пучка. Согласно градации расстройств (см. главу 2), в 23 (27%) наблюдениях выявлена минимальная степень нарушений, в 28 (32%) – умеренная, в 29 – выраженная (33%).

Только у 7 (8%) пациентов глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения отсутствовали. Распределение больных в зависимости от выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений иллюстрирует рисунок 10.

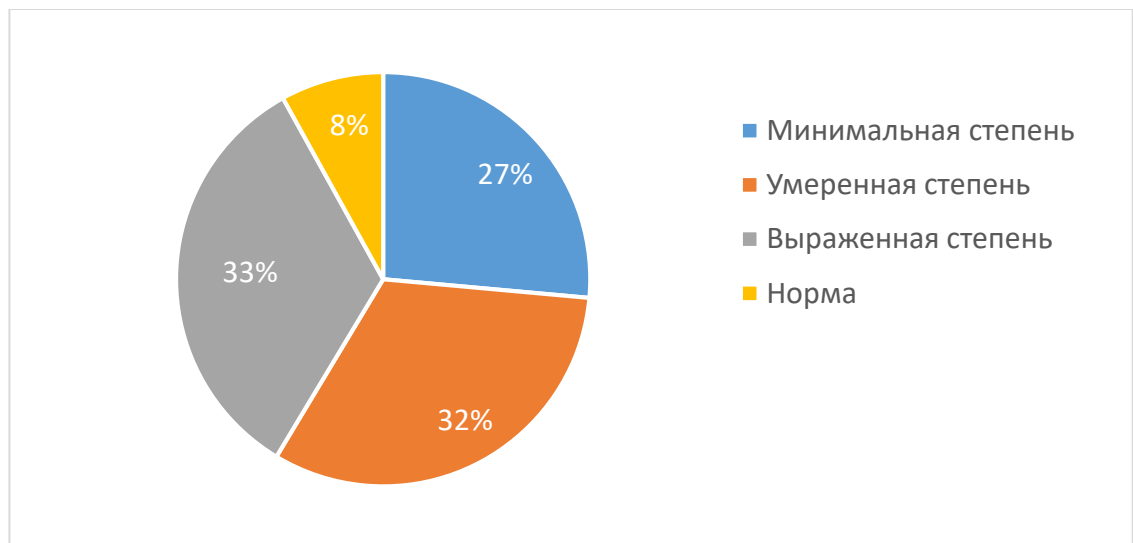
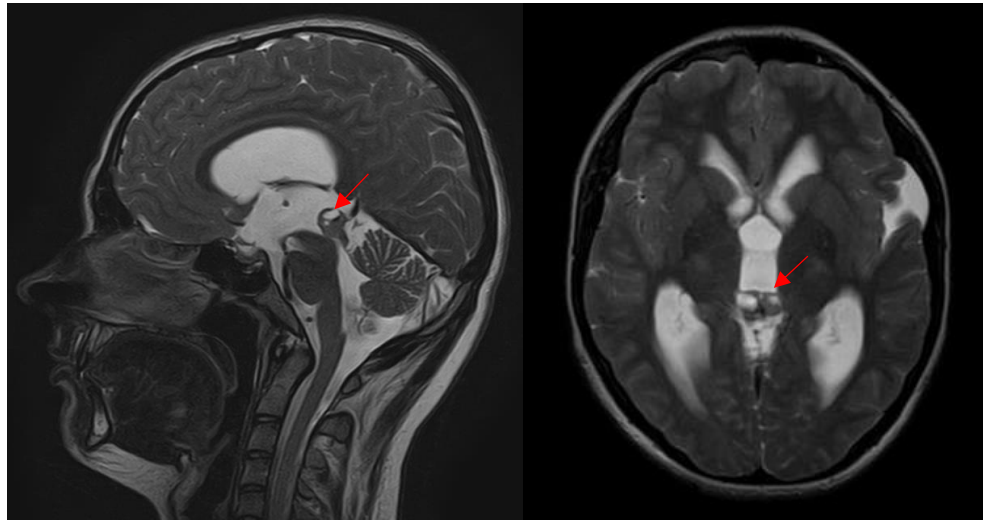


Рисунок 10 – Степень выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств у больных с ЧГ пинеальной области

Наблюдение 1. Б-ой Г-н, 18 лет, и/б 5169/19. Диагноз при поступлении: Опухоль задних отделов 3-го желудочка, окклюзионная гидроцефалия.

Пациент поступил с жалобами на периодические головные боли, двоение в глазах в течение месяца, эпизоды тошноты и рвоты, не приносящей облегчения. МРТ-исследование головного мозга выявило образование пинеальной области,

окклюзионную гидроцефалию (рисунок 11). Уровень онко-маркеров АФП и ХЧГ в пределах нормы.



а.

б.

Рисунок 11 – Наблюдение 1. Б-ой Г-н, 18 лет, и/б 5169/19. МРТ головного мозга с контрастным усилением. На серии МР-снимков, выполненных в режиме T2 в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях в пинеальной области визуализируется объемное образование, имеющее изоинтенсивный МР-сигнал, максимальный размер которого составляет 18,4 мм (указано стрелками). В центральной части образования отмечается наличие кистозного компонента. Боковые желудочки умеренно расширены, с наличием перивентрикулярного отека

При обследовании в Центре нейрохирургии: острота зрения с коррекцией и поле зрения в норме. Определяется небольшое разностояние глаз по вертикали. Зрачки равны, шире средних. Реакция зрачков на свет прямая и содружественная отсутствует. Конвергенция в норме, реакция зрачков на конвергенцию - живая. Произвольный взор вверх отсутствует, рефлексорный взор вверх вызывается. Взор вниз и в стороны в полном объеме. Степень глазодвигательных нарушений соответствует 5 баллам (рисунок 12).



Рисунок 12 – Наблюдение 1. Б-ой Г-н, 18 лет, и/б 5169/19. Глазодвигательные функции до операции

Офтальмоскопия: OU - диск зрительного нерва гиперемирован, отечен, проминирует в стекловидное тело, границы ступеваны, гемо- и плазморрагии в ткани диска и по ходу сосудистых пучков вблизи диска, вены полнокровны, извиты - выраженные застойные диски зрительных нервов (рисунок 13).



Рисунок 13 – Наблюдение 1. Б-ой Г-н, 18 лет, и/б 5169/19. Фотография глазного дна: застойные диски зрительных нервов

Произведена операция: микрохирургическое удаление субхороидальным доступом опухоли пинеальной области с применением нейрофизиологического мониторинга; микрохирургическая вентрикулостомия: фенестрация дна 3-го желудочка. Интраоперационно обнаружена опухоль серовато-розового цвета, гетерогенного строения, скудного кровоснабжения, в толще которой располагались довольно крупные петрификаты. Опухоль тампонировала вход в водопровод мозга. Из задних отделов 3-го желудочка образование распространялось в четверохолмную цистерну, грубо инфильтрировало четверохолмную пластинку, зрительные бугры, широко прилегала к крыше третьего желудочка. После удаления опухоли вскрылся водопровод мозга. В процессе удаления латеральных участков опухоли пересечены небольшие ветви задней медиальной ворсинчатой артерии. Опухоль была удалена субтотально. С целью профилактики окклюзии водопровода в его просвет установили стент. Биопсия № 19.3031/1: герминома.

При осмотре в первые сутки после операции среднемозговая симптоматика усугубилась в виде: выраженной ретракции век, нарастания разностояния глазных яблок, отсутствия взора вверх (6 баллов). Появился спонтанный конвергирующий нистагм при взоре прямо и при попытке взора вверх. Конвергенция глазных яблок ослаблена, зрачковая реакция на конвергенцию сохранена. Зрачки шире средних, реакция зрачков на свет отсутствует. Взор вниз достаточный, сохраняется разностояние глаз. Взор в стороны в норме (рисунок 14).



Рисунок 14 – Наблюдение 1. Б-ой Г-н, 18 лет, и/б 5169/19. Глазодвигательные функции в первые сутки после операции

При осмотре на 6-е сутки после операции отмечен регресс глазодвигательных нарушений до дооперационного уровня. Динамики моторно-зрачковой функции не было. На глазном дне – частичный регресс застойных дисков зрительных нервов.

При осмотре через 1 месяц после окончания комплексного лечения (операции, 4-х курсов ПХТ, курса ЛТ) сохранялись выраженные глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения на дооперационном уровне. Отмечен полный регресс застойных дисков зрительных нервов.

Наблюдение демонстрирует сочетание признаков ВЧГ и среднеточковой симптоматики в виде глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений. Удаление опухоли привело к усугублению глазодвигательных расстройств. Однако в раннем послеоперационном периоде имела место положительная динамика: глазодвигательные расстройства по выраженности вернулись к дооперационному уровню. В позднем послеоперационном периоде глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения сохранялись на дооперационном уровне. Это свидетельствует в пользу того, что усугубление глазодвигательных нарушений было обусловлено не

столько повреждением структур среднего мозга, сколько нарушением кровообращения. Признаки ВЧГ на глазном дне регрессировали.

Мы поставили перед собою задачу соотнести данные о выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений в зависимости от максимального размера опухоли и наличия ВЧГ. В соответствии с задачей в подгруппе с пинеальными ЧГ на основе МР-исследования у 32 больных был определен максимальный размер опухоли в миллиметрах. При оценке корреляции степени нарушений от размера опухоли, нам не удалось выявить значимых статистических различий ($p = 0,481$) (используемые методы: дисперсионный анализ). У больных с размером опухоли до 10 мм были как минимальные ($n=3$), так и выраженные ($n=2$) глазодвигательны и моторно-зрачковые расстройства. В то время, как при размерах опухоли от 20 до 30 мм преобладали умеренные расстройства ($n=6$), у части больных ($n=4$) глазодвигательная и моторно-зрачковая функции были в норме (рисунок 15).

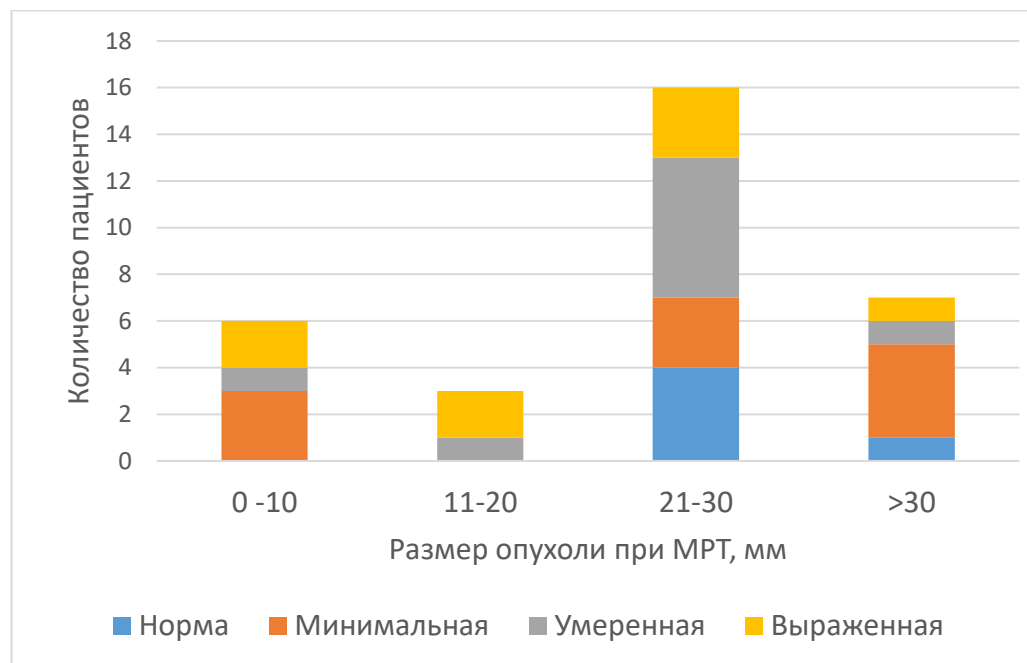
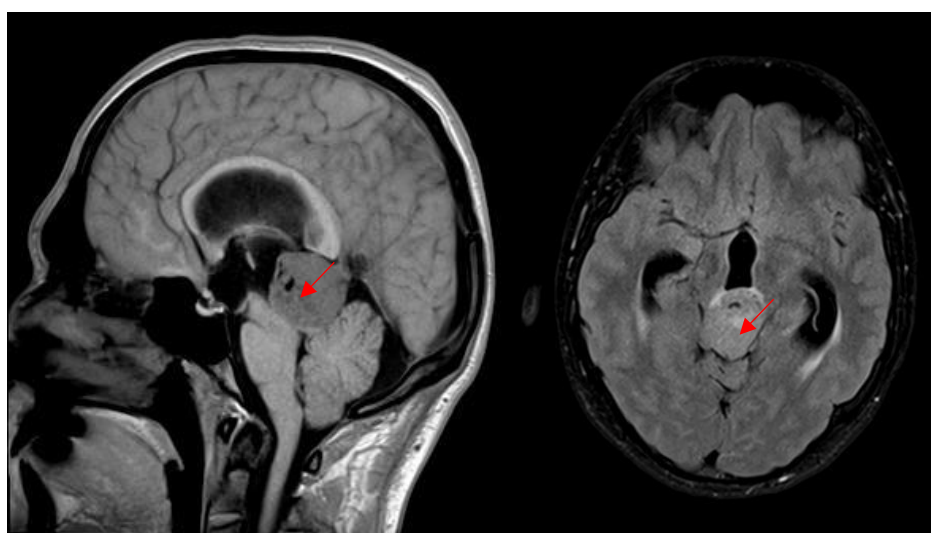


Рисунок 15 – Степень выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с ЧГ пинеальной области в зависимости от размера опухоли по данным МРТ

Среди больных с размером опухоли более 30 мм отмечались расстройства движений глаз и фотореакции различной степени выраженности, однако преобладали минимальные нарушения (n=4) (рисунок 16, 17).



Рисунок 16 – Глазодвигательные и моторно-зрачковые функции у пациента с чистой герминомой до лечения. Минимальное ограничение взора вверх (1 балл), отсутствие фотореакции



а.

б.

Рисунок 17 – МРТ головного мозга в режиме T1 (а) и T2 Flair (б) в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях. В pineальной области визуализируется гетерогенное образование размерами 32x31x25 мм (указано стрелками) с кистозным компонентом

Достоверной корреляции между выраженностью глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений при ЧГ пинеальной области от окклюзионной гидроцефалии по данным МРТ также выявлено не было ($p = 0,181$) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни).

По нашему мнению, полученные результаты могут указывать на то, выраженность глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений в большей степени зависит от инфильтративного характера роста опухоли, нежели от ее компрессионного воздействия на структуры среднего мозга.

Таким образом, офтальмологические клинические проявления пациентов в подгруппе с ЧГ пинеальной области характеризовались глазодвигательными и моторно-зрачковыми нарушениями, которые превалировали, а также ЗДЗН различной степени выраженности. Зрительные расстройства были обусловлены вторичной нисходящей постзастойной атрофией зрительных нервов.

3.1.2. Офтальмологическая симптоматика у больных с герминомой супраселлярной области

Клиническая картина супраселлярной ЧГ в основном характеризовалась манифестацией симптомов гипофизарно-гипоталамической недостаточности: НД ($n=58$, 100%), вторичный пангипопитуитаризм ($n=56$, 97%), реже отмечали ожирение ($n=7$, 12%), кахексию ($n=4$, 7%), аменорею ($n=3$, 5%). Зрительные нарушения в подгруппе развивались позже и выявлены у 39 больных (67%). У 19 (33%) больных зрительные функции были в норме. Остроту зрения у больных в подгруппе иллюстрирует таблица 5.

Таблица 5 – Острота зрения у больных с первичной герминомой супраселлярной области

Острота зрения лучше видящего глаза	Острота зрения хуже видящего глаза						
	0,9 – 1,0	0,6 – 0,8	0,2 – 0,5	0,05 – 0,1	Светоощущение – 0,04	0 (ноль)	Всего
0,9 – 1,0	20	1	3		1		
0,6 – 0,8		4	1	2	1	1	
0,2 – 0,5			5	5	4	1	
0,05 – 0,1				2	3	1	
Светоощущение – 0,04						2	
0 (ноль)						1	
Всего	20	5	9	9	9	6	58

Как видно из таблицы, высокая острота зрения была у 19 (33%) больных. В одном случае нормальная острота зрения на один глаз сочеталась со снижением остроты зрения до 0,6 на другой глаз. Сочетание высокой остроты зрения на один глаз и умеренное ухудшение на другой глаз до 0,2 было в 3 наблюдениях. У одного больного наблюдали светоощущение на один глаз, в то время, как на другом глазу острота зрения сохранялась до 1,0.

У остальных больных было снижение остроты зрения на оба глаза. В 11 наблюдениях острота зрения снижалась симметрично: у 4 больных острота зрения колебалась от 0,8 до 0,6 на оба глаза, в 5 случаях – до 0,5 до 0,2, в 2 наблюдениях – от 0,1 до 0,05.

Негрубое снижение зрения от 0,6 до 0,8 сочеталось с более выраженным ухудшением остроты зрения на другом глазу в 5 наблюдениях.

Острота зрения лучшего глаза до 0,5 сочеталась с выраженным снижением зрения на другой глаз от 0,05 до амавроза у 10 больных.

У 4 больных острота зрения лучшего глаза составила 0,1, в то время, как на другом глазу в трех наблюдениях острота зрения была снижена до 0,04, в одном наблюдении – до амавроза.

В двух наблюдениях практическая слепота на один глаз сочеталась с амаврозом на другом глазу. У одного больного был двусторонний амавроз.

Зрительные нарушения имели место у 39 (67%) больных. У подавляющего большинства больных (n=38) причиной зрительных нарушений выступало воздействие опухоли на структуры ПЗП. У всех больных со снижением остроты зрения имели место изменения поля зрения. Характер дефектов поля зрения был преимущественно по битемпоральному типу (n=28), что свидетельствовало о воздействии на хиазму. У 3 больных поле зрения было изменено по типу гомонимной неконгруэнтной гемианопсии – признак поражения зрительного тракта. У 8 больных характер зрительных нарушений достоверно определить не представлялось возможным в связи с практической слепотой, либо амаврозом на один глаз.

Офтальмоскопия показала нормальное глазное дно у 18 больных; у 36 – признаки атрофии зрительного нерва, из них у 13 выявлено начальное побледнение дисков зрительных нервов, у 23 – выраженное. У 4 больных на момент осмотра имела место офтальмоскопическая картина ЗДЗН.

На основе полученных данных визометрии, периметрии и офтальмоскопии устанавливали характер, степень и стадию зрительных нарушений. Характер зрительных нарушений был представлен преимущественно в виде хиазмального синдрома (n=27): симметричного (n=16) и асимметричного (n=11). Симметричный хиазмальный синдром выражался симметричным снижением остроты зрения обоих глаз, симметричными битемпоральными дефектами поля зрения. При асимметричном хиазмальном синдроме выявляли асимметричное снижение остроты зрения и асимметричные дефекты поля зрения. Тяжесть зрительных нарушений колебалась от начальной до выраженной степени. Выделяли раннюю и позднюю стадию нарушений.

Среди больных с симметричным хиазмальным синдромом начальная стадия зрительных нарушений была у 6 больных и характеризовалась симметричным снижением остроты зрения на оба глаза в пределах от 0,6 до 0,9 и симметричными начальными дефектами в височных половинах поля зрения (рисунок 18). Офтальмоскопически определяли начальные признаки частичной атрофии зрительных нервов, соответствовали ранней стадии нарушений.

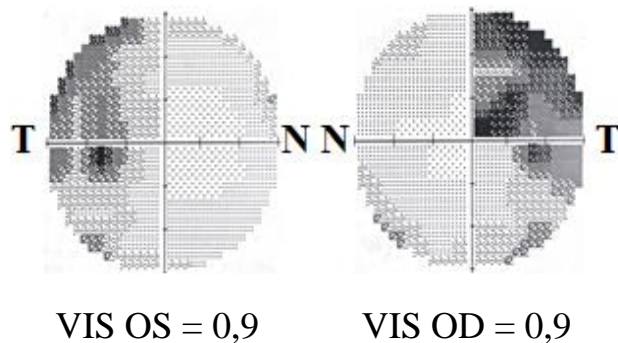


Рисунок 18 – Начальный симметричный хиазмальный синдром. Начальная стадия зрительных нарушений (статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2)

У 5 больных была умеренная стадия зрительных нарушений. Это проявилось себя негрубым симметричным хиазмальным синдромом со снижением остроты зрения в пределах от 0,2 до 0,5 на оба глаза и наличием дефектов поля зрения в виде неполной, либо полной битемпоральной гемианопсии (рисунок 19). На глазном дне имели место признаки частичной атрофии зрительных нервов. У 2 из них больных стадия нарушений была ранней, у 3 - поздней.

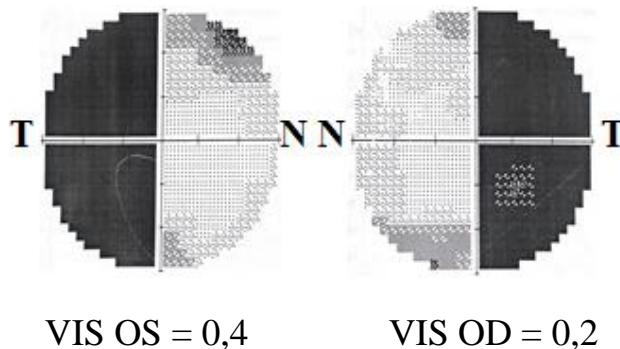


Рисунок 19 – Умеренные зрительные нарушения, негрубый симметричный хиазмальный синдром. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

В 5 наблюдениях выявили выраженные зрительные расстройства: грубый симметричный хиазмальный синдром со снижением остроты зрения обоих глаз от 0,1 до 0,05, появлением помимо битемпоральных дефектов сужения поля зрения в носовых половинах (рисунок 20). Офтальмоскопия показала в двух наблюдениях начальное побледнение дисков зрительных нервов, соответственно ранней стадии зрительных нарушений, в трех – выраженное побледнение, что указывало на позднюю стадию.

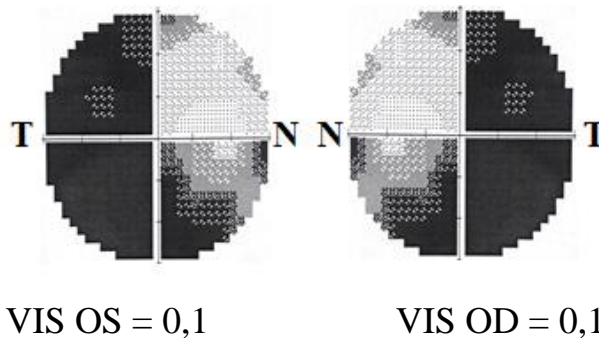


Рисунок 20 – Грубый симметричный хиазмальный синдром. Выраженные зрительные нарушения (статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2)

Асимметричный хиазмальный синдром свидетельствовал о воздействии на хиазму и зрительные нервы, но преимущественно на один из них. Выраженность зрительных нарушений у больных с асимметричным хиазмальным синдромом оценивали по худшему глазу. Имели место умеренные и выраженные зрительные нарушения.

Умеренные зрительные расстройства были у 1 больного. Острота зрения лучшего глаза составляла 0,9, худшего – 0,2. В поле зрения – сужение височных границ поля зрения на обоих глазах в сочетании с относительной центральной скотомой на худшем глазу. На глазном дне определяли побледнение дисков зрительных нервов. Стадия нарушения была поздней.

У остальных 10 пациентов зрительные нарушения были выраженными. В 6 наблюдениях расстройства характеризовались снижением остроты зрения на худший глаз до 0,05 и сохранной остротой зрения от 0,5 до 0,9 на лучший глаз. У 4 больных с выраженными зрительными расстройствами острота зрения лучшего глаза достигала 0,3, худшего – 0,03. Периметрия показывала сужение, либо

выпадение в височной половине поля зрения лучше видящего глаза в сочетании с грубым дефектом по концентрическому типу хуже видящего глаза с большим выпадением в височных половинах (рисунок 21). У 2 из них стадия нарушения была ранней, у 8 – поздней.

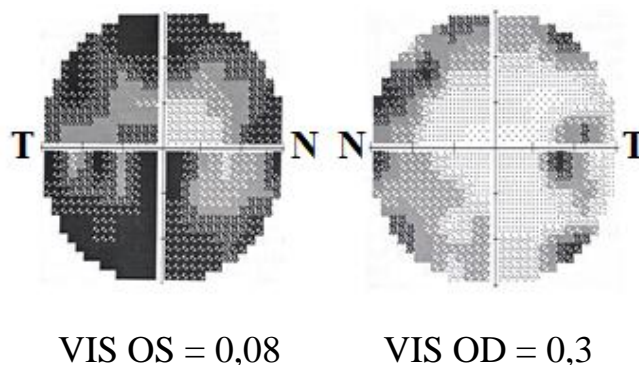


Рисунок 21 – Грубый асимметричный хиазмальный синдром. Выраженные зрительные нарушения (статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2)

У 8 больных в связи с низкими зрительными функциями, либо слепоты на один глаз, судить о характере зрительных расстройств не представлялось возможным. Из них у 3 имела место практическая слепота на один глаз при сохранной остроте зрения в пределах от 0,02 до 0,2 на другой. У 5 пациентов был амавроз на один глаз при сохранной остроте зрения другого глаза в пределах от 0,1 до 0,6. При периметрии у всех из них на лучшем глазу было выпадение височной половины поля зрения. Офтальмоскопическая картина соответствовала поздней стадии зрительных расстройств.

В результате воздействия опухоли на зрительные тракты, у 3 больных выявили дефекты поля зрения по типу гомонимной неконгруэнтной гемианопсии. У двух из них снижение остроты зрения варьировало от 0,3 до 0,5 на оба глаза, что соответствовало умеренной степени зрительных расстройств. Офтальмоскопических признаков начальной атрофии зрительных нервов не было. У одного пациента при поражении левого зрительного тракта, хиазмы и левого зрительного нерва, степень нарушений была выраженной: острота зрения составляла 0,5 на правый глаз и 0,05 на левый с дефектами поля зрения по гомонимному типу и центральной абсолютной скотомой на стороне поражения зрительного нерва

(рисунок 22). Исследование глазного дна показало начальное побледнение дисков зрительных нервов.

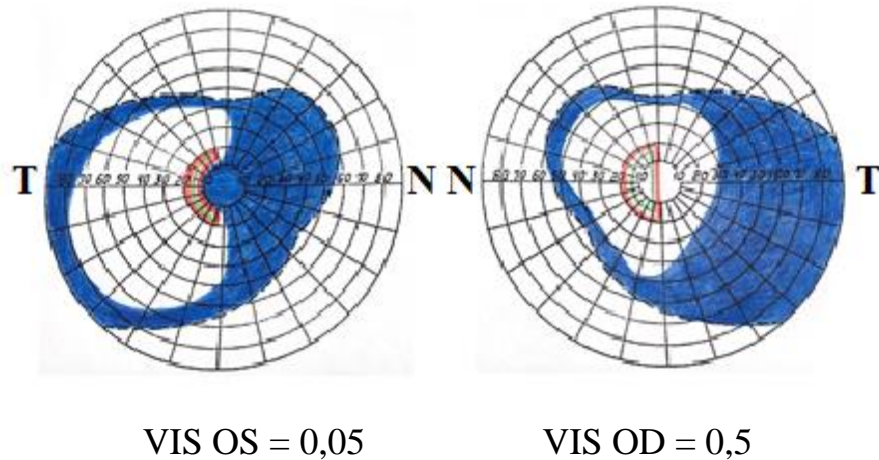


Рисунок 22 – Правосторонняя гомонимная гемианопсия с нарушением центрального зрения на левый глаз. Выраженные зрительные нарушения. Кинетическая периметрия

Офтальмоскопическая картина ЗДЗН была у 4 больных, что составило 7%. Зрительные функции у трех из них были в норме. В одном наблюдении имело место снижение остроты зрения до 0,2 на правый глаз и до 0,9 на левый, определяли дефекты поля зрения по концентрическому типу. Снижение зрительных функций у больного было результатом развития выраженных ЗДЗН.

Нами произведен анализ взаимосвязи степени зрительных нарушений и максимального размера опухоли, определенном по данным МР-исследования. Для осуществления данной цели у 30 больных на основе МРТ был определен максимальный размер образования. Корреляционный анализ между максимальным размером образования и степенью зрительных расстройств показал, что у больных с большим размером образования степень зрительных нарушений более выраженная ($p < 0,05$). Среди больных с максимальным размером образования более 30 мм преобладали зрительные расстройства выраженной степени (рисунок 23).

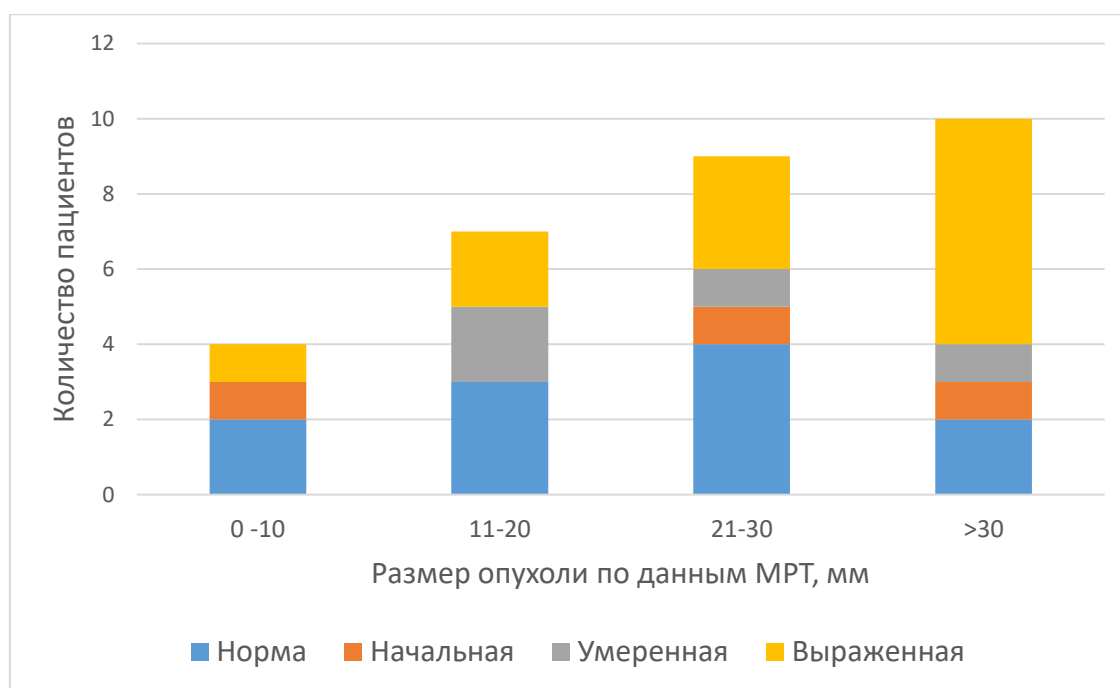


Рисунок 23 – степень выраженности зрительных нарушений у больных с ЧГ супраселлярной области в зависимости от размера опухоли по данным МРТ

Таким образом, в когорте больных с ЧГ супраселлярной области в офтальмологической симптоматике явно преобладали зрительные нарушения, которые были различной степени выраженности от начального хиазмального синдрома до практической слепоты.

Сравнительный анализ показал, что среди больных с асимметричным хиазмальным синдромом выявлены более грубые зрительные расстройства, нежели среди больных с симметричным хиазмальным синдромом ($p < 0,05$). У больных с симметричным хиазмальным синдромом преобладали начальные и умеренные зрительные нарушения ($p < 0,05$).

3.1.3. Офтальмологическая симптоматика у больных с бифокальной герминомой

Подгруппу с бифокальной герминомой составили 53 пациента. Заболевание манифестировало в 27 случаях явлениями НД, в 19 – общемозговой симптоматикой, в 5 случаях – с диплопией, в двух – снижением зрения. При клиническом и инструментальном обследовании больных НД выявили в 50 наблюдениях, признаки ВЧГ – у 33.

Офтальмологическая симптоматика характеризовалась комбинацией зрительных и/или глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений и наблюдалась у 45 (85%) больных: у 18 (34%) больных выявили глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения при нормальных зрительных функциях, у 11 (21%) – только зрительные нарушения, у 16 (30%) больных были как глазодвигательные и моторно-зрачковые, так и зрительные расстройства. В 8 (15%) наблюдениях офтальмологической симптоматики не было.

Причиной развития зрительных расстройств в подгруппе являлось воздействие опухоли на структуры ПЗП. Острота зрения в подгруппе представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Острота зрения у больных с первичной бифокальной герминомой

Острота зрения лучше видящего глаза	Острота зрения хуже видящего глаза						
	0,9 –1,0	0,6 – 0,8	0,2 – 0,5	0,05– 0,1	Светоощу- щение – 0,04	0 (ноль)	Всего
0,9 – 1,0	30	1	3	1		2	
0,6 – 0,8		2					
0,2 – 0,5			2	4	1	1	
0,05 – 0,1				3	1		
Светоощущение – 0,04							
0 (ноль)						2	
Всего	30	3	5	8	2	5	53

Примечание: * больных зрительные нарушения были обусловлены аномалиями рефракции.

Как видно из таблицы 8, более, чем у половины больных (n=30) острота зрения была высокой. Среди больных с наличием зрительных нарушений преобладали выраженные зрительные расстройства (n=15, 28%). Характер зрительных нарушений был преимущественно в виде хиазмального синдрома (n=20): в 13

наблюдениях симметричного, в 7 - асимметричного. У 2 пациентов снижение остроты зрения до 0,4 и до 0,7 было опосредовано аномалиями рефракции.

В 18 (34%) случаях офтальмоскопическая картина характеризовалась признаками первичной атрофии зрительных нервов. Офтальмоскопическая картина ЗДЗН или вторичной атрофии зрительных нервов была в 12 (23%) наблюдениях. У 23 (43%) больных изменений при исследовании глазного дна выявлено не было.

У 11 (21%) больных единственным офтальмологическим проявлением были зрительные нарушения, вызванные воздействием опухоли на структуры ПЗП. У 2 больных зрительные нарушения были начальными и проявлялись начальными дефектами поля зрения по битемпоральному типу в виде сужения височных границ на цвета и гипопсии в височных половинах при сохранной остроте зрения. Офтальмоскопически определяли начальные признаки частичной атрофии зрительных нервов.

У 1 больного с умеренными зрительными нарушениями острота зрения правого глаза составила 0,5, левого – 0,9. Периметрия выявила битемпоральные дефекты поля зрения в виде выпадения височной половины одного глаза и сужения границ в височной половине другого. На глазном дне была картина частичной атрофии зрительных нервов.

Выраженные нарушения зрительных функций были у 8 пациентов. У 4 из них острота зрения лучше видящего глаза составляла от 0,1 до 0,5, острота зрения хуже видящего глаза были снижена от 0,1 до 0,05. При периметрии определяли грубые дефекты поля зрения по битемпоральному типу с центральными относительными или абсолютными скотомами на худшем глазу. У 4 больных был амавроз: в одном случае двусторонний, у трех больных - односторонний с сохранными зрительными функциями второго глаза от 0,4 до 1,0. Офтальмоскопия показала признаки выраженной атрофии зрительных нервов.

Среднемозговая симптоматика в виде глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений имела место у 34 (64%) больных. У 18 (34%) больных были только глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства: у 8 (45%) –

минимальной, 6 (33%) – умеренной и у 4 (22%) - выраженной степени. Минимальная степень характеризовалась преимущественно признаками поражения претектальной зоны в виде снижения, либо отсутствия фотореакции. При умеренной стадии определяли как нарушение фотореакции, так и умеренное ограничение взора вверх. Выраженная степень нарушений характеризовалась отсутствием фотореакции и грубым ограничением вертикального взора, либо полным его отсутствием.

Сочетание глазодвигательных, моторно-зрачковых и зрительных нарушений было в 16 (30%) наблюдениях. Из них в трех случаях выраженные глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения сочетались с начальными зрительными расстройствами, в двух – с выраженными зрительными расстройствами, среди которых у одного больного был амавроз на оба глаза.

Умеренные глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства в одном случае сочетались с умеренными зрительными нарушениями, в двух – с выраженными.

Минимальные глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения и начальные зрительные нарушения были в двух случаях, в трех наблюдениях было сочетание с умеренными зрительными расстройствами и в двух – с выраженными. В одном случае отмечали развитие практической слепоты на один глаз при сохранной остроте зрения на другом глазу до 0,4 и выпадением височной половины поля зрения. Таким образом, сочетание симптоматики было в различных вариантах.

Наблюдение 2. Б-ой М-в, 14 лет, и/б 27193/18-1.

Диагноз при поступлении: Опухоль хиазмально-селлярной и пинеальной области. Пациент поступил с жалобами на жажду, полиурию до 7 литров в сутки. Спустя месяц после появления этих симптомов отметил ухудшение зрения, появилась утомляемость. Выполнено МР-исследование головного мозга, выявившее объемное образование в супраселлярной и пинеальной области (рисунок 24). Уровень онко-маркеров АФП и б-ХЧГ плазмы крови в пределах нормы.

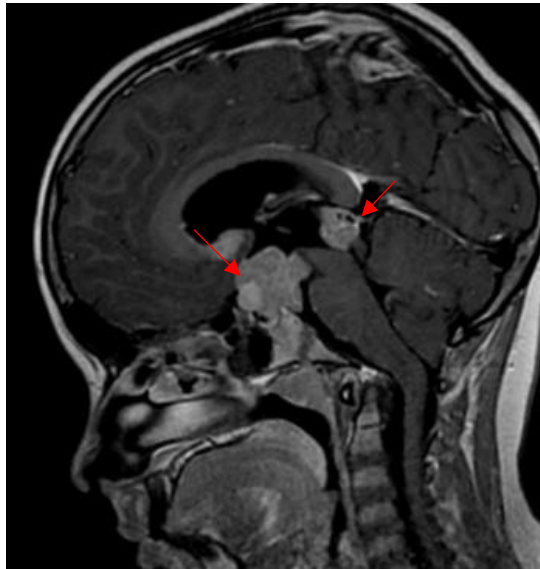


Рисунок 24 – Наблюдение 2. Б-ой М-в, 14 лет, и/б 27193/18-1. МРТ в режиме T1 с контрастным усилением, сагиттальная проекция. В пинеальной и супраселлярной области визуализируются объемные образования, интенсивное гомогенное накопление контрастного вещества (указано стрелками).

При обследовании в Центре нейрохирургии выявлено сочетание минимальной среднемозговой симптоматики в виде отсутствия фотореакции на оба глаза при сохранной реакции на конвергенцию и выраженных зрительных нарушений. Острота зрения на правый глаз была 0,4 и 0,02 на левый. Периметрия показала наличие битемпоральной гемианопсии с сужением в нижне-носовом квадранте и центральной скотомой на левом глазу (рисунок 25). Таким образом, имел место асимметричный хиазмальный синдром.

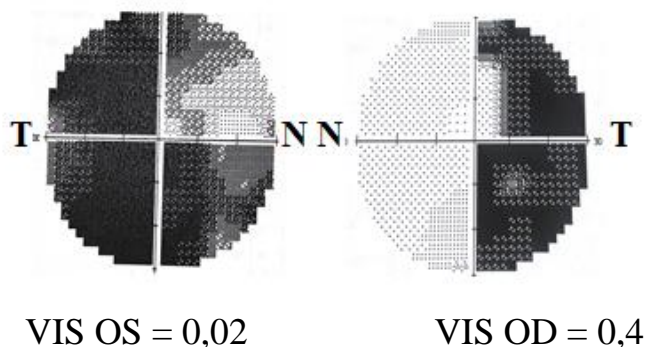


Рисунок 25 – Наблюдение 2. Б-ой М-в, 14 лет, и/б 27193/18-1. Асимметричный хиазмальный синдром. Выраженные зрительные нарушения (статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2)

Глазное дно: диски зрительных нервов с побледнением, более слева, границы четкие, артерии сужены, вены умеренно полнокровны – офтальмоскопическая картина частичной первичной нисходящей атрофии зрительных нервов (рисунок 26).

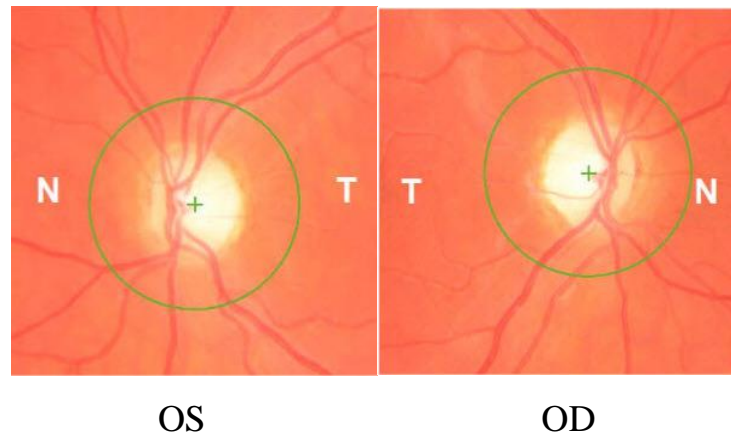


Рисунок 26 – Наблюдение 2. Б-ой М-в, 14 лет, и/б 27193/18-1. Глазное дно: частичная первичная нисходящая атрофия зрительных нервов

На основе клинико-рентгенологических данных был установлен диагноз бифокальной герминомы. Больному проведено комбинированное лечение, включающее полихимио- и лучевую терапию соответственно протоколу, принятому в Центре нейрохирургии.

Наблюдение демонстрирует сочетание зрительных, глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больного с бифокальной герминомой. Зрительные расстройства преобладали и были выраженными, в то время как среднемозговая симптоматика была минимальной и выражалась только в виде нарушения фотореакции. Динамики среднемозговой симптоматики на всех этапах лечения выявлено не было. Положительную динамику отметили со стороны зрительных функций – спустя 1 год и 7 месяцев после окончания комплексного лечения острота зрения левого глаза повысилась до 0,07.

У 12 больных провели измерение максимального размера опухоли при помощи МРТ. Четкой корреляции между размером большего очага и развитием соответствующей офтальмологической симптоматики получено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, в когорте больных с бифокальной ЧГ офтальмологическая симптоматика была представлена глазодвигательными, моторно-зрачковыми и

зрительными нарушениями различной степени выраженности и в различных вариантах. Зрительные нарушения представлены преимущественно хиазмальным синдромом. Среди больных с наличием зрительных расстройств преобладали нарушения выраженной степени.

3.2. Офтальмологическая симптоматика у больных с негерминовыми герминативноклеточными опухолями

Группу составил 71 пациент с различными гистологическими вариантами НГГКО пинеальной (n=56), супраселлярной (n=15) области. Когорта больных с НГГКО отличалась неоднородностью гистологической структуры. Таблица 7 иллюстрирует частоту встречаемости гистологических подтипов НГГКО в нашей когорте больных.

Таблица 7 – Распределение НГГКО по гистологической структуре.

Гистологический вариант НГГКО		Количество больных	%
Тератома	Зрелая	20	28%
	Незрелая	8	11%
Эмбриональная карцинома		6	9%
Опухоль желточного мешка		3	4%
Хориокарцинома		1	1%
Смешанные ГКО	Герминома с участками зрелой тератомы	9	13%
	Герминома с участками незрелой тератомы	12	17%
Без гистологической верификации		12	17%
Всего		71	100%

В соответствии с этим, различались подходы к лечению больных. Часть больных поступала в Центр нейрохирургии после проведения первым этапом лечения ПХТ (n=15), либо комбинации ПХТ и ЛТ (n=10), вторым этапом выступала резекция остаточной опухоли.

Основными жалобами в дебюте заболевания были: головная боль (n=59), тошнота и рвота (n=45), двоение предметов перед глазами (n=29), затуманивание,

либо снижение зрения (n=14). Частота встречаемости жалоб у больных с НГГКО пинеальной и супраселлярной области иллюстрирует рисунок 27.



Рисунок 27 – Симптомы манифестации НГГКО пинеальной и супраселлярной области

Как показал анализ клинических данных, у большинства больных заболевание манифестировало признаками ВЧГ в виде гипертензионно-окклюзионного синдрома (n=61), глазодвигательными и моторно-зрачковыми расстройствами (n=52). Характеристика клинической симптоматики представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Клиническая симптоматика НГГКО пинеальной и супраселлярной области.

Симптомы	Количество больных	%
Внутричерепная гипертензия	60	85%
Глазодвигательные/ моторно-зрачковые нарушения	52	73%
Зрительные нарушения	20	28%
Пирамидные и экстрапирамидные расстройства	20	28%
Пангипопитуитаризм	15	21%
Несахарный диабет	13	18%
Мозжечковые нарушения	12	17%
Преждевременное половое развитие	7	10%
Центральное нарушение слуха	2	3%
Эпилептический синдром	2	3%
Диэнцефальное ожирение	2	3%
Всего наблюдений	71	100%

По гистологической структуре преобладали тератомы (n=28) различной степени злокачественности и смешанные НГГКО (n=21). Эмбриональная карцинома выявлена у 6 больных, опухоль желточного мешка – у 3, хориокарцинома – у 1 больного. Гистологическая верификация не проведена 12 больным, диагноз был установлен на основе нейровизуализационной картины и уровня онко-маркеров АФП и б-ХГЧ. Среди них у подавляющего большинства больных (n=67, 91%) титры онко-маркеров были повышены (таблица 7).

Офтальмологическая симптоматика имела место в 93% (n=66) наблюдений. Следует отметить, что у части больных достоверно исследовать зрительные и глазодвигательные функции было затруднительно по общему состоянию и более раннему возрасту больных.

У 56 больных опухоль локализовалась в пинеальной области. Гипертензионно-окклюзионный синдром имел место у большинства больных (n=54, 76%) и выявлялся в дебюте заболевания. Из них ЗДЗН как признак ВЧГ были в 26 (37%) наблюдениях: в 7 – начальные, в 10 – умеренные, в 9 наблюдениях выраженные. У 4 больных на момент осмотра развились признаки вторичной постзастойной атрофии зрительных нервов (рисунок 28).

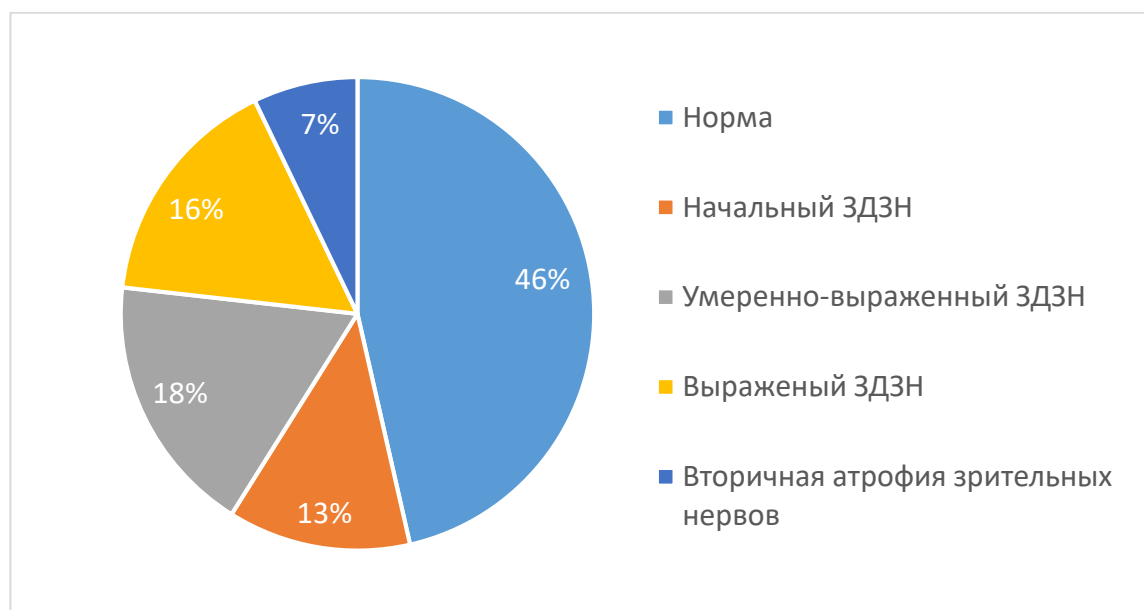


Рисунок 28 – Офтальмоскопическая картина у больных с НГГКО пинеальной области

В 7 наблюдениях как проявление ВЧГ имела место недостаточность VI пары ЧМН: в 5 случаях двусторонняя, в 2 – односторонняя.

У четырех из наших больных клиническая картина включала общемозговые и очаговые неврологические нарушения, в то время как офтальмологическая симптоматика отсутствовала.

Острота зрения у больных с НГГКО варьировала от амавроза до 1,0 (таблица 9).

Таблица 9 – Острота зрения у больных с НГГКО пинеальной и супраселлярной области

Острота зрения лучше видящего глаза	Острота зрения хуже видящего глаза							Всего
	0,9 – 1,0	0,6 – 0,8	0,2 – 0,5	0,05 – 0,1	Светоощущение – 0,04	0 (ноль)	Не исследовалось*	
0,9 – 1,0	39	4	3	1				
0,6 – 0,8		1		1	1			
0,2 – 0,5			6	5				
0,05 – 0,1				2	1	1		
Светоощущение – 0,04					2	1		
0 (ноль)						1		
Не исследовалось*							2	
Всего	39	5	9	9	4	3	2	71

Примечание: * у двух пациентов исследовать остроту зрения не удалось по общему состоянию

Среди больных с локализацией НГГКО в пинеальной области, снижение остроты зрения было у 15 (27%) больных (см. таблицу 9). Зрительные функции варьировали от 0,1 до 1,0, дефекты поля зрения характеризовались наличием расширенных слепых пятен или концентрическим сужением периферических границ. Снижение зрительных функций у таких больных было связано с развитием ЗДЗН или вторичной постзастойной атрофии зрительных нервов.

Глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения были выявлены в 49 (87%) наблюдениях. Выраженность среднелобной симптоматики была следующей: в 13 (27%) случаях нарушения минимальной степени, у 12 (24%) – умеренной, у 24 (49%) – выраженной (рисунок 29). Обращает на себя внимание, что среди них у 18 больных отмечали ограничение взора вниз – признака поражения структур мезенцефальной ретикулярной формации.

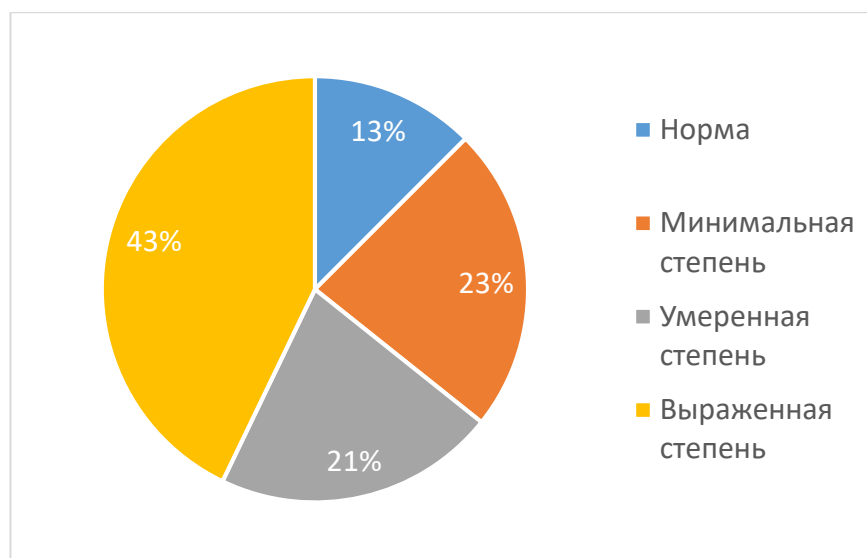


Рисунок 29 – Степень выраженности среднелобковой симптоматики у больных с НГГКО пинеальной области

У четырех больных имели место признаки поражения III пары ЧМН. Из них в трех случаях был односторонний птоз, нарушение движения глаза вверх, вниз, кнутри, дилатация зрачка и отсутствие фотореакции на стороне поражения. В одном случае имелась картина двустороннего ядерного поражения глазодвигательных нервов. У этого больного был двусторонний выраженный птоз, расходящееся косоглазие, отсутствие движений глаз вверх и вниз, кнутри, дилатация зрачков, вялая фотореакция.

У двух больных помимо глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений выявлялись признаки поражения ПЗП на основании головного мозга. Это проявляло себя развитием хиазмального синдрома. В одном случае выявили начальный симметричный хиазмальный синдром с наличием негрубых дефектов поля зрения по битемпоральному типу в виде гипопсии на белый цвет и сужении на цвета в височных половинах поля зрения с сохранной остротой зрения. При офтальмоскопии диски зрительных нервов были с побледнением в височных половинах, с четкими границами. МР-исследование с контрастным усилением помимо наличия опухоли в пинеальной области выявило множественные очаги накопления контрастного вещества по ходу эпендимы третьего и боковых желудочков с инвазией их стенок и прилежащего субэпендимарного белого вещества.

В другом случае зрительные нарушения были грубыми: амавроз на правый глаз, снижение остроты зрения левого глаза до 0,02, сужение поля зрения по концентрическому типу с большим дефектом в височной половине. На глазном дне определяли признаки ВЧГ в виде ЗДЗН. При МРТ с контрастным усилением были выявлены опухолевые очаги в пинеальной области, задней черепной ямке, множественные очаги накопления контрастного вещества по желудочковой системе. В обоих наблюдениях МР-исследование не выявило участков патологического накопления в супраселлярной области. Однако, несмотря на отсутствие у этих больных нейровизуализационных признаков воздействия объемного образования на структуры ПЗП, учитывая характер зрительных нарушений и множественный характер распространения опухоли, было сделано предположение о метастатическом поражении зрительных нервов и хиазмы.

У 15 больных опухоль локализовалась в супраселлярной области. У большинства пациентов заболевание манифестировало признаками НД (n=9). У трех больных в дебюте заболевания был гипертензионно-окклюзионный синдром, в трех случаях – зрительные расстройства.

Острота зрения у больных с локализацией опухоли в супраселлярной области варьировала от 1,0 до светоощущения (см. таблицу 9). У одного из них зрительные функции были в норме. У 14 (93%) больных выявляли признаки воздействия объемного образования на зрительный путь на основании головного мозга, что проявлялось развитием дефектов поля зрения по битемпоральному типу и снижением остроты зрения. Среди них симметричный хиазмальный синдром был у 8 больных, у 3 – асимметричный. У 5 из них имели место зрительные нарушения начальной и умеренной степени выраженности, стадия нарушений была ранней. В 9 наблюдениях отмечали выраженные расстройства с поздней стадией зрительных нарушений. В одном наблюдении в результате ретрохиазмального распространения опухоли выявлялись признаки вовлечения в патологический процесс зрительных трактов, на это указывало наличие дефектов поля зрения по гомонимному типу. Острота зрения у этого больного была 0,4 на один глаз и 0,1 – на другой. В двух наблюдениях характер зрительных нарушений определить не предоставлялось

возможным из-за развития грубых зрительных нарушений: у одного пациента отмечали снижение остроты зрения до 0,03 и светоощущения; в другом наблюдении был двусторонний амавроз.

На глазном дне у больных с супраселлярной локализацией образования имела место преимущественно частичная атрофия зрительных нервов ($n=13$), в одном наблюдении были ЗДЗН.

Резюме

Анализ офтальмологической симптоматики у больных с ГКО пинеальной и супраселлярной области выявил: офтальмологическая симптоматика является главенствующей во всех исследуемых группах и составляет от 64 до 94%.

Ведущими нарушениями в когорте больных с локализацией опухоли в пинеальной области являются глазодвигательные, моторно-зрачковые расстройства различной степени выраженности и ЗДЗН.

Было отмечено, что достоверных данных о корреляции размера опухоли по данным МРТ и выраженности глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у пациентов с герминомой пинеальной области выявлено не было ($p>0,05$).

В когорте больных с герминомой супраселлярной области офтальмологическая симптоматика была представлена зрительными нарушениями различной степени выраженности и стадии. Характер зрительных расстройств был преимущественно в виде хиазмального синдрома.

Установлено, что при увеличении размера герминомы супраселлярной области достоверно чаще встречались более грубые зрительные расстройства ($p<0,05$).

Среди больных с бифокальной герминомой имели место как глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения, так и зрительные расстройства, а также их различные комбинации. Превалировали глазодвигательные и моторно-зрачковые расстройства. У больных с наличием зрительных нарушений, по сравнению с когортой больных с супраселлярной герминомой, чаще имели место более выраженные зрительные расстройства.

Для больных с негерминомными герминативноклеточными опухолями в сравнении с чистыми герминомами характерны более грубые глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения.

Глава 4. ДИНАМИКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПИНЕАЛЬНОЙ И СУПРАСЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

4.1. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с герминомой

4.1.1. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с герминомой пинеальной области

Нами проведен анализ динамики офтальмологической симптоматики у 87 больных с ЧГ пинеальной области после комбинированного, либо комплексного лечения. Всем больным было осуществлено хирургическое вмешательство: 18 пациентам СТБ, 23 – открытая, либо эндоскопическая биопсия. Удаление опухоли выполнили 46 больным: 26 пациентам – частичное, 20 – субтотальное. В связи с окклюзионной гидроцефалией 54 больным проведена ликворошунтирующая операция: 39 пациентам тривентрикулостомия, 15 – ВПШ.

Динамика офтальмологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде (1-10 сутки после операции) изучена у 84 больных.

Исследование зрительных функций у большинства пациентов (n=82) не выявило изменений остроты зрения по сравнению с осмотром до операции. В двух наблюдениях непосредственно после операции развилась гомонимная гемианопсия, однако на 9 и 10 сутки у обоих больных дефект поля зрения регрессировал. Возникновение гомонимных дефектов было вызвано нарушением кровообращения зрительного анализатора в затылочной доле вследствие осуществления затылочного транстенториального доступа, о чем свидетельствует его преходящий характер.

Частичный регресс ЗДЗН в ранние сроки после операции был у 15 больных из 42 (32%). Положительная динамика была отмечена преимущественно у больных с выраженными ЗДЗН (n=11), им было выполнено частичное, либо субтотальное удаление опухоли с одномоментной тривентрикулостомией, которую провели 9

пациентам. У остальных 69 больных офтальмоскопическая картина в раннем послеоперационном периоде оставалась без динамики. Частичный регресс недостаточности VI пары ЧМН был в двух наблюдениях.

При исследовании глазодвигательной и моторно-зрачковой функции в ранние сроки после хирургического вмешательства у 61 (73%) больного динамики не было отмечено. У 23 (27%) пациентов при осмотре на 1-3 сутки после операции имело место появление (n=5) или нарастание (n=18) глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений. Усугубление расстройств наблюдали преимущественно у пациентов после частичного, либо субтотального удаления опухоли (n=19), в 4 наблюдениях – после открытой биопсии опухоли. Появившаяся у 5 больных глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения характеризовалась грубым ограничением взора вверх до 5-6 баллов, отсутствием фотореакции, разностоянием глазных яблок по вертикали.

У 18 больных минимальные или умеренные глазодвигательные, моторно-зрачковые и зрачковые нарушения после операции выросли до выраженных. Нарастание симптоматики было преимущественно в виде усугубления ограничения или отсутствия вертикального взора (до 5-6 баллов), появления, либо нарастания разностояния глаз.

После верификации гистологической структуры опухоли всем больным проведено лечение согласно протоколу «Герминома-2008», включающее 4 курса ПХТ в режиме: цисплатин, этопозид. ПХТ проводили после хирургического вмешательства, таким образом осмотр офтальмолога в позднем послеоперационном периоде (спустя 1-3 месяца после операции) совпадал с проведением курсов ПХТ.

Офтальмологическая симптоматика позднего послеоперационного периода изучена у 71 больного.

Динамики зрительных функций на этом этапе лечения не было. Офтальмоскопия показала: к моменту осмотра у всех больных был полный регресс ЗДЗН; полностью регрессировала симптоматика в виде недостаточности VI пары ЧМН. Следует отметить, что регресс ЗДЗН был также и у больных, которым ранее

не проводили ликворошунтирующей операции (n=8). Полный регресс ЗДЗН у всех больных происходил через 3-4 месяца от начала лечения.

Глазодвигательная и зрачковая функции на этапе ПХТ оставались без динамики у 24 (34%) больных, в остальных случаях (n=47, 66%) отмечено их улучшение. У 4 больных среднемозговая симптоматика, развившаяся в ранние сроки после операции, к моменту осмотра в позднем послеоперационном периоде регрессировала от выраженной стадии до умеренной.

У 10 больных с нарастанием после операции ранее имевшихся глазодвигательных и зрачковых расстройств отмечен регресс нарушений до дооперационного уровня. Во всех наблюдениях положительная динамика проявлялась преимущественно улучшением вертикального взора и уменьшением степени разностояния глаз. Восстановления фотореакции отмечено не было.

У 33 больных с уже имеющимися глазодвигательными и зрачковыми расстройствами и отсутствием динамики на ранних сроках после операции, в позднем послеоперационном периоде на фоне ПХТ был отмечен частичный регресс нарушений. Среди них выраженная среднемозговая симптоматика регрессировала до умеренной у 13 больных, положительная динамика происходила за счет восстановления вертикального взора. У 11 пациентов умеренная симптоматика на фоне ПХТ регрессировала до начальной. У таких больных улучшился вертикальный взор, у 2 из них отмечено появление фотореакции. Улучшение у 4 больных с начальной стадией глазодвигательных и зрачковых проявилось полным регрессом разностояния глаз, появлением фотореакции.

Результаты лечения после проведенной ПХТ оценивали по данным МРТ с контрастным усилением. У 49 больных отмечено полное исчезновение опухолевых очагов, у 19 больных – наличие остаточной опухоли на месте первичного очага. Вместе с уменьшением объема образования на фоне ПХТ имел место частичный регресс среднемозговой симптоматики. Однако, несмотря на полный ответ на лечение по данным МРТ в виде исчезновения опухоли, глазодвигательные и зрачковые функции полностью не восстанавливались. У трех больных информации о результатах лечения получить не удалось.

Последующее лечение включало ЛТ с облучением желудочковой системы у 65 больных, из них с boost на остаточные опухолевые очаги или ложе опухоли у 10 пациентов до СОД 40 Гр. Облучение всего головного мозга проведено 5 больным до СОД 24. Офтальмологическая симптоматика после ЛТ изучена у 63 больных. Динамики зрительных функций и офтальмоскопической картины на момент осмотра не было. Глазодвигательные и зрачковые функции у всех больных также сохранялись на прежнем уровне.

В отдаленном периоде после окончания лечения исследовали офтальмологическую симптоматику у 60 больных. Зрительные функции и состояние глазного дна во всех наблюдениях были без динамики. У 7 (12%) больных в отдаленном периоде после лечения было частичное восстановление вертикального взора (на 2-3 балла). В остальных наблюдениях динамики средн мозговой симптоматики не было. Динамика средн мозговой симптоматики у больных с ЧГ пинеальной области представлена на рисунке 30.

У 5 больных в сроки от 5 месяцев до 1,5 года был выявлен рецидив заболевания в виде метастазирования ЧГ по желудочковой системе головного мозга.

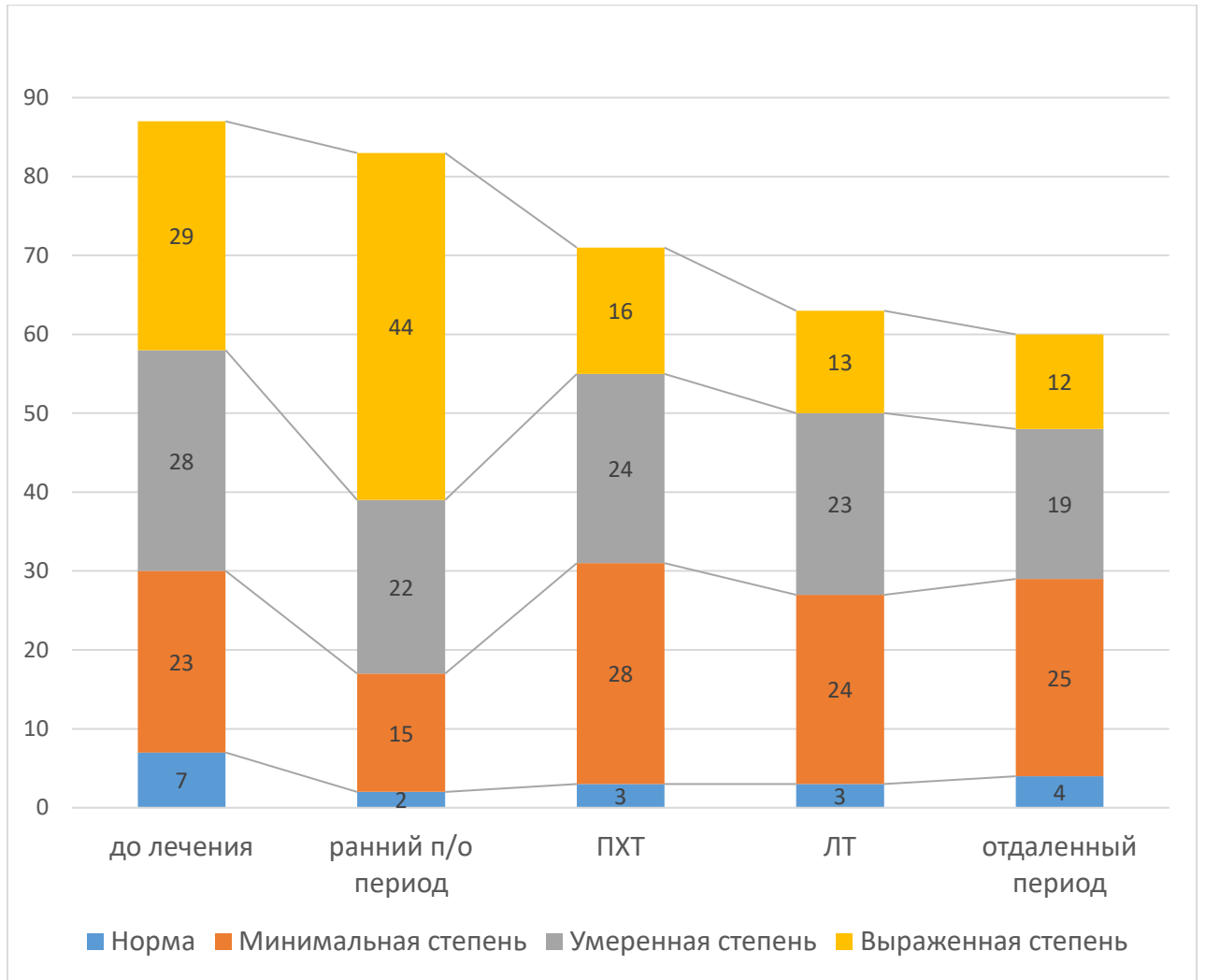


Рисунок 30 – Динамика глазодвигательных и моторно-зрачковых функций у больных с герминомой пинеальной области до и после комбинированного, либо комплексного лечения

Анализ офтальмологической симптоматики у больных с герминомой пинеальной области показал: в раннем послеоперационном периоде у большинства больных динамики ЗДЗН нет, однако у части больных на фоне проведенной ликорошунтирующей операции и хирургического удаления опухоли отмечается частичный регресс ЗДЗН. Полный регресс ЗДЗН определялся в позднем послеоперационном периоде, который совпадал с этапом ПХТ.

Изучение динамики среднемозговой симптоматики в послеоперационном периоде выявило, что у 27% больных частичное, либо субтотальное удаление ЧГ пинеальной области приводит ко временному нарастанию глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройств.

При уже имеющихся глазодвигательных и моторно-зрачковых расстройствах усугубление нарушений 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. По нашему мнению, временный характер глазодвигательных и зрачковых нарушений может свидетельствовать о нарушении кровообращения в структурах среднего мозга.

Регресс симптоматики поражения претектальной зоны наблюдался реже и встречался только у больных со зрачковыми нарушениями в виде снижения фотореакции.

На фоне ПХТ положительная динамика глазодвигательных и зрачковых функций была в 66% и сопровождалась уменьшением, либо полным исчезновением опухолевых очагов по данным МРТ, однако даже при полном ответе опухоли на лечение, среднемозговая симптоматика регрессировала только частично. По нашему мнению, этот факт позволяет предположить, что на развитие глазодвигательных и зрачковых расстройств у больных с герминомой пинеальной области влияет не только, а возможно не столько компрессия опухолью, сколько инфильтрация структур среднего мозга.

4.1.2. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с герминомой супраселлярной области

В подгруппе больных с ЧГ супраселлярной локализации 28 пациентом выполнили открытую биопсию образования, 30 больным – частичное, либо субтотальное удаление опухоли. В раннем послеоперационном периоде обследовано 58 больных. У подавляющего большинства пациентов (n=52, 90%) динамики зрительных функций после операции не было. У 4 (7%) больных на 1-9 сутки после

операции выявили частичное восстановление зрительных функций. Всем им выполнено транскраниальное удаление опухоли. Среди них частичное восстановление зрительных функций было у 1 больного с ранее имеющимся хиазмальным синдромом, положительная динамика была в виде восстановления остроты зрения правого глаза от 0,6 до 1,0, острота зрения левого глаза осталась неизменной и составила 0,3. При периметрии определяли расширение периферических границ поля зрения, характер поля зрения сохранялся по битемпоральному типу. Стадия зрительных нарушений была ранняя.

У одного больного выявили улучшение остроты зрения от счета пальцев у лица до 0,02 на правый глаз и от 0,2 до 0,7 на левый. Поле зрения правого глаза было сохранено в нижне-носовом квадранте правого глаза, на левом глазу имело место полное выпадение височной половины. Таким образом зрительные расстройства были в виде асимметричного хиазмального синдрома. Стадия нарушений была поздней.

У одного пациента было восстановление зрения правого глаза от 0,05 до 0,2, левого – от 0,5 до 1,0, регрессировала ранее имеющаяся абсолютная центральная скотома правого глаза, сохранился негрубый дефект поля зрения по гомонимному типу.

В одном наблюдении улучшение зрительных функций отметили на 9 сутки после операции в связи с частичным регрессом ЗДЗН. Острота зрения правого глаза восстановилась от 0,2 до 0,8, левого – от 0,9 до 1,0. Ранее имеющееся концентрическое сужение поля зрения регрессировало, сохранилось расширение слепых пятен.

У 1 пациента после субтотального удаления опухоли в раннем послеоперационном периоде развились зрительные нарушения на оба глаза в виде снижения остроты зрения от 0,4 до 0,1, которые в дальнейшем регрессировали до дооперационного уровня. У 1 пациента после открытой биопсии появилась левосторонняя гомонимная гемианопсия при сохранной остроте зрения. Развитие дефекта поля зрения мы связываем с осуществлением птерионального доступа к хиазмально-селлярной области.

Офтальмологическое обследование в позднем послеоперационном периоде осуществляли спустя 1-3 месяцев после хирургического вмешательства. Осмотр офтальмолога приходился на период проведения ПХТ. На фоне ПХТ обследовано 58 больных.

На этапе ПХТ среди 39 пациентов со зрительными расстройствами улучшение было выявлено у 22 больных, что составило 56%. Дефекты поля зрения регрессировали частично в виде расширения периферических границ на белый цвет; сужение границ на цвета сохранялось. У 3 (14%) пациентов из 22 было восстановление ранее имеющихся начальных зрительных нарушений: острота зрения у одного больного восстановилась от 0,6 и 0,7 до 0,9 на оба глаза, у двух больных от 0,8 до 1,0 на оба глаза. Стадия нарушений была ранняя.

Из 22 больных у 6 (27%) пациентов с умеренными зрительными нарушениями с остротой зрения в пределах от 0,2 до 0,5, улучшение остроты зрения варьировало в пределах от 0,5 до 1,0. Дефекты поля зрения полностью регрессировали у трех из них, у трех других имело место частичное восстановление в виде расширения периферических границ на белый цвет. Стадия нарушения в двух наблюдениях была ранняя, в четырех – поздняя.

У 13 (59%) больных с ранее имеющимися выраженными зрительными расстройствами на один или оба глаза отмечали частичное восстановление остроты и поля зрения. Среди них у 4 больных стадия нарушений была ранней, у 9 – поздней.

Таким образом, положительная динамика зрительных функций прослеживалась у больных как с начальной, так и с выраженной степенью зрительных расстройств, но выявлялась преимущественно у пациентов с ранней стадией зрительных нарушений ($p < 0,05$). Восстановление зрительных функций у всех больных происходило одновременно с регрессом опухоли, подтвержденным данными нейровизуализации.

У 17 (44%) больных с наличием зрительных расстройств динамики зрения на этапе ПХТ не выявили, несмотря на регрессию опухоли по данным МРТ. Среди них начальные зрительные нарушения были у 3 больных, у 3 – умеренные, у 11 – выраженные. Раннюю стадию нарушений наблюдали у 6 пациентов, у 11 – позднюю.

У 19 больных без зрительных нарушений зрительные функции сохранились высокими.

Офтальмологическое обследование после ЛТ проведено 54 больным. У всех больных на момент осмотра зрительные функции сохранялись на прежнем уровне.

У 50 больных осуществляли динамическое наблюдение в сроки от 6 месяцев до 5 лет после окончания лечения. Зрительные функции у большей части ($n=44,88\%$) больных оставались без динамики. В двух наблюдениях выявили дальнейшее восстановление зрительных функций до нормы. В обоих случаях стадия зрительных нарушений была ранней. Динамику зрительных функций у наших больных иллюстрирует рисунок 31.

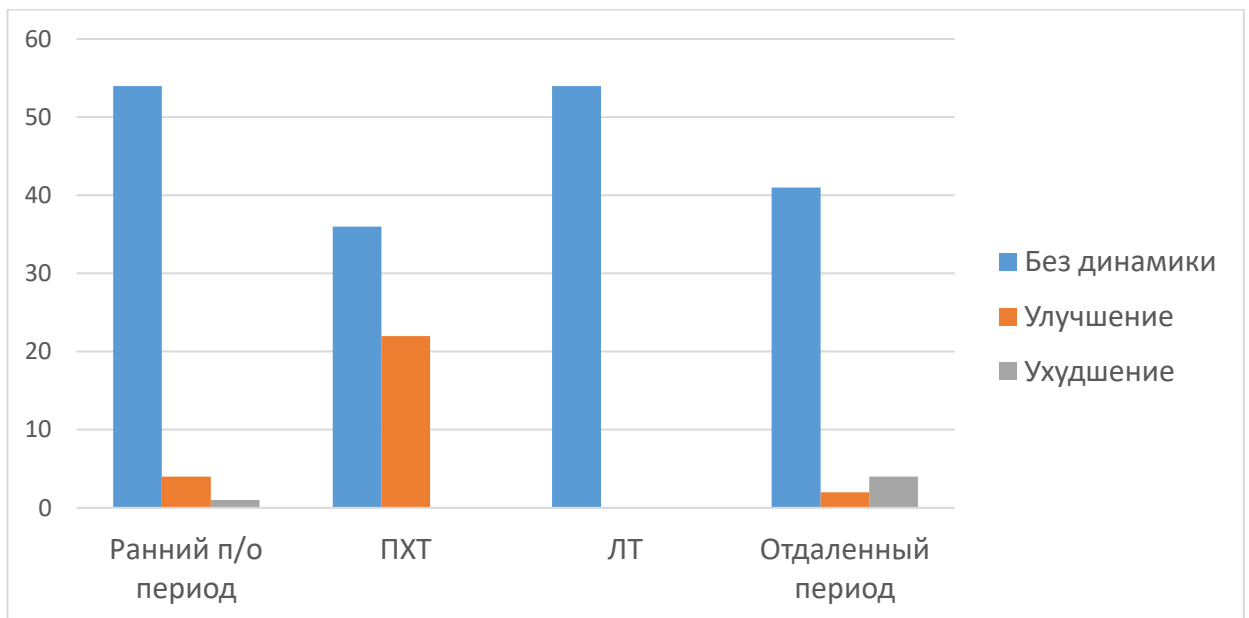


Рисунок 31 – Динамика зрительных функций у больных с супраселлярной герминомой до и после комбинированного, либо комплексного лечения

У 43 из них нейровизуализационных и клинических признаков прогрессии заболевания не было. У 7 больных в сроки от 5 месяцев до 2 лет после окончания комплексного лечения при динамическом наблюдении выявляли признаки прогрессии заболевания. В одном наблюдении спустя 2 года после окончания комбинированного лечения при МРТ выявили множественные очаги прогрессии герминомы. Помимо продолженного роста опухоли на месте первичного очага в супраселлярной области имелись признаки диссеминации образования по оболочкам головного мозга и в четвертом желудочке. Клинически рецидив

заболевания проявил себя общемозговыми симптомами. Больной получил повторное лучевое лечение, при котором в план облучения был включен весь объем головного мозга РОД 1,8 Гр СОД 34 Гр с локальным облучением очагов в супраселлярной области и четвертого желудочка до СОД 44 Гр. Далее проведено облучение спинного мозга от шейного отдела до поясничного и области конского хвоста до СОД 32,4 Гр. Зрительные функции у больного до первичного лечения были низкими, острота зрения составляла 0,2 на правый глаз и 0,1 на левый. На фоне ПХТ зрение восстановилось до 1,0 на оба глаза. Несмотря на наличие объемного образования в супраселлярной области, на момент выявления рецидива зрительные функции были высокими и остались сохранными после повторного лучевого лечения.

У двух больных из семи рецидив был обнаружен при контрольной МРТ с контрастным усилением спустя 8 и 10 месяцев после окончания комплексного лечения в виде признаков продолженного роста опухоли на месте первичного очага в супраселлярной области. Подробные сведения о больных представлены в следующих наблюдениях.

Наблюдение. и/б 3733/13. Б-ой К-в, 7 лет поступил в Центр нейрохирургии с диагнозом: опухоль хиазмальной области. Заболевание манифестировало НД, спустя год присоединились жалобы на снижение зрения обоих глаз. При МРТ головного мозга было обнаружено супраселлярное образование. Уровень онко-маркеров АФП и б-ХГЧ в норме. Офтальмологическая симптоматика соответствовала негрубому хиазмальному синдрому с остротой зрения правого глаза до 0,5, левого глаза – до 0,1, негрубыми симметричными битемпоральными дефектами в поле зрения (рисунок 32).

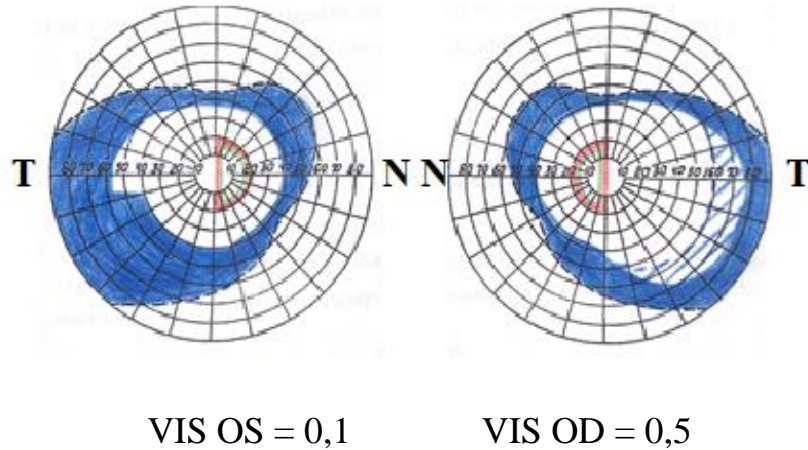


Рисунок 32 – Наблюдение. Б-ой К-в, 7 лет, и/б 3733/13. Негрубый симметричный хиазмальный синдром. Кинетическая периметрия

Офтальмоскопическая картина была в норме. Таким образом, стадия зрительных расстройств была ранняя. Пациенту произвели биопсию опухоли трансназальным доступом. Гистологический диагноз: герминома. Динамики зрительных функций в раннем послеоперационном периоде не было. Больной получил 4 курса ПХТ. При осмотре офтальмологом после ПХТ выявлено восстановление остроты зрения обоих глаз до 1,0. При проведении автоматической статической периметрии сохранялись негрубые битемпоральные дефекты поля зрения (рисунок 33). Офтальмоскопическая картина оставалась прежней.

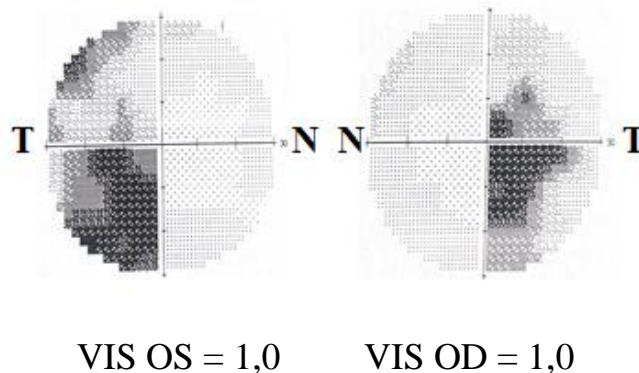


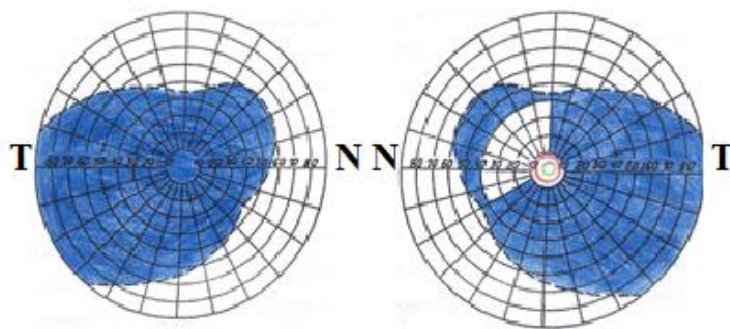
Рисунок 33 – Наблюдение. Больной К-в, 7 лет, и/б 3733/13. Начальный симметричный хиазмальный синдром. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

После окончания ПХТ согласно нейровизуализационным данным, размеры опухоли уменьшились, но сохранялся существенный остаточный объем. В связи с этим, перед проведением ЛТ было решено провести хирургическое удаление опухоли. Динамики

зрительных функций после предпринятой операции не было. Последующий этапом лечения выступила ЛТ: проведено облучение желудочковой системы, РОД 2 Гр до СОД 24 Гр, boost на ложе опухоли до 44 Гр. Спустя 8 месяцев после окончания комплексного лечения по данным контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением определялся метастаз опухоли на месте первичного очага в супраселлярной области, в 4 желудочке, признаки ВЧГ. Клинически рецидив проявился нарастанием общемозговой и неврологической симптоматики. Осмотр офтальмолога на момент выявления рецидива не обнаружил ухудшения зрительных функций. Больному проведена ликворшунтирующая операция с последующим повторным лучевым лечением.

Таким образом, наблюдение демонстрирует улучшение зрительных функций в ответ на проводимую ПХТ, отсутствие динамики после частичного удаления опухоли и рецидивирование супраселлярной герминомы в короткие сроки с продолженным ростом на месте первичного очага и по желудочковой системе головного мозга. Увеличение опухоли в супраселлярной области не сопровождалось усугублением зрительных нарушений.

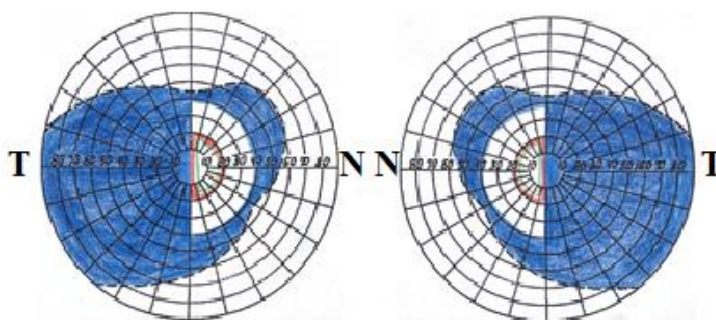
Наблюдение б-ая Б-а., 21 год, и/б 550/09. Поступила в Центр нейрохирургии с диагнозом: опухоль хиазмальной области. Заболевание проявило себя НД, прибавкой в весе, спустя год присоединились жалобы на ухудшение зрения обоих глаз. При осмотре офтальмологом выявлены грубые зрительные нарушения: острота зрения правого глаза составляла 0,1 с сохранным полем зрения в носовой половине, слева было светоощущение (рисунок 34). На глазном дне имели место признаки частичной атрофии зрительных нервов.



VIS OS = светоощущение VIS OD = 0,1

Рисунок 34 – Наблюдение, б-ая Б-а., 21 год, и/б 550/09. Грубый хиазмальный синдром. Кинетическая периметрия

Больной выполнена открытая биопсия опухоли супраселлярной области. Результат гистологического исследования: герминома. Пациентка получила 4 курса ПХТ. При осмотре офтальмолога по окончании ПХТ выявлена положительная динамика зрительных функций в виде восстановления остроты зрения правого глаза до 0,6, левого – до 0,3, расширение поля зрения (рисунок 35).



VIS OS = 0,3

VIS OD = 0,6

Рисунок 35 – Наблюдение, б-ая Б-а., 21 год, и/б 550/09. Полная битемпоральная гемианопсия. Кинетическая периметрия

По данным МР-исследования, после проведенной ПХТ сохранялась резидуальная опухоль в супраселлярной области, не накапливающая контрастный препарат. Последующим этапом лечения выступила ЛТ, объем облучения включал желудочковую систему головного мозга. На фоне ЛТ динамики остроты и поля зрения не было. Спустя 10 месяцев после окончания лечения, при МРТ с контрастным усилением выявили увеличение размеров опухоли супраселлярной области с накоплением контрастного препарата. Зрительные функции сохранялись на прежнем уровне. Больной проведена повторная ЛТ на область рецидива в

супраселлярной области: 24 фракций x 1,8 Гр, методикой DARC, до СОД 43,2 Гр в изоцентре. Зрительные функции после повторного лечения были без динамики.

В этом, как и в предыдущем наблюдении, получен положительный эффект от ПХТ и при этом рецидив герминомы проявился в короткий срок продолженным ростом на месте первичного очага в супраселлярной области. Несмотря на увеличение размеров объемного образования в супраселлярной области, зрительные функции не ухудшались.

У 4 больных из 7 рецидив проявился прогрессирующим снижением зрительных функций без признаков продолженного роста опухоли на месте первичного очага. У трех из них после окончания комплексного лечения в супраселлярной области сохранялась остаточная опухоль. У одного пациента опухоль полностью регрессировала на фоне ПХТ; при МРТ признаки патологического накопления контрастного препарата в супраселлярной области отсутствовали, однако обращало на себя внимание наличие некоторого утолщения в диаметре структур ПЗП. Поначалу эти изменения были расценены как постлучевые, больным проведена кортикостероидная терапия, на фоне которой отмечали дальнейшее прогрессирующее снижение зрительных функций. Следует отметить, что у всех 4 пациентов до первичного лечения был грубый хиазмальный синдром. На фоне лечения на этапе ПХТ у двух из них было частичное восстановление зрения, у двух - оставалось без динамики. Снижение зрительных функций на фоне рецидива заболевания проявилось усугублением хиазмального синдрома в виде ухудшения остроты зрения и нарастания дефектов поля зрения у двух больных с развитием амавроза на один глаз с сохранной остротой зрения 0,2 и 0,7 на другом глазу, у двух других – до двустороннего амавроза. Отрицательная динамика совпадала с топографией изменений, представленной при МРТ: ухудшение остроты зрения было на стороне утолщения диаметра интракраниальных отрезков зрительных нервов. В связи с отсутствием ответа на проводимую кортикостероидную терапию, изменения в структурах ПЗП были расценены как результат инфильтративного опухолевого процесса. МР-исследование в динамике выявило появление участков рецидивирования в виде патологического накопления по желудочковой системе

головного мозга, что подтверждало прогрессирование заболевания. Больным было проведено повторное химио- и лучевое лечение. Несмотря на проводимую терапию, двое пациентов скончались. В одном наблюдении удалось достичь стабилизации процесса. Сведений об одном больном получить не удалось.

Таким образом, как показал анализ, удаление ЧГ супраселлярной области среди наших пациентов не ухудшило зрительные функции. Динамика офтальмологической симптоматики была преимущественно на фоне ПХТ и проявлялась частичным регрессом зрительных нарушений. Улучшение зрительных функций было у больных как с начальными (14%) и умеренными (27%), так и с выраженными зрительными расстройствами (59%), но происходило преимущественно у пациентов с ранней стадией зрительных нарушений.

Динамики зрительных функций на этапе ЛТ получено не было.

Клиническое проявление рецидива супраселлярной герминомы было как без нарастания симптоматики поражения ПЗП, несмотря на наличие опухолевого узла, так и в виде усугубления зрительных нарушений при отсутствии объемного образования в хиазмально-селлярной области, которое сопровождалось инфильтрацией структур интракраниальных сегментов зрительных нервов, и стало поводом к пересмотру плана облучения в дальнейшем.

4.1.3. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных с бифокальной герминомой

Динамика офтальмологической симптоматики была исследована у 53 больных с бифокальной ЧГ. Среди них у 44 пациентов провели гистологическую верификацию опухоли. Частичное, либо субтотальное удаление опухоли пинеальной области выполнено у 22 больных, супраселлярной области – у 4. Открытая биопсия проведена 11 больным: в 3 наблюдениях очага пинеальной области, в 8 – супраселлярной. СТБ пинеальной области была у 7 больных. Динамика офтальмологической симптоматики в ходе лечения прослежена во всех 53 наблюдениях.

У 5 (23%) больных из 22 после удаления ЧГ пинеальной области в раннем послеоперационном периоде было нарастание среднелозговой симптоматики: у 4 больных начальные и у 1 умеренные глазодвигательные и зрачковые нарушения выросли до выраженных. Отрицательная динамика среднелозговой симптоматики проявилась грубым ограничением вертикального взора, соответствующим 5-6 баллам, отсутствием фотореакции, разностоянием глазных яблок по вертикали. На 6-10 сутки после операции у этих больных отмечали частичное восстановление вертикального взора до 3-4 баллов и уменьшение разностояния глаз. При осмотре в динамике в позднем послеоперационном периоде на фоне ПХТ наблюдали дальнейшее восстановление глазодвигательной и зрачковой функций до дооперационного уровня.

Зрительные функции после хирургического удаления ЧГ пинеальной области у большинства больных сохранялись без динамики. В одном наблюдении после осуществления инфратенториального супрацеребеллярного доступа на первые сутки после операции был выявлен левосторонний гомонимный дефект поля зрения, что было связано с хирургическим доступом. На 9 сутки после операции гомонимная гемианопсия регрессировала.

В остальных случаях (n=17) после удаления образования динамики глазодвигательных, зрачковых и зрительных функций не было.

После проведения СТБ, либо открытой биопсии опухоли пинеальной и супраселлярной области динамики зрительных и глазодвигательных функций не было (n=10).

Среди больных после удаления опухолевого очага супраселлярной области (n=4), либо открытой биопсии опухоли (n=8) отрицательной динамики офтальмологической симптоматики не было. Дальнейшее наблюдение больных в ходе последующего лечения выявило частичное восстановление зрительных функций на фоне ПХТ у 8 больных. У двух пациентов с ранее имеющимися умеренными зрительными нарушениями острота зрения от 0,5 восстановилась до 1,0 на оба глаза. Битемпоральная гемианопсия регрессировала полностью у одного из них, у другого больного сохранилось сужение границ на цвета в височных половинах

поля зрения. В остальных случаях (n=6) зрительные нарушения были выраженными, зрение восстановилось лишь частично. У всех больных с положительной динамикой зрения стадия зрительных нарушений была ранней.

У 7 (13%) пациентов подгруппы было прогрессирование заболевания в сроки от 4 месяцев до 1,5 лет после окончания лечения. У трех из них, несмотря на полный ответ на проведенное лечение, при контрольной МРТ было обнаружено распространение опухолевых очагов по желудочковой системе головного мозга без признаков продолженного роста на месте первичных очагов. У этих больных в клинической картине до и после лечения преобладали зрительные расстройства в виде грубого хиазмального синдрома со снижением зрения обоих глаз в пределах от 0,5 до 0,1, у двух из них хиазмальный синдром сочетался с начальной среднемозговой симптоматикой. На момент рецидива зрительные, глазодвигательные и зрачковые функции оставались без динамики. Клинически рецидив проявил себя развитием общемозговой симптоматики. Больным было проведено повторное лучевое лечение с положительным эффектом.

У одного больного из 7 прогрессирование заболевания проявилось метастазированием по оболочкам спинного мозга. Зрительные и глазодвигательные функции у больного были в норме на всех этапах лечения и на момент рецидива. После проведения повторного лучевого лечения удалось достичь стабилизации процесса.

У одного пациента имел место продолженный рост ЧГ в супраселлярной области. Прогрессирование заболевания выявили при МРТ с контрастным усилением. В клинической картине за все время наблюдения отмечали только начальную среднемозговую симптоматику в виде отсутствия фотореакции, которая на момент рецидива была на прежнем уровне. Зрительных нарушений на всех этапах лечения и на момент рецидива не было.

В одном наблюдении рецидив заболевания был в виде продолженного роста на месте первичного очага в супраселлярной области с распространением по желудочковой системе головного мозга, третьем и четвертом желудочке. Клинически рецидив проявился общемозговой, очаговой неврологической

симптоматикой. Зрительные функции после окончания первичного лечения были низкими: амавроз на правый глаз с сохраненной остротой зрения до 0,4 на левый глаз и сужением височной границы поля зрения. Исследование зрительных функций на момент выявления прогрессии заболевания показало снижение остроты зрения лучше видящего глаза до практической слепоты. Пациент получил повторный курс полихимио- и лучевой терапии. Несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, и больной скончался.

У одной пациентки из 7 клиническое проявление рецидива было в виде инфильтрации структур ПЗП, что продемонстрировано в наблюдении.

Наблюдение. Больная К-к., 14 лет, и/б 550/09 поступила в Центр нейрохирургии с диагнозом: опухоль супраселлярной и пинеальной области. Заболевание манифестировало признаками НД. На момент обследования в Центре нейрохирургии основным клиническим проявлением помимо НД была общемозговая симптоматика. Уровень онко-маркеров АФП и б-ХЧГ был в пределах нормы. При осмотре офтальмологом: острота зрения с коррекцией и поле зрения в норме. Зрачки равны, шире средних. Реакция зрачков на свет прямая и содружественная отсутствует. Конвергенция в норме, реакция зрачков на конвергенцию - живая. Движения глаз в полном объеме. Больной проведено частичное удаление опухоли пинеальной области. Результат гистологической верификации опухоли: герминома. Непосредственно после операции динамики зрительных и глазодвигательных функций не было. Больная получила 4 курса ПХТ с последующей ЛТ. МРТ с контрастным усилением через месяц после проведения комплексного лечения выявило полный регресс опухолей. Спустя 25 месяцев после окончания лечения у пациентки появились жалобы на ухудшение зрения на левый глаз. При осмотре офтальмолога острота зрения правого глаза составляла 1,0, левого – 0,01, обнаружен дефект поля зрения левого глаза по типу неправильного концентрического сужения (рисунок 36).

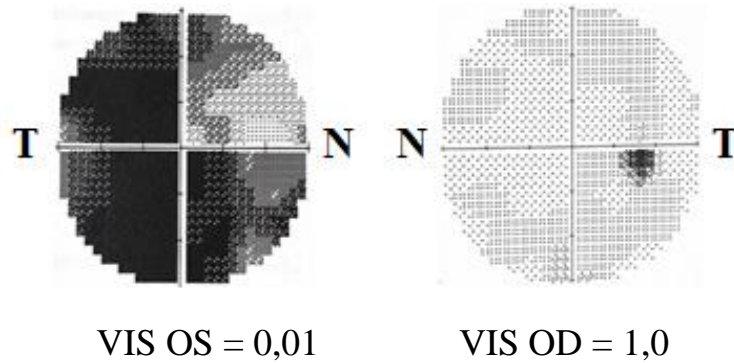
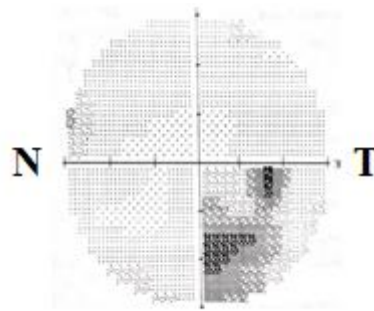


Рисунок 36 – Наблюдение. Больная К-к., 14 лет, и/б 550/09. Концентрическое сужение поля зрения левого глаза. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

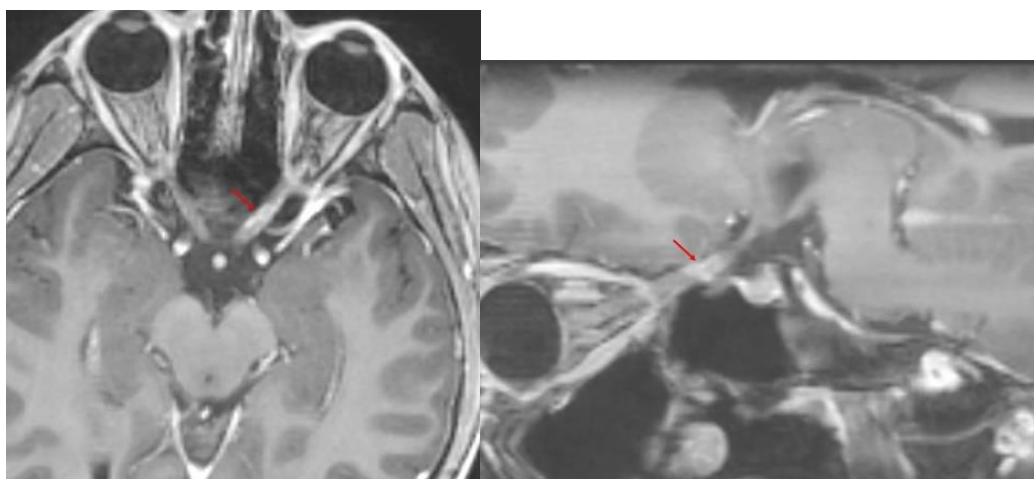
Спустя месяц при обследовании в Центре нейрохирургии слева был амавроз, острота зрения правого глаза оставалась в норме, однако в поле зрения правого глаза обнаружен дефект в нижне-височном квадранте (рисунок 37).



VIS OD = 1,0

Рисунок 37 – Наблюдение. Больная К-к., 14 лет, и/б 550/09. Поле зрения правого глаза. Начальный дефект в нижне-височном квадранте. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

На глазном дне картина первичной атрофии зрительных нервов: слева – полная, справа – частичная. При МРТ с контрастным усилением участков патологического контрастирования в супраселлярной и пинеальной области не выявлено. Обращало на себя внимание локальное патологическое контрастирование в области утолщения левого зрительного нерва (рисунок 38). Изменения были расценены как возможные последствия лучевой терапии на хиазмально-селлярную область.

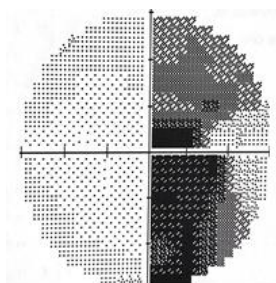


а.

б.

Рисунок 38 – Наблюдение. Больная К-к., 14 лет, и/б 550/09. МРТ головного мозга с контрастным усилением. На серии МР-томограмм в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях определяется патологическое утолщение и контрастирование интраканального и прехиазмального сегмента левого зрительного нерва (указано стрелками)

Пациентке назначена кортикостероидная терапия. Спустя 6 месяцев отмечено усугубление дефектов поля зрения правого глаза, острота зрения сохранялась в норме (рисунок 39).

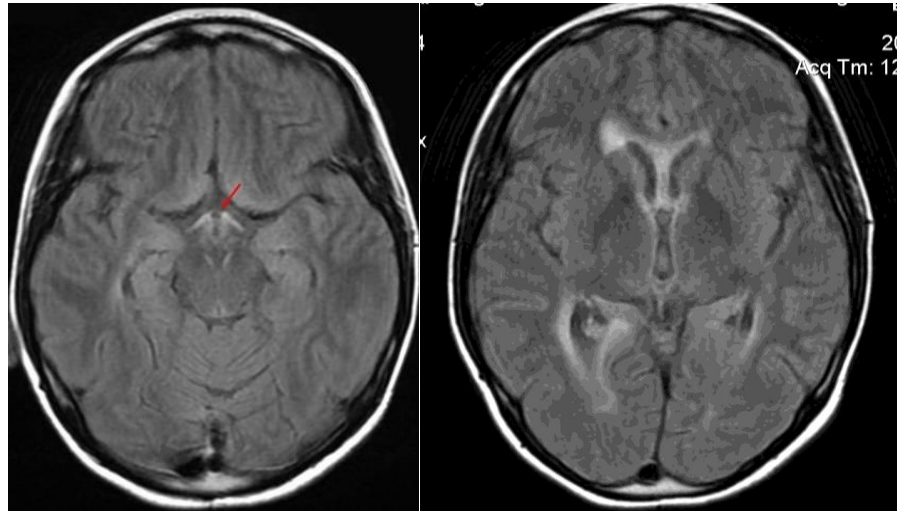


VIS OD = 1,0

Рисунок 39 – Наблюдение. Больная К-к., 14 лет, и/б 550/09. Поле зрения правого глаза. Полное выпадение височной половины. Статическая автоматическая периметрия Humphrey: программа Threshold test Central-30-2

В связи с отсутствием ответа на проводимую кортикоидную терапию, прогрессирующее снижение зрения, патологические изменения в интракраниальных отрезках зрительных нервов были расценены как результат инфильтративного опухолевого процесса. Больной было проведено 3 курса ПХТ и ЛТ на область ПЗП. Несмотря на проведение повторного лечения, заболевание прогрессировало. При

МР-исследовании в динамике определяли признаки распространения инфильтративного опухолевого процесса по структурам ПЗП и эпендиме желудочков (рисунок 40).



а.

б.

Рисунок 40 – Наблюдение. Больная К-к., 14 лет, и/б 550/09. На серии МР-томограмм в режиме T2-FLAIR (а, б) в аксиальной проекции выявлено повышение МР-сигнала в проекции хиазмы и перивентрикулярной зоне вокруг боковых желудочков мозга (на фоне отсутствия их расширения)

Зрительные функции единственного видящего правого глаза неуклонно снижались вплоть до амавроза. Больной провели повторный курс ПХТ. Несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, и спустя месяц после окончания повторного лечения пациентка скончалась.

Наблюдение демонстрирует клиническую картину рецидива бифокальной герминомы по структурам ПЗП. После проведенного комплексного лечения удалось достичь полного ответа опухоли в виде исчезновения ее очагов. Рецидив заболевания наступил спустя 25 месяцев после окончания лечения и проявил себя прогрессирующим снижением зрения и инфильтрацией структур ПЗП. Офтальмологическая симптоматика опередила данные МРТ.

Таким образом, в подгруппе больных с бифокальной герминомой положительная динамика отмечалась только со стороны зрительных функций у пациентов преимущественно с негрубыми зрительными нарушениями ранней

стадии и происходила на этапе ПХТ. Хирургическое вмешательство не ухудшало зрительные и глазодвигательные функции, но и не приводило к их улучшению.

Рецидив заболевания проявил себя прогрессирующим опухолью по желудочковой системе мозга и в супраселлярной области: в виде продолженного роста герминомы на месте первичного очага в супраселлярной области или в виде инфильтрации опухолью структур ПЗП. Увеличение объема опухоли на месте первичного очага не сопровождалось снижением зрительных функций. Рецидив по структурам ПЗП при отсутствии объемного образования в супраселлярной области проявился прогрессирующим снижением зрения.

Прогрессирования опухоли в пинеальной области среди наших больных не было.

4.2. Динамика офтальмологической симптоматики и результаты лечения у больных негерминомами герминативноклеточными опухолями

Нами проведен анализ динамики офтальмологической симптоматики после лечения у 66 больных с НГГКО. Офтальмологическая симптоматика раннего послеоперационного периода изучена у 61 больного, позднего послеоперационного периода – у 50 пациентов. Среди больных без хирургического лечения НГГКО динамика офтальмологической симптоматики исследована у 5 больных.

У больных с локализацией НГГКО в пинеальной области хирургическое вмешательство было у 49 больных: 34 больным выполнили тотальное удаление опухоли, 11 – субтотальное, 2 – частичное удаление, двум больным провели открытую биопсию образования.

Среди 12 больных с локализацией НГГКО в супраселлярной области объем хирургического вмешательства был следующим: 9 больным выполнили тотальное удаление образования, 1 – субтотальное, 1- частичное, одному больному провели открытую биопсию опухоли.

Шунтирующая операция была у 42 больных: у 25 – ВПШ, у 12 – тривентрикулостомия и у 5 – наружный вентрикулярный дренаж.

В раннем послеоперационном периоде из 26 больных с ЗДЗН динамика на глазном дне в виде частичного регресса была у 17 (65%) пациентов. Из них у 6 больных ликворошунтирующую операцию не проводили, частичный регресс ЗДЗН наступил на 8-9 сутки после тотального удаления опухоли пинеальной области. В 5 наблюдениях из 17 частичный регресс ЗДЗН наступил после проведенного тотального, либо субтотального удаления образования в сочетании с ликворошунтирующей операцией. У 6 пациентов из 17 частичный регресс ЗДЗН наблюдали после операции по разрешению ВЧГ. Положительная динамика была как среди больных с выраженными ЗДЗН (n=6), так и с умеренными (n=6) и начальными (n=5). Одновременно с регрессом ЗДЗН отмечали частичное, либо полное восстановление функций VI пары ЧМН (n=7). Корреляции динамики выраженности ЗДЗН в зависимости от гистологической структуры опухоли не получено.

Из 49 больных с НГГКО пинеальной области у 20 (41%) пациентов с уже имеющейся до лечения среднемозговой симптоматикой, непосредственно после операции отметили ее нарастание. Эти больные были после субтотального, либо тотального удаления образования. Усугубление глазодвигательных и зрачковых нарушений отмечали как среди пациентов с начальными (n=8) и умеренными расстройствами (n=8), так и с выраженными (n=4). Отрицательная динамика выражалась преимущественно в нарушении вертикального взора, нарастанием разностояния глаз по вертикали. Ограничение взора вверх усугубилось во всех 20 наблюдениях. Обращает на себя внимание, что у 11 из них непосредственно после операции возник грубый парез, либо паралич взора вниз. Появление этого симптома указывает на повреждение структур мезенцефальной ретикулярной формации. Положительную динамику глазодвигательной функции в виде частичного восстановления взора вверх отмечали только в двух (4%) наблюдениях из 49. У остальных 27 (55%) больных динамики не было.

Среди больных, которым было проведено хирургическое удаление опухоли пинеальной области, двое пациентов скончались на 3 и 20 сутки после операции в результате острого нарушения мозгового кровообращения, отека и дислокации

головного мозга. В одном наблюдении сразу после хирургического лечения развилась шунт-инфекция.

Динамики зрительных функций у больных после хирургического лечения опухоли, локализовавшейся в пинеальной области, не отмечали.

НГГКО супраселлярной области были представлены тератомами различной степени злокачественности и смешанными ГКО, включавшими элементы герминомы и тератомы. Среди 11 больных с супраселлярной локализацией НГГКО после хирургического удаления опухоли у 5 больных динамики зрения не было. В 5 наблюдениях на 1-3 сутки после хирургического удаления НГГКО отмечали положительную динамику зрительных функций в виде частичного восстановления остроты зрения и поля зрения: у 2 больных из них частично регрессировали начальные и умеренные зрительные нарушения, у 3 – грубые. У одного больного из 11 было ухудшение: острота зрения от 0,4 на правый глаз и 0,1 на левый непосредственно после тотального удаления опухоли ухудшилась до двустороннего амавроза. Согласно протоколу операции, опухоль грубо инфильтрировала окружающие структуры, в том числе зрительные нервы, хиазму, зрительные тракты. Опухоль была удалена полностью. При гистологическом исследовании определили смешанную ГКО с элементами герминомы и незрелой тератомы. При офтальмологическом исследовании в динамике в отдаленном периоде после операции, последующей ПХТ и ЛТ сохранялся двусторонний амавроз.

Динамику офтальмологической симптоматики в позднем послеоперационном периоде изучили у 58 больных: у 44 больных с локализацией НГГКО в пинеальной области, у 14 – в супраселлярной. Наблюдение в позднем послеоперационном периоде совпадало с этапом проведения ПХТ. Динамики зрительных функций как среди больных с пинеальной локализацией НГГКО, так и в когорте пациентов с супраселлярной локализацией, отмечено не было.

У всех пациентов (n=26) с наличием ЗДЗН в позднем послеоперационном периоде отмечен полный их регресс.

У больных с НГГКО пинеальной области динамика глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений была в 7 наблюдениях и выражалась в уменьшении

выраженности разностояния глаз, частичном восстановлении зрения вверх и, в меньшей степени – зрения вниз. Частичный регресс глазодвигательных расстройств отмечали среди больных с выраженной стадией нарушений. Динамики зрачковых нарушений не было. У 5 больных с недостаточностью III пары ЧМН до лечения, в позднем послеоперационном периоде отмечали частичный регресс птоза и движений глаз. Нарастания глазодвигательной и моторно-зрачковой функций на период проведения ПХТ среди наших больных не было. Динамика симптоматики у больных с НГГКО пинеальной области на этапах лечения представлена на рисунке 41. Корреляции динамики глазодвигательных и зрачковых нарушений от гистологического варианта НГГКО выявлено не было.

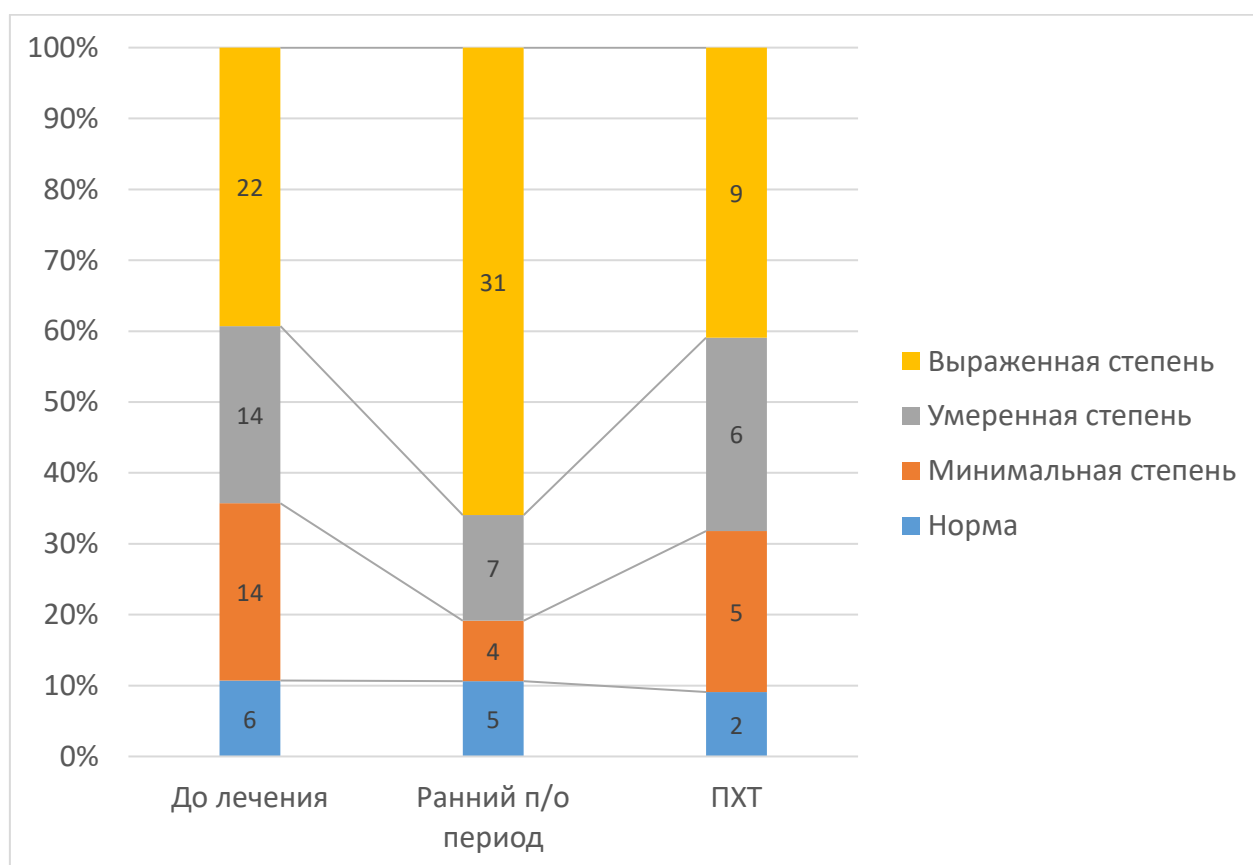


Рисунок 41 – Динамика глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с НГГКО пинеальной области на этапах лечения

Достоверная информации о проведении ЛТ у наших больных в историях болезни отсутствовала, в связи с чем анализ результатов на фоне ЛТ не проводился.

У 13 (22%) больных в сроки от 4 месяцев до 1 года после хирургического лечения имело место прогрессирование заболевания. Во всех 13 наблюдениях

первичный очаг опухоли локализовался в пинеальной области. Рецидивирование происходило по желудочковой системе головного и спинного мозга. Прогрессия заболевания проявлялась нарастанием общемозговой симптоматики, появлением, нарастанием неврологических нарушений. На фоне диссеминации опухоли 9 (16%) больных погибло. Четырем пациентам было проведено повторное лечение, сведений о результатах которого получить не удалось. Рецидив заболевания и летальный исход имел место среди больных с более злокачественными гистологическими формами НГГКО, составляющими группу плохого прогноза, а именно: эмбриональная карцинома (n=3), хориокарцинома (n=1), опухоль желточного мешка (n=1). Сведения о гистологической структуре опухоли у больных с рецидивом заболевания представлены на рисунке 42.



Рисунок 42 – Гистологическая структура НГГКО у больных с рецидивом опухоли

Таким образом, у больных с НГГКО супраселлярной области в раннем послеоперационном периоде после удаления опухоли улучшение зрительных функций происходило в 45% наблюдений, еще в 45% зрительные функции оставались без динамики. Динамики зрительных функций в позднем послеоперационном периоде не отмечали.

После тотального, либо субтотального удаления НГГКО пинеальной локализации имело место выраженное нарастание среднемозговой симптоматики.

Усугубление глазодвигательных функций происходило за счет нарастания ограничения взора вверх вплоть до его отсутствия и появления грубого пареза, либо паралича взора вниз. Когорта больных с НГГКО отличалась большей частотой рецидивирования и летальных исходов. Рецидив заболевания проявил себя преимущественно прогрессированием опухоли по желудочковой системе головного и спинного мозга.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРМИНОМ И НЕГЕРМИНОМНЫХ ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Офтальмологическая симптоматика, наряду с неврологическими, эндокринными проявлениями у больных с ГКО ЦНС является ведущей в данной патологии. Наше исследование основано на анализе офтальмологической симптоматики у 269 больных с ГКО. Группа пациентов с ЧГ была более многочисленной и составила 198 больных. Сравнительный анализ между группами с ЧГ и НГГКО был затруднителен в силу меньшего числа больных с НГГКО (n=71), разнообразия гистологической структуры и подходов к лечению (см. таблицу 9). Но несмотря на неоднородность группы, учитывая отсутствие достаточной информации в научной литературе, мы поставили перед собой задачу изучить и выделить отличительные клинические особенности, характерные для данной когорты больных.

Среди больных с ЧГ наибольшее число составили больные с локализацией опухоли в пинеальной области – 44%, в супраселлярной – 29%, бифокальный вариант расположения был в 27%. У больных с НГГКО пинеальная локализация опухоли также превалировала и наблюдалась в 79% наблюдений группы.

Группа НГГКО отличалась более ранним возрастом больных. Подавляющее большинство – 82% пациентов было детского возраста. Медиана возраста составила 12 лет. В то время, как среди больных с ЧГ при пинеальной и бифокальной локализации напротив, более половины (53%) когорты составили взрослые, медиана возраста достигала 18 лет. В подгруппе наблюдений с ЧГ супраселлярной области больных детского возраста было 74%, медиана возраста равнялась 15 годам.

Среди всех исследуемых больных превалировали лица мужского пола: в группе с ЧГ мужчины составили 70%, с НГГКО – 85%. При том, что в обеих группах локализация опухоли в пинеальной области была характерна для лиц

мужского пола, тогда как супраселлярное расположение чаще встречалось у лиц женского пола. Бифокальный вариант ЧГ среди наших больных также чаще встречался у мужчин.

Манифестация заболевания зависела от локализации опухоли вне ее гистологической структуры – как среди ЧГ, так и у больных с НГГКО пинеальная локализация определяла развитие ВЧГ вследствие обструкции опухолью водопровода мозга и проявлялась общемозговой симптоматикой, затем присоединялись глазодвигательные и зрительные расстройства. Среди больных с НГГКО ВЧГ в 46% сопровождалась развитием ЗДЗН. В подгруппе с пинеальной ЧГ ЗДЗН были в 54% наблюдений, с бифокальной ЧГ – в 23%. Манифестация опухоли в супраселлярной области проявляла себя развитием НД и, в последующем снижением зрительных функций. Однако, клиническая картина НГГКО отличалась более быстрым развитием заболевания и составляла не более нескольких месяцев, в то время, как среди больных с ЧГ был характерен более длительный анамнез (от нескольких месяцев до года).

Быстрое прогрессирование болезни у больных с НГГКО определяло тяжесть общего состояния, пациенты отличались большей частотой и выраженностью неврологических нарушений. Статистический анализ показал: среднемозговая симптоматика в группе с НГГКО также была более грубой, чем у больных с пинеальной ЧГ ($p=0,03$). Частоты выраженности среднемозговой симптоматики иллюстрирует рисунок 43.

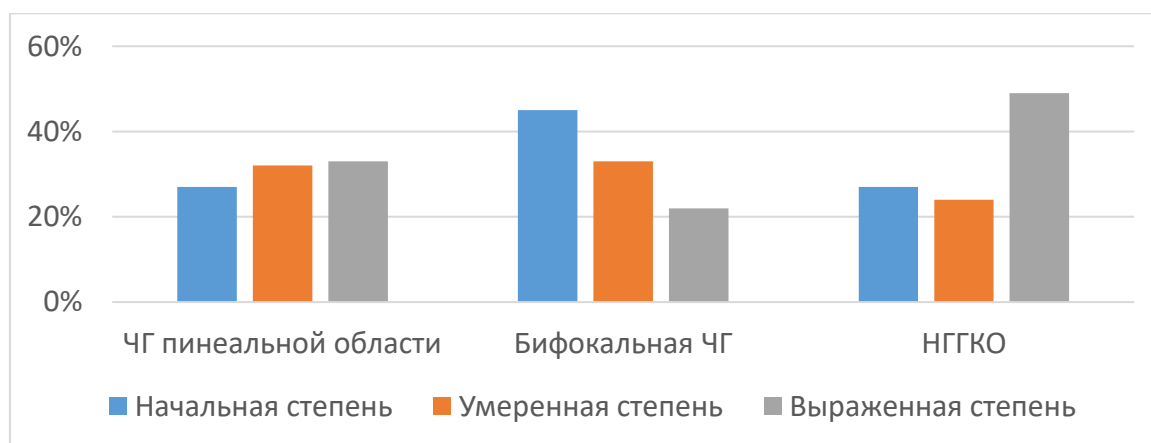


Рисунок 43 – Выраженность глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений у больных с ГКО ЦНС

Подходы к лечению в группах были различны: при подозрении у больного ЧГ супраселлярной, либо пинеальной области хирургическое вмешательство производили преимущественно с целью верификации опухоли с последующим проведением комбинированного полихимио- и лучевого лечения. Однако, части наших больных с ЧГ было проведено субтотальное, либо частичное удаление опухоли. Бифокальная локализация образований указывала на ЧГ и не требовала гистологического подтверждения. В отличие от ЧГ, при НГГКО целью хирургического вмешательства было тотальное удаление опухоли.

Изучение офтальмологической симптоматики в раннем и позднем послеоперационном периоде показало, что хирургическое удаление опухоли супраселлярной области как при ЧГ, так и при НГГКО не вызывало стойких ухудшений зрительных функций. В то время, как в пинеальной области в обеих подгруппах после удаления образования наблюдали появление, либо нарастание среднемозговой симптоматики. 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. По нашему мнению, грубое нарастание среднемозговой симптоматики у больных с НГГКО связано с большим объемом хирургического вмешательства. Нарастание среднемозговой симптоматики среди больных с ЧГ пинеальной области наблюдали в 27% больных, в подгруппе с бифокальной ЧГ – в 23%.

Частичный регресс ЗДЗН у части больных в обеих группах наблюдали еще в раннем послеоперационном периоде после удаления опухоли и/или проведения ликворошунтирующей операции. Последующее обследование офтальмологом проводилось в позднем послеоперационном периоде и приходилось на этап ПХТ, на фоне которого отмечали дальнейший регресс ЗДЗН.

В позднем послеоперационном периоде у больных с ЧГ пинеальной области имела место положительная динамика среднемозговой симптоматики, в то же время,

среди больных с НГГКО отчетливой динамики среднемозговой симптоматики не отметили.

Динамики офтальмологической симптоматики на фоне ЛТ у больных с ЧГ не выявлено. У больных с НГГКО исследование на фоне ЛТ не проводилось.

Безрецидивная выживаемость в нашей когорте больных с ЧГ составила от 86 до 92%. Максимальную безрецидивную выживаемость наблюдали у больных с ЧГ пинеальной области, у которых она достигала 92%. В подгруппе с бифокальной ЧГ показатель был несколько ниже и составил 87%. У больных с супраселлярной ЧГ безрецидивная выживаемость была несколько ниже, нежели при других локализациях и наблюдалась у 86% пациентов. Среди больных с НГГКО безрецидивная выживаемость была значительно ниже, нежели в группе с ЧГ и составила 78%.

Количество летальных исходов в группе с НГГКО также было выше – 13%. В то время, как у больных с ЧГ летальность составила 4% при супраселлярной и бифокальной локализации. Летальных исходов в подгруппе с пинеальной ЧГ зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГКО ЦНС – редкая злокачественная опухоль. Несмотря на невысокую распространенность ГКО ЦНС в популяции (0,4-3,4% от всех новообразований головного мозга), изучение клинического течения заболевания, его динамики и результатов лечения является актуальной проблемой как для онкологов и нейрохирургов, так и для офтальмологов.

По данным литературы, ГКО ЦНС чаще встречается у лиц мужского пола [62, 36, 7], среди наших больных также большинство составили лица мужского пола (в соотношении 2:1). Этот факт особенно ярко иллюстрирует распределение больных по половой принадлежности в зависимости от локализации опухоли. В нашей когорте больных соотношение мужчин и женщин при локализации ЧГ в пинеальной области составило 28:1. Среди НГГКО этот показатель составил 13:1. В то время, как супраселлярная локализация ЧГ отличалась большим числом женщин (2:1). Соотношение по полу при супраселлярной НГГКО было 1:1. В когорте бифокальных ЧГ количество мужчин превышало количество женщин в соотношении 5:1. Исследования отечественных и зарубежных авторов сходятся во мнении о превалировании лиц мужского пола среди больных с ГКО ЦНС пинеальной области [62, 36, 7]. О распределении по половому признаку у больных с супраселлярным расположением опухоли данные литературы указывают, что ГКО в супраселлярной области чаще поражает лиц женского пола [75, 54, 18]. При бифокальной ЧГ данные литературы разнятся и четкой корреляции по полу нет [120].

Распределение по возрасту в нашем исследовании иллюстрирует, что заболевание поражает лиц детского и молодого возраста от 8 до 39 лет. Медиана возраста у пациентов с ЧГ составила 18 лет, что совпадает с данными отечественных и зарубежных авторов. Для НГГКО характерно развитие в более раннем возрасте: медиана возраста в группе больных с НГГКО ЦНС составила 12 лет, что также соответствует результатам в мировой литературе [53, 60, 80, 85, 105, 108].

В нашей работе локализация ЧГ в пинеальной области характеризовалась более коротким анамнезом, нежели при супраселлярной локализации. Быстрое развитие заболевания в виде появления гипертензионно-окклюзионного синдрома происходило вследствие окклюзии опухолью водопровода мозга. Среднемозговая симптоматика в виде глазодвигательных и моторно-зрачковых нарушений характеризовалась развитием синдрома Парино и проявлялась позже. В мировой литературе освещается схожее клиническое течение заболевания [7, 109].

У больных с локализацией ЧГ в супраселлярной области и бифокальным вариантом отмечали более длительный анамнез заболевания. На первое место в клинической картине выступило развитие НД. Появление зрительных расстройств следовало после эндокринных нарушений и характеризовалось развитием хиазмального синдрома. Работы отечественных и зарубежных авторов в области эндокринологии, нейрохирургии и онкологии также отмечают эту тенденцию [9, 17, 26, 66, 101].

В работе А.Н. Коновалова и Д.И. Пицхелаури (2004), проанализированы данные 282 пациентов с объемными образованиями пинеальной области. Авторы пришли к выводу, что выраженность среднемозговой симптоматики зависит от гистологической характеристики опухоли. Так, среди всех опухолей пинеальной локализации, ЧГ вызывают наиболее выраженные глазодвигательные и зрачковые расстройства, этот факт подтверждает работа группы офтальмологов Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко [15]. Изучению офтальмологической симптоматики пинеальной ЧГ посвящено большое количество работ [7, 57, 65, 97]. Так, М.Т. Ноеhn (2017) с соавторами исследовали офтальмологическую симптоматику у 35 пациентов с опухолями пинеальной области. Глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения были у 18 из них. Однако, работа основана на различных гистологических типах опухолей пинеальной области помимо ГКО и не располагает данными о динамике офтальмологической симптоматики в ходе и после лечения [57].

Hankinson с соавторами (2016) изучали динамику глазодвигательных и зрачковых расстройств у пациентов с ЧГ пинеальной области. Авторы пришли к

выводу, что глазодвигательные и зрачковые нарушения были более выраженными среди больных, перенесших хирургическое удаление опухоли. Это проявилось более грубым нарушением вертикального взора и отсутствием прямой реакции зрачков на свет. Пациенты, получившие только ПХТ и ЛТ имели лучший прогноз восстановления глазодвигательных функций, в особенности – восстановления вертикального взора. Мы не можем полностью согласиться с этим суждением. Несмотря на то, что в нашей работе мы также отметили появление, либо усугубление среднетомозговой симптоматики в раннем послеоперационном периоде, обследование больных в позднем послеоперационном периоде показало частичный регресс среднетомозговой симптоматики. Регрессия опухоли и положительная динамика глазодвигательной и зрачковой функций до дооперационного уровня происходила на этапе ПХТ. Положительная динамика достигнута в 69% наблюдений среди больных с пинеальной локализацией ЧГ и в 23% случаев бифокальной ЧГ. Однако у части больных (31% с пинеальной локализацией и 77% бифокальной) среднетомозговая симптоматика сохранилась на прежнем уровне, несмотря на полный, либо частичный регресс опухоли по данным МРТ. Это позволяет предположить, что на развитие глазодвигательных и зрачковых расстройств влияет не только компрессия опухолью структур среднего мозга, но и их инфильтрация. Нарастание среднетомозговой симптоматики после операции среди наших больных было более выраженным у больных с НГГКО, нежели у больных с ЧГ. Также у части больных с НГГКО, в отличие от больных с ЧГ, в ранние сроки после операции возник парез, либо паралич взора вниз. Развитие грубой среднетомозговой симптоматики, на наш взгляд, возникало в результате большего объема хирургического удаления опухоли.

При локализации ЧГ в супраселлярной области, офтальмологические нарушения также выступают главенствующими в клинической картине заболевания [50, 116, 15]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что снижение зрительных функций у больных с супраселлярной ЧГ происходит в результате воздействия опухолью на структуры зрительного пути на основании головного мозга. Зрительные нарушения в исходе ЗДЗН в виде вторичной атрофии зрительных нервов встречаются значительно реже и имеют второстепенный характер [18,19].

В нашей работе ЗДЗН среди больных с супраселлярной ЧГ выявлены лишь в 4 наблюдениях и не являлись основной причиной зрительных нарушений. Анализ литературы показал, что зрительные нарушения, наравне с эндокринными расстройствами, являются одними из первых причин обращения больного к врачу. Однако эти исследования, как правило, произведены нейрохирургами, онкологами, радиологами, которые рассматривают преимущественно результаты того или иного вида лечения; анализ офтальмологической симптоматики не являлся основной задачей и раскрыт не в полной мере. Изучение офтальмологической симптоматики ГКО ЦНС основывается на небольших выборках, либо представлено в виде клинических наблюдений [34, 48, 77].

Оценка динамики зрительных расстройств у больных с ЧГ супраселлярной области недостаточно освещена в мировой литературе. Sano K., Matsutani M. (1981) предположили, что у пациентов с супраселлярной локализацией ЧГ с остротой зрения до лечения ниже 0,2 не следует ожидать положительной динамики зрительных функций после лечения, однако, в работе не оценивалась стадия зрительных нарушений. Nishio S. с соавторами (1993) также утверждают, что зрительные нарушения могут сохраняться на прежнем уровне, несмотря на уменьшение опухоли по данным МРТ. В настоящий момент механизм воздействия опухоли на структуры ПЗП остается дискутируемым. Учитывая агрессивный характер роста опухоли и динамику зрительных нарушений, авторы предположили, что в основе механизма снижения зрительных функций у пациентов лежит не только компрессия, но и инфильтрация структур ПЗП. Результаты нашего исследования иллюстрируют, что для оценки прогноза восстановления зрительных функций более показательным является стадия зрительных нарушений, а не их степень. Наш опыт показывает, что улучшение зрительных функций возможно в том числе и с выраженными зрительными расстройствами. Однако регресс зрительных нарушений происходит при ранней стадии. Хирургическое удаление в нашей когорте больных с ЧГ супраселлярной области не привело к стойкому ухудшению зрения.

В нашей работе установлено, что частичное восстановление глазодвигательных, моторно-зрачковых и зрительных функций у больных с ЧГ происходила преимущественно на фоне ПХТ. В то же время, несмотря на терапевтический эффект от лучевого лечения, ЛТ не приводила к изменению офтальмологической симптоматики у пациентов с ЧГ любой локализации. Благодаря высокой чувствительности ЧГ к химиопрепаратам, к моменту проведения ЛТ удавалось достичь полной, либо практически полной регрессии опухоли, что было подтверждено данными МРТ. Этот факт объясняет положительную динамику глазодвигательных, моторно-зрачковых и зрительных функций в ответ на ПХТ и ее отсутствие на момент проведения ЛТ. Данных о влиянии лучевого лечения на динамику офтальмологической симптоматики у больных с ЧГ пинеальной и супраселлярной области в мировой литературе нами не было обнаружено.

В нашей работе впервые на большом клиническом материале исследована структура и степень выраженности офтальмологической симптоматики у больных с НГГКО пинеальной и супраселлярной локализации, а также проведена сравнительная характеристика симптоматики в зависимости от гистологической структуры ГКО ЦНС. Офтальмологическая симптоматика была выявлена в 93% наблюдений. При пинеальной локализации преобладали выраженные глазодвигательные и моторно-зрачковые нарушения (43%), что значимо превышало их степень среди больных с пинеальной ЧГ ($p < 0,05$). В силу редкой встречаемости, исследования в мировой литературе, посвященные НГГКО ЦНС, основаны на небольшом клиническом материале, либо лишены подробной клинической характеристики [104, 60, 100, 116, 118].

Несмотря на совершенствование современных методов лечения и достижение высоких результатов общей выживаемости у больных с ЧГ ЦНС, выявление рецидивов опухоли до сих пор являются актуальной проблемой клиницистов. Частота рецидивов ГКО ЦНС в больших сериях наблюдений составляет от 8 до 36 %, для НГГКО характерна большая частота рецидивирования [5, 7, 28]. В нашей работе рецидив ЧГ был у 12% больных. Рецидив НГГКО выявлен

в 22% наблюдений. Полученные нами данные соответствуют результатам, представленным в литературе.

Известно, что для первичной ЧГ ЦНС характерно метастазирование по субхарноидальным пространствам головного и спинного мозга, однако, все большее внимание ученых привлекают случаи прогрессирования заболевания по структурам ПЗП. По мнению зарубежных авторов, локализация ЧГ в супраселлярной области характеризуется худшим прогнозом, нежели в пинеальной. Частота рецидивирования опухоли по оболочкам головного и спинного мозга при супраселлярной герминоме также выше (32-37%), чем при пинеальной локализации (6-10%) [5, 28, 29, 31]. Среди наших больных частота рецидивирования в когорте больных с локализацией ЧГ в супраселлярной области была выше, чем в пинеальной и составила 14%. Частота рецидивов у больных с пинеальной ЧГ достигала 8%. Рецидив бифокальной ЧГ имел место в 16%, что также превысило частоту рецидивирования пинеальной ЧГ.

Согласно Nakajima с соавторами, локализация ЧГ в супраселлярной области несет в себе риск развития рецидива заболевания. Ими представлены два случая рецидива супраселлярной ЧГ только по зрительным нервам [79]. L. S. Pereira с соавторами описали клинический случай метастазирования первичной супраселлярной ЧГ также по обоим зрительным нервам [92]. В нашей работе прогрессирование заболевания по структурам ПЗП при отсутствии признаков рецидива на месте первичного очага выявлено у 5 больных. Учитывая риск развития рецидива ЧГ по структурам ПЗП, по нашему мнению, при планировании ЛТ необходимо рассмотреть необходимость включения в объем облучения интракраниальных отрезков зрительных нервов и хиазму.

Для НГГКО характерно метастазирование опухоли по желудочковой системе головного и спинного мозга. Полученные нами результаты не противоречат данным литературы. Среди наших больных во всех случаях рецидива НГГКО было выявлено метастазирование по оболочкам головного и/или спинного мозга. Рецидив заболевания имел место во всех наблюдениях с более злокачественными формами

НГГКО, такими, как: эмбриональная карцинома (n=3), хориокарцинома (n=1), опухоль желточного мешка (n=1).

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.

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.

Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения офтальмологической симптоматики герминативноклеточных опухолей центральной нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что герминомы пинеальной области в 91% проявляются: средне мозговой 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 превалируют 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 средне мозговой 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 44).

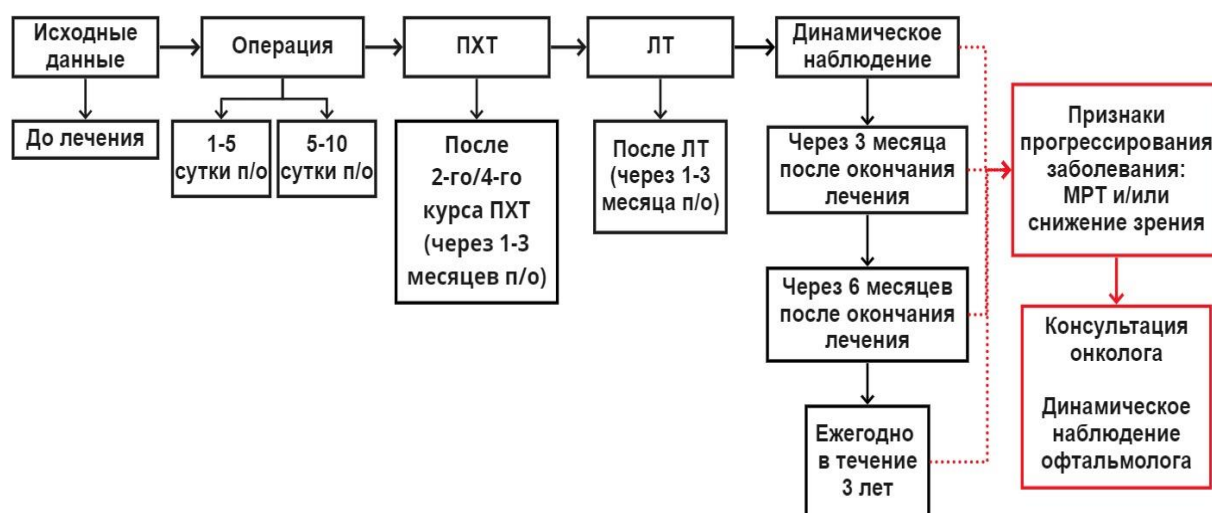


Рисунок 44 – Алгоритм офтальмологического обследования пациентов с герминативноклеточной опухолью пинеальной и супраселлярной локализации

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 СОКРАЩЕНИЙ

АФП	– альфа-фетопротеин
б-ХГЧ	– бета-хорионический гонадотропин человека
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВПШ	– вентрикуло-перитонеальное шунтирование
ВЧГ	– внутричерепная гипертензия
ГКО	– герминативноклеточная опухоль
ЗДЗН	– застойные диски зрительных нервов
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НГГКО	– негерминозная герминативноклеточная опухоль
НД	– несахарный диабет
ПЗП	– передний зрительный путь
ПО	– полный ответ
ПХТ	– полихимиотерапия
РОД	– разовая доза облучения
СОД	– суммарная доза облучения
СТБ	– стереотаксическая биопсия
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦНС	– центральная нервная система
ЧГ	– чистая герминома (pure germinoma)
ЧМН	– черепно-мозговой нерв
ЧР	– частичный регресс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизян В. Н. Клиническая и гистобиологическая характеристика первичных герминативноклеточных опухолей центральной нервной системы: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.28 / Азизян Вилен Неронович – Москва, 2005. – 182 с.
2. Бутенко Е.И. Нейроофтальмологическая симптоматика объемных образований среднего мозга, пинеальной области и моста: дис....канд. мед. наук: 14.01.07, 14.01.18 / Бутенко Елена Игоревна – Москва, 2012., Москва – 152 с.
3. Желудкова О. Г., Результаты лечения интракраниальных герминативноклеточных опухолей (ГКО) у детей по протоколу siop CNS gct-96 / Желудкова О. Г., Русанова М. Г., Горбатов С. В., Холодов Б. В., Щербенко О. И., Бородина И. Д., Меликян А. Г., Озерова В. И. // Сибирский онкологический журнал – 2006. - №1 – С. 46.
4. Клумбис Э.Л. Анатомо-клиническое обоснование выбора метода лечения у больных с опухолями шишковидного тела: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.28 // Клумбис Э.Л. – Москва, 1982. – 21 с.
5. Кобяков Г. Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга: дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.18, 14.01.12 // Кобяков Григорий Львович – Москва, 2011. – 188 с.
6. Коновалов А. Компьютерная томография при опухолях задних III отделов желудочка и шишковидного тела / Коновалов А., Корниенко В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 1983, №. 2. – С 3-11.
7. Лечение опухолей пинеальной области. / Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И. – М.: Издательство Т.М. Андреева, 2004 – 279 с.
8. Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология, Том 5. Заболевания спинного мозга и позвоночника / Корниенко В. Н., Пронин И. Н.– М.: ИП «Андреева ТМ. – 2006. – С. 601-611.
9. Мазеркина Н. А. Эндокринные нарушения после комплексной терапии злокачественных опухолей хиазмально-селлярной области и задней черепной

- ямки у детей: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.03 / Мазеркина Надежда Александровна – Москва, 2008. – 219 с.
10. Меликян А. Г., Стереотаксическая биопсия опухолей пинеальной области. / Меликян А. Г., Коршунов А. Г., Пицхелаури Д. И., Голанов А. В. // Вопросы нейрохирургии Н.Н. Бурденко. – 1997. - № 1. – С.19-23.
 11. Ольхова Л. В. Опыт лечения герминативно-клеточных опухолей головного мозга у детей / Ольхова Л.В. / Онкопедиатрия. – 2014. – №. 3 – С.65.
 12. Писарева Е. А. Молекулярно-генетические и клинические варианты несахарного диабета у детей и подростков: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.02 / Писарева Алена Александровна – Москва, 2013. – 23 с.
 13. Серова Н. К. Офтальмологическая симптоматика у больных с объемными образованиями среднего мозга и пинеальной области до и после хирургического лечения / Серова Н. К. и др. / Вопросы нейрохирургии Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82. – №. 3. – С. 42-47.
 14. Серова Н. К. Клиническая нейроофтальмология. Нейрохирургические аспекты/Серова Н.К. и др. Коллективная монография – 2011. – 344с.
 15. Нейроофтальмологическая симптоматика объемных образований среднего мозга, пинеальной области и мости/ Серова Н.К., Бутенко Е.И., Григорьева Н.Н. – М: 2018. - 93 с.
 16. Шамаев М. И. Анатомио-хирургические особенности опухолей области задних отделов III желудочка мозга / Шамаев М.И., Вербова Л.Н., Малышева Т.А., Мота М. // Украинский нейрохирургический журнал. – 2003. – №. 4. – С 28-32.
 17. AIDA T.Endocrine functions in children with suprasellar germinoma /AIDA T. et al. // Neurologia medico-chirurgica. – 1993. – Т. 33. – №. 3. – С. 152-157.
 18. Al-Hussaini M.Pineal gland tumors: experience from the SEER database / Al-Hussaini M. et al. // Journal of neuro-oncology. – 2009. – Т. 94. – №. 3. – С. 351.
 19. Allen J. C. Alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin determination in cerebrospinal fluid: an aid to the diagnosis and management of intracranial germ-

- cell tumors /Allen J. C. et al. // Journal of neurosurgery. – 1979. – T. 51. – №. 3. – C. 368-374.
20. Aoyama H. Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy /Aoyama H. et al. // Radiotherapy and oncology. – 1998. – T. 47. – №. 2. – C. 201-205.
21. Bartelmez G. W. The early development of the human brain / Bartelmez G. W. // Contrib Embryol Carnegie Inst. – 1962. – T. 37. – C. 13-32.
22. Baumgartner J. E. Pineal tumors/Baumgartner J. E., Edwards M. S. B. / Neurosurgery clinics of North America. – 1992. – T. 3. – №. 4. – C. 853-862.
23. Bender M.B. Brain control of conjugate horizontal and vertical eye movements: a survey of the structural and functional correlates/Bender M.B // Brain. – 1980. – T. 103. – № 1. – C. 23-69.
24. Bisdas S. Pediatric Tumor Neuroradiology/Bisdas S., D'Arco F. // Journal: Clinical Neuroradiology. – 2019. – C. 1-80.
25. Bruce J.N., Supracerebellar approach for pineal region neoplasms. / Bruce J.N., Stein B.M. // Operative neurosurgical techniques. Indications, methods, and results. – 1995 c. 755-763.
26. Buchfelder M. Endocrine disturbances in suprasellar germinomas / M. Buchfelder et al. // European Journal of Endocrinology. – 1989. – T. 120. – №. 3. – C. 337-342.
27. Büttner-Ennever J.A. Vertical gaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus / Büttner-Ennever J.A., et al. // Brain. –1982. – T. 105. – № 1. – C: 125-149.
28. Calaminus G. AFP/ β -HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89 / G. Calaminus1 et al. // Neuropediatrics. – 2005. – T. 36. – №. 02. – C. 71-77.
29. Calaminus G. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed

- by focal primary site irradiation for patients with localized disease / G. Calaminus, R. et al. / *Neuro-oncology*. – 2013. – T. 15. – №. 6. – C. 788-796.
30. Dufour C. Central nervous system germ cell tumors: an update / Dufour C., Guerrini-Rousseau L., Grill J // *Current opinion in oncology*. – 2014. – T. 26. – №. 6. – C. 622-626.
31. Cheng S. Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation / S. Cheng, J. et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – T. 127. – №. 1. – C. 173-180.
32. Chung S. Y. Treatment outcomes based on radiation therapy fields for bifocal germinoma: Synchronous or disseminated disease? / S. Y. Chung, et al. // *PloS one*. – 2019. – T. 14. – №. 10. – C. e0223481.
33. Crawford J. R. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis / J. R. Crawford, et al. / *Neurology*. – 2007. – T. 68. – №. 20. – C. 1668-1673.
34. Cohen D. A. Intracranial Pure Germinoma With Optic Nerve Infiltration / Cohen D.A. et al. // *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. – 2020. – T. 40. – №. 1. – C. 112-116.
35. Hay I. D. et al. Serum Immunoreactive Melatonin in Boys with Idiopathic Delayed Puberty / I.D. Hay et al. // *Clinical Science*. – 1982. – T. 63. – №. 3. – C. 26.
36. Cuccia V. Suprasellar / pineal bifocal germ cell tumors / Cuccia V., et al. // *Child's Nervous System*. – 2010. – T. 26. – №. 8. – C. 1043-1049.
37. Daroff R.B. Physiologic, anatomic and pathophysiologic considerations of eye movements. / Daroff R.B. // *Trans. Ophthalmol. Soc. U K.* - 1970. – T. 90. – C.409-416.
38. Daroff R.B. Supranuclear disorders of ocular control system in man. In *The control of eye movements*. / Daroff R.B., Hoyt W.F. // Academic Press, New York, 1971. – C. 117-235.

39. Dattoli M. J. Radiation therapy for intracranial germinoma: the case for limited volume treatment / Dattoli M. J., Newall J. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 1990. – T. 19. – №. 2. – C. 429-433.
40. DeCosse J. J. Embryonic inductive tissues that cause histologic differentiation of murine mammary carcinoma in vitro / J. J. DeCosse et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1975. – T. 54. – №. 4. – C. 913-922.
41. Dixon F. J. Testicular tumors. A clinicopathological study/ Dixon F. J., Moore R. A. // *Cancer*. – 1953. – T. 6. – №. 3. – C. 427-454.
42. Donat J.F. Pineal tumors: a 53-year experience / J. F. Donat, H. O., M. R. Gomez // *Aidi Neurol*. – 1978. – T. 35. – № 11. – C.736-740.
43. Dufour C. Central nervous system germ cell tumors: an update / Dufour C., Guerrini-Rousseau L., Grill J. // *Current opinion in oncology*. – 2014. – T. 26. – №. 6. – C. 622-626.
44. Echevarria M. E. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review / Echevarria M. E., Fangusaro J., Goldman S. // *Oncologist*. – 2008. – T. 13. – №. 6. – C. 690.
45. Edwards M. S. B. Pineal region tumors in children / Edwards M.S.B. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1988. – T. 68. – №. 5. – C. 689-697.
46. Fetcko K. Primary central nervous system germ cell tumors: a review and update / Fetcko K., Dey M. // *Medical research archives*. – 2018. – T. 6. – №. 3.
47. Foo A. S. Primary intracranial germ cell tumours: experience of a single South-East Asian institution / A. S.C.Foo, et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2014. – T. 21. – №. 10. – C. 1761-1766.
48. Frappaz D. et al. Visual complaints in intracranial germinomas / D Frappaz et al. // *Pediatric blood & cancer*. – 2017. – T. 64. – №. 10. – C. e26543.
49. Friedman N. B. Germinoma of the pineal. Its identity with germinoma (“seminoma”) of the testis/Friedman N. B. // *Cancer research*. – 1947. – T. 7. – №. 6. – C. 363-368.
50. Ganti S. R. et al. CT of pineal region tumors / Ganti, S.R, et al. // *American journal of roentgenology*. – 1986. – T. 146. – №. 3. – C. 451-458.

51. Gao Y. Clinicopathological and immunohistochemical features of primary central nervous system germ cell tumors: a 24-years experience / Gao Y. et al. // International journal of clinical and experimental pathology. – 2014. – T. 7. – №. 10. – C. 6965.
52. Goodwin T. L. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study / Goodwin T. L., Sainani K., Fisher P. G. // Journal of pediatric hematology/oncology. – 2009. – T. 31. – №. 8. – C. 541-544.
53. Herrmann H. D. Treatment of nongerminomatous germ-cell tumors of the pineal region / H.-D. Herrmann et al. // Neurosurgery. – 1994. – T. 34. – №. 3. – C. 524-529.
54. Haddock M. G. et al. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma / M. G. Haddock et al. // International Journal of Radiation Oncology* Biology*Physics. – 1997. – T. 38. – №. 5. – C. 915-923.
55. Halperin E. C. Pediatric Radiation Oncology / Halperin E. C. // Investigative radiology. – 1986. – T. 21. – №. 5. – C. 429-436.
56. Hitchon P. W. et al. Management and outcome of pineal region tumors / P. W. Hitchon et al. // Neurosurgery. – 1983. – T. 13. – №. 3. – C. 248-253.
57. Hoehn M. E. Children with dorsal midbrain syndrome as a result of pineal tumors / M. E. Hoehn et al. // Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 2017. – T. 21. – №. 1. – C. 34-38.
58. Hoffman H. J. Intracranial germ-cell tumors in children / Hoffman H. J. et al. // Journal of neurosurgery. – 1991. – T. 74. – №. 4. – C. 545-551.
59. Huang X. Recent advances in molecular biology and treatment strategies for intracranial germ cell tumors/Huang X. et al // World Journal of Pediatrics. – 2016. – T. 12. – №. 3. – C. 275-282.
60. Huang X. Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma / Huang X., Zhang R., Zhou L. F. // Pediatric neurosurgery. – 2009. – T. 45. – №. 5. – C. 354-360.
61. Jenkyn L.R. Voluntary and reflex vertical gaze and the medial longitudinal fasciculus / Jenkyn L.R., Reeves A.D. // Neuroophthalmology Focus - 1980.

62. Jennings M. T. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis / Jennings M. T., Gelman R., Hochberg F. // *Journal of neurosurgery*. – 1985. – T. 63. – №. 2. – C. 155-167.
63. Jensen A. W. Long-term follow-up of dose-adapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma / Jensen A. W. et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2010. – T. 77. – №. 5. – C. 1449-1456.
64. Jirasek J. E. Development of the genital system in human embryos and fetuses / Jirasek J. E. // *Development of the Genital System and Male Pseudohermaphroditism*/ed. MM Cohen–Baltimore: Johns Hopkins University Press. – 1971. – C. 3-23.
65. Jooma R. Diagnosis and management of pineal tumors / Jooma R., Kendall B. E. // *Journal of neurosurgery*. – 1983. – T. 58. – №. 5. – C. 654-665.
66. Jorsal T. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations / Jorsal T., Rørth M. // *Acta oncologica*. – 2012. – T. 51. – №. 1. – C. 3-9.
67. Kaatsch P. Annual Report 2002: German Childhood Cancer Registry / Kaatsch P., Kaletsch U., Michaelis J. // Mainz, Germany: Deutsches Kinderkrebsregister. – 2003. – T. 13.
68. Phi J. H. Latency of intracranial germ cell tumors and diagnosis delay / Phi J. H. et al. // *Child's Nervous System*. – 2013. – T. 29. – №. 10. – C.
69. Louis D. N. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / Louis D. N. et al. // *Acta neuropathologica*. – 2016. – T. 131. – №. 6. – C. 803-820.
70. Matsutani M. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors—the Japanese experience / Matsutani M. et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2001. – T. 54. – №. 3. – C. 311-316.
71. Matsutani M. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases / Matsutani M. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1997. – T. 86. – №. 3. – C. 446-455.

72. Matsutani M. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases / Matsutani M. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1997. – T. 86. – №. 3. – C. 446-455.
73. McCarthy B. J. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries/ McCarthy B. J. et al. // *Neuro-oncology*. – 2012. – T. 14. – №. 9. – C. 1194-1200.
74. Miller N.R .Newman N.J. Walsh and Hoyt. *Clinical Neuro- ophthalmology*, 5th ed. Williams &Wilkins / Miller N.R .Newman N.J. Walsh and Hoyt – Baltimore, 1998 – T. 1.- C. 1043-1330.
75. Miller N.R. Walsh and Hoyt. *Clinical Neuro- ophthalmology*,4th ed The Williams & Wilkins / Miller N.R. Walsh and Hoyt – Baltimore, 1985.- T. 2.- C. 652- 784.
76. Murray M. J. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours /Murray M. J. et al. // *The Lancet Oncology*. – 2015. – T. 16. – №. 9. – C. e470-e477.
77. Murray M. J. Identification of microRNAs from the miR-371~ 373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2011. – T. 135. – №. 1. – C. 119-125.
78. Nadkarni T. D. et al. Intracranial optic nerve germinoma / Murray M. J. et al. // *Journal of clinical neuroscience*. – 2004. – T. 11. – №. 5. – C. 559-561.
79. Nakajima T. Recurrent germinoma in the optic nerve: report of two cases / Nakajima T. et al. // *Neurosurgery*. – 2001. – T. 48. – №. 1. – C. 214-218.
80. Nakamura H. Evaluation of neoadjuvant therapy in patients with nongerminomatous malignant germ cell tumors/Nakamura H. et al. // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2011. – T. 7. – №. 4. – C. 431-438.
81. Narita Y. Trends and outcomes in the treatment of gliomas based on data during 2001–2004 from the Brain Tumor Registry of Japan Narita Y. et al. // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2015. – C. ra. 2014-0348.
82. Nishio S. Germ cell tumor in the hypothalamo-neurohypophysial region: clinical features and treatment / Nishio S. et al. // *Neurosurgical review*. – 1993. – T. 16. – №. 3. – C. 221-227.

83. Nomura K. Epidemiology of germ cell tumors in Asia of pineal region tumor / Nomura K. // *Journal of neuro-oncology*. – 2001. – T. 54. – №. 3. – C. 211-217.
84. Ogawa K. Spinal recurrence from intracranial germinoma: risk factors and treatment outcome for spinal recurrence / Ogawa K. et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2008. – T. 72. – №. 5. – C. 1347-1354.
85. Ogawa K. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients / Ogawa K. et al. // *Cancer*. – 2003. – T. 98. – №. 2. – C. 369-376.
86. Ono N. Recurrence of primary intracranial germinomas after complete response with radiotherapy: recurrence patterns and therapy / Ono N. et al. // *Neurosurgery*. – 1994. – T. 35. – №. 4. – C. 615-621.
87. Ono S. Circulating microRNA biomarkers as liquid biopsy for cancer patients: pros and cons of current assays / Ono N. et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2015. – T. 4. – №. 10. – C. 1890-1907.
88. Packer R. J. Intracranial germ cell tumors / Packer R. J., Cohen B. H., Cooney K. // *The oncologist*. – 2000. – T. 5. – №. 4. – C. 312-320.
89. Parkin D. M. The international incidence of childhood cancer / Parkin D. M. et al. // *International Journal of Cancer*. – 1988. – T. 42. – №. 4. – C. 511-520.
90. Pasik P. The pretectal syndrome in monkeys. I. Disturbances of gaze and body posture / Pasik P, Pasik T, Bender M.B. // *Brain*. – 1969. – T. 92. – №. 3. – C. 521-534.
91. Paximadis P. Patterns of failure in patients with primary intracranial germinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy / Paximadis P. et al. // *Pediatric neurology*. – 2012. – T. 47. – №. 3. – C. 162-166.
92. Pereira L. S. et al. Suprasellar germinoma and late perioptic seeding. / Pereira L. S. et al // *European journal of ophthalmology*. – 2008. - T. 18, №1. – C. 159-161.
93. Pierrot-Deseilligny et al. Parinaud's syndrome: electro-oculographic and anatomical analyses of six vascular cases with deductions about vertical gaze organization in the

- premotor structures / Pierrot-Deseilligny et al. // *Brain*. – 1982. – T. 105. – №. 4. – C. 667-696.
94. Pomarede R. Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: an attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients / Pomarede R. et al. // *The journal of pediatrics*. – 1982. – T. 101. – №. 3. – C. 374-378.
95. Poynter J. N. Incidence of intracranial germ cell tumors by race in the United States, 1992–2010/ Poynter J. N. et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2014. – T. 120. – №. 2. – C. 381-388.
96. Rajshekhar V. Computerized tomography—guided stereotactic surgery for brainstem masses: a risk—benefit analysis in 71 patients / Rajshekhar V., Chandy M. J. // *Journal of neurosurgery*. – 1995. – T. 82. – №. 6. – C. 976-981.
97. Rousselle C. Pineal region tumors: clinical symptoms and syndromes / Rousselle C. et al. // *Neurochirurgie*. – 2015. – T. 61. – №. 2-3. – C. 106-112.
98. Rupaimoole R. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression / Rupaimoole R. et al. // *Oncogene*. – 2016. – T. 35. – №. 33. – C. 4312-4320.
99. Russel DS I., Pathology of tumours of the nervous system/Russel DS I., Rubinstein L. J. // Baltimore: Williams & Wilkins. – 1977. – T. 25. – C. 284.
100. Russell D. S. The pinealoma: its relationship to teratoma / Russell D. S. // *The Journal of Pathology and Bacteriology*. – 1944. – T. 56. – №. 2. – C. 145-150.
101. SAEKI N. Long-term outcome of endocrine function in patients with neurohypophyseal germinomas / SAEKI N. et al. // *Endocrine journal*. – 2000. – T. 47. – №. 1. – C. 83-89.
102. Saito T. Tumor-infiltrating lymphocytes and histocompatibility antigens in primary intracranial germinomas / Saito T. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1989. – T. 70. – №. 1. – C. 81-85.
103. Sano K. Pinealoma (germinoma) treated by direct surgery and postoperative irradiation / Sano K., Matsutani M. // *Pediatric Neurosurgery*. – 1981. – T. 8. – №. 2. – C. 81-97.

104. Saran F. 41 Pineal Tumors: Germinomas and Non-germinomatous Germ Cell Tumors / Saran F. Peoples S. // *Clinical Endocrine Oncology*. – 2009. – C. 310.
105. Sato K. Pathology of intracranial germ cell tumors / Sato K., Takeuchi H., Kubota T. // *Pineal Region Tumors*. – Karger Publishers, 2009. – T. 23. – C. 59-75.
106. Sawamura Y. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? / Sawamura Y. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1997. – T. 87. – №. 2. – C. 262-266.
107. Sawamura Y. Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes/ Sawamura Y. et al. // *European journal of cancer*. – 1998. – T. 34. – №. 1. – C. 104-110.
108. Schneider D. T. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors / Schneider D. T. et al. // *Cancer research*. – 2001. – T. 61. – №. 19. – C. 7268-7276.
109. Sethi R. V. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors / Sethi R. V. et al. // *The Journal of pediatrics*. – 2013. – T. 163. – №. 5. – C. 1448-1453.
110. Shibamoto Y. Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume / Shibamoto Y. et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 1988. – T. 15. – №. 2. – C. 285-290.
111. Sonoda Y. Germ cell tumors in the basal ganglia: problems of early diagnosis and treatment / Sonoda Y. et al. // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2008. – T. 2. – №. 2. – C. 118-124.
112. Souweidane M. M. Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors / Souweidane M. M. et al. // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2010. – T. 6. – №. 2. – C. 125-130.
113. Ghim T. T. Response to neoadjuvant chemotherapy in children with pineoblastoma / Ghim T. T. et al. // *Cancer*. – 1993. – T. 72. – №. 5. – C. 1795-1800.
114. Takeuchi J. Suprasellar germinoma / Takeuchi J., Handa H., Nagata I. // *Journal of neurosurgery*. – 1978. – T. 49. – №. 1. – C. 41-48.

115. Tan C. Stem cell research points the way to the cell of origin for intracranial germ cell tumours / Tan C., Scotting P. J. // *The Journal of pathology*. – 2013. – T. 229. – №. 1. – C. 4-11.
116. Teilum G. The histogenetic-embryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas / Teilum G., Albrechtsen R., Nørgaard-Pedersen B. // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology*. – 1975. – T. 83. – №. 1. – C. 80-86.
117. Villano J. L. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries / Villano J. L. et al. // *Neuro-oncology*. – 2008. – T. 10. – №. 2. – C. 121-130.
118. Weksberg D. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature / Weksberg D. C., Shibamoto Y., Paulino A. C. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2012. – T. 82. – №. 4. – C. 1341-1351.
119. Witchi E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds / Witchi E. // *Contrib Embryol Carnegie Inst*. – 1948. – T. 32. – C. 67-80.
120. Yamini B. Initial endoscopic management of pineal region tumors and associated hydrocephalus: clinical series and literature review / Yamini B. et al. // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2004. – T. 100. – №. 5. – C. 437-441.
121. Yen P. S. Primary medulla oblongata germinoma: a case report and review of the literature / Yen P. S. et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2003. – T. 62. – №. 3. – C. 339-342.