

УДК 617.731-036:616.8:616.432-006.55

## Особливості нейроофтальмологічної симптоматики при супрапараселярному поширенні аденоми гіпофіза

К. С. Єгорова, канд. мед. наук; М. О. Гук, д-р мед. наук; О. М. Гук, канд. мед. наук;  
Л. О. Даневич, канд. мед. наук; Д.М. Цюрупа, канд. мед. наук; А.О. Мумлєв, канд. мед. наук

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»;

Київ (Україна)

E-mail: iegorova\_katya@ukr.net

**Вступ.** Серед новоутворень основи черепа перше місце займає аденома гіпофіза (АГ) – доброякісне новоутворення, яке розвивається з клітин передньої доли гіпофіза та складає 12-15% всіх внутрішньочерепних пухлин. При супрапараселярному поширенні відбувається ріст новоутворення вгору, що викликає компресію опто-хіазмального комплексу, та латерально в кавернозний синус. Тривала компресія хіазми призводить до розвитку первинної нисхідної атрофії зорових нервів (АЗН) у 31-72% хворих, та у 3,5-16% може бути причиною сліпоти, що обумовлює актуальність питання.

**Мета дослідження.** Проаналізувати особливості нейроофтальмологічної симптоматики в динаміці спостереження при супрапараселярному поширенні аденоми гіпофіза.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходились 107 хворих з супрапараселярною АГ, які одержували лікування в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 2017 по 2018 рр. Основну групу склали 49 хворих (98 очей) зі зниженням гостроти зору та/або дефектами поля зору. Проведено комплексне клініко-неврологічне, нейроофтальмологічне, отоневрологічне дослідження, що включало нейровізуалізуючі обстеження.

**Результати.** У клінічній картині АГ з супрапараселярним розповсюдженням переважають зорові розлади з розвитком різко асиметричного хіазмального синдрому, що характеризується переважанням вкрай важкої втрати гостроти зору (25,5% очей) та значною втратою світлової чутливості (39,8% очей) на одному оці, з початковими або помірними змінами гостроти зору та поля зору на іншому оці, розвитком первинної нисхідної АЗН у 36 (73,5%) хворих. В результаті лікування відновлення та покращення гостроти зору спостерігалось на 57 (58,2%) очах, показника середньої сумарної втрати світлочутливості на 46 (46,9%) очах.

**Висновки.** Супрапараселярні АГ характеризуються розвитком зорових та око-рухових порушень, що свідчить про різні напрямки поширення новоутворення. У клінічній картині захворювання переважають зорові розлади з розвитком різко асиметричного хіазмального синдрому. Встановлено, що в результаті лікування відбувається стабілізація або покращення гостроти зору з  $0,51 \pm 0,04$  до  $0,66 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ) та зменшення дефектів поля зору по показнику середньої сумарної втрати світлочутливості з  $12,11 \pm 0,69$  до  $8,6 \pm 0,7$  дБ ( $p < 0,05$ ).

### Ключові слова:

атрофія зорового нерва, аденома гіпофіза, хіазмальний синдром

**Вступ.** Серед новоутворень основи черепа перше місце займає аденома гіпофіза (АГ) – доброякісне новоутворення, яке розвивається з клітин передньої доли гіпофіза та складає 12-15% всіх внутрішньочерепних пухлин [1, 12].

Клінічна картина захворювання визначається гормональною активністю, розмірами, об'ємною дією, поширенням новоутворення.

При гормонально-активних АГ відбувається гіперсекреція гормонів та розвиваються важкі клінічні захворювання та синдроми (акромегалія, хвороба Кушинга, гіперпролактинемія), що дозволяє встановити діагноз на ранніх стадіях захворювання при малих розмірах новоутворення. Гормонально-неактивні АГ

(ГНАГ) не виявляють ознак гормональної активності та на ранніх стадіях захворювання мають безсимптомний характер. ГНАГ та пролактиноми в похилому віці можуть досягати значних, іноді велетенських розмірів, що викликає труднощі хірургічного лікування [2, 3].

Клінічна картина захворювання залежить від спрямування росту АГ. Важливою, при значному екстраселярному поширенні, є класифікація за G.M. Yassargil, (1996), яка детально відображує напрямки росту АГ [4]. При супрапараселярному поширенні відбувається ріст новоутворення вгору, що викликає компресію

опто-хіазмального комплексу, та латерально в кавернозний синус (рис.1). При поширенні новоутворення в кавернозний синус для визначення ступеня інвазії використовується класифікація за Е. Knosp зі спів. (1993) [5].

Окорухові порушення (ОРП) виникають при розповсюдженні пухлини в кавернозний синус у 1,4-17% хворих при класичному перебігу та у 45 – 57% – при інсультоподібному [6, 7, 8]. ОРП розвиваються в результаті стиснення або інфільтрації пухлиною медіальної стінки кавернозного синусу та його структур, що супроводжується ураженням III, IV, VI черепних нервів (ЧН). Паралітична косоокість супроводжується обтяжливим для хворих двоїнням в очах, запамороченням, головним болем, хиткістю під час ходьби, нудотою. Частіше зустрічається ураження окорухового нерва (III ЧН), що проявляється птозом, мідріазом, обмеженням руху очного яблука догори, донизу та до середини.

Компресійний вплив новоутворення на структури переднього зорового шляху виникає в офтальмологічній стадії захворювання та характеризується виникненням хіазмального синдрому, який відзначається зниженням гостроти зору, змінами полів зору по бітемпоральному типу та виникненням первинної нисхідної атрофії зорових нервів (АЗН) [1, 9].

Розвиток зорових розладів відбувається переважно поступово, однак можлива раптова значна втрата зорових функцій та виникнення ОРП при інсультоподібному перебігу АГ. Тривала компресія опто-хіазмального комплексу призводить до розвитку первинної нисхідної АЗН у 31-72% хворих та може бути причиною сліпоти у 3,5-16%, що обумовлює актуальність питання [10, 11, 13, 14].

**Мета дослідження.** Проаналізувати особливості нейроофтальмологічної симптоматики в динаміці спостереження при супрапараселярному поширенні аденоми гіпофіза.

#### Матеріал і методи

Обстежено 107 хворих з супрапараселярною АГ до та після лікування, які знаходились на лікуванні в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 2017 по 2018 рр. Основну групу склали 49 хворих (98 очей), які мали зорові порушення. Жінок було 22 (44,9%), чоловіків – 27 (55,1%). Вік обстежених коливався від 21 до 74 років, середній –  $50,3 \pm 1,9$  років. Критерієм включення в дослідження були верифіковані випадки АГ з супрапараселярним поширенням, наявність зорових розладів (зниження гостроти зору та/або порушення полів зору).

Всім хворим проводилось клініко-неврологічне, офтальмологічне, отоневрологічне обстеження до та після лікування. Первинне обстеження проводили на 1-2 добу після госпіталізації, повторне – 5-7 доба післяопераційного періода. Застосовували інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Виконувався комплекс нейровізуалізуючих обстежень: прицільна рентгенографія турецького сідла, магніторезонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ).

Нейроофтальмологічне обстеження включало візометрію з оптимальною корекцією, біомікроскопію, периметрію (кінетичну та статичну), офтальмоскопію (пряму та зворотню). Стадії зниження гостроти зору: початкове зниження (0,7–0,9), помірне (0,4–0,6), важке (0,1–0,3), вкрай важке (<0,1). При проведенні автоматичної статичної периметрії («Centerfield 2», Німеччина) визначали локалізацію дефектів та показник сумарної втрати світлочутливості (MD). Стадії втрати світлочутливості (згідно модифікованої класифікації М. Wall): початкова втрата світлочутливості (MD від -2 до -4 дБ), помірна (MD між -4 та -12 дБ), важка (MD від -12 до -20 дБ), вкрай важка (MD більше -20 дБ). При неможливості визначення поля зору у зв'язку з вкрай низькими зоровими функціями хворий зараховувався в групу вкрай важкої втрати світлочутливості.

Хіазмальний синдром вважали симетричним при коливанні гостроти зору та показника середньої сумарної втрати світлочутливості в межах однієї стадії на обох очах. Асиметричним хіазмальний синдром вважали при різниці в одну стадію, різко асиметричним – в дві стадії і більше.

Об'єм рухів очних яблук визначали в кожному з чотирьох головних напрямках в балах. Досліджувались пряма та співдружна зінична реакція на світло, ширина та симетричність зіниць. При наявності мідріазу, який був викликаний ураженням III черепномозкового нерва, гострота зору перевірялась з діафрагмою.

Статистичний аналіз проведено за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 6.0». Результати дослідження представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки середнього ( $M \pm m$ ). Для визначення вірогідності розбіжностей ( $p$ ) показників незалежних груп застосовано  $t$ -критерій Стьюдента для непов'язаних сукупностей. Достовірною вважалася різниця при  $p < 0,05$ .

#### Результати

В послідовній хірургічній серії 465 хворих на АГ в період з 2017 по 2018 рр. АГ з супрапараселярним розповсюдженням було виявлено у 107 (23%) пацієнтів. Ізольоване порушення зорових функцій при супрапараселярному розповсюдженні (зниження гостроти зору та/або порушення поля зору) спостерігалось у 42 (39,3%) хворих. Ізольовані окорухові порушення (ОРП) – 5 (4,7%) хворих. Поєднане порушення зорових функцій та ОРП – 7 (6,5%) хворих. Основну групу склали хворі з порушенням зорових функцій – 49 хворих (98 очей), 7 з яких мали окорухові порушення.

Згідно гормональної активності спостерігалось таке розподілення хворих, включених в основну групу: ГНАГ – 42 (85,7%) хворих, пролактиноми – 5 (10,2%), соматотропіноми – 1 (2%). Макроаденоми гіпофіза (розмір в діаметрі  $>15$  мм та  $< 35$ мм) спостерігали у

37 (75,5%) хворих, 12 (24,5%) хворих мали великі або гігантські АГ (розмір > 35 мм).

Маніфестація захворювання зоровими розладами спостерігалась у 41 (83,6%) хворих. Скарги на погіршення гостроти зору та/або порушення поля зору спостерігались у 46 (93,8%) хворих. Двоїння турбувало 7 (14,3%) хворих. Зорові порушення розвивались переважно поступово від 1 місяця до 3 років. Гостре погіршення функції зору мали 10 хворих на тлі різкого головного болю.

У 46 хворих (93,8%) було виявлено зниження гостроти зору на одному або обох очах; у 17 хворих (37%) – на одному оці гострота зору 1,0, на другому – нижче 1,0, у 11 (23,9%) – нижче 1,0 на обох очах, у 14 (30,4%) – на одному оці нижче 1,0, на другому – нижче 0,1, у 4 (8,7%) – нижче 0,1 на обох очах. Показники гостроти зору представлені в таблиці 1. Сліпота спостерігалась у 7 (14,3%) хворих (7 очей).

При дослідженні поля зору методом статичної автоматичної периметрії зміни було виявлено у всіх хворих на одному чи обох очах. Дефекти розподілились таким чином: темпоральна геміанопсія (повна, часткова) – 43 (43,9%) ока, темпоральна геміанопсія з центральною скотою – 18 (18,4%) очей, центральна скотома – 7 (7,2%) очей, залишкове поле зору у внутрішньо-назальному квадранті, з втратою центрального зору – 6 (6,1%) очей, назальна геміанопсія – 1 (1%) око, гомімна геміанопсія – 1 хворий (2 ока, 2%), без змін – 11 (11,2%) очей. Визначення поля зору було неможливим через вкрай низькі зорові функції на 10 (10,2%) очах. Розподіл хворих по показнику втрати світлочутливості представлений в таблиці 2.

Хізмальний синдром мав симетричний характер у 12 (24,5%) хворих; асиметричний – 11 (22,5%) хворих, різко асиметричний – 26 (53%) хворих. При офталь-

москопії спостерігали первинну нисхідну атрофію зорових нервів у 36 (73,5%) хворих: двобічну – 27 хворих (54 ока), однібічну – 9 хворих (9 очей). Ангіопатію сітківки виявлено на 35 очах.

ОРП було виявлено у 7 (14,3%) хворих: у 3 – парез VI ЧН, у 2 – парез III ЧН, у 2 – поєднаний парез III, IV, VI ЧН.

Консервативне лікування препаратами каберголіну (достінекс) отримали 2 хворих з пролактиномами, решті (47 хворих) виконано трансназальні трансфеноїдальні операції.

Гострота зору 1,0 збереглась на 23 (23,5%) очах, відновлення до 1,0 відбулось на 24 (24,5%) очах; покращення – 33 (33,7%) ока; без динаміки – 16 (16,3%) очей; погіршення – 2 (2%) ока (табл. 1). Виявлена вірогідна різниця в показниках гостроти зору: до лікування  $0,51 \pm 0,04$ , після лікування  $0,66 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ).

Поле зору залишилось нормальним на 10 (10,2%) очах, відновилося до норми на 14 (14,3%), покращилось на 32 (32,7%) очах, залишилось без змін на 41 (41,8%) оці, погіршення на 1 (1%) оці. Виявлена вірогідна різниця показника середньої сумарної втрати чутливості: до лікування  $12,11 \pm 0,69$  дБ та після лікування  $8,6 \pm 0,7$  дБ ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Повний регрес ОРП спостерігався у 5 хворих, частковий у 2 хворих.

Таким чином, на великій когорті пацієнтів з супрапараселярним розповсюдженням АГ виявлено особливості зорових розладів та вивчено їх динаміку в результаті лікування.

У хворих мали місце не тільки зорові розлади (зниження гостроти зору та/або порушення поля зору), а й ОРП, що свідчило про різні напрямки поширення пухлини: компресія оптикохазмального комплексу супраселярною частиною та ураження III, IV, VI ЧН в їх інтракавернозній частині.

**Таблиця 1.** Гострота зору у хворих на супрапараселярні АГ до і після лікування

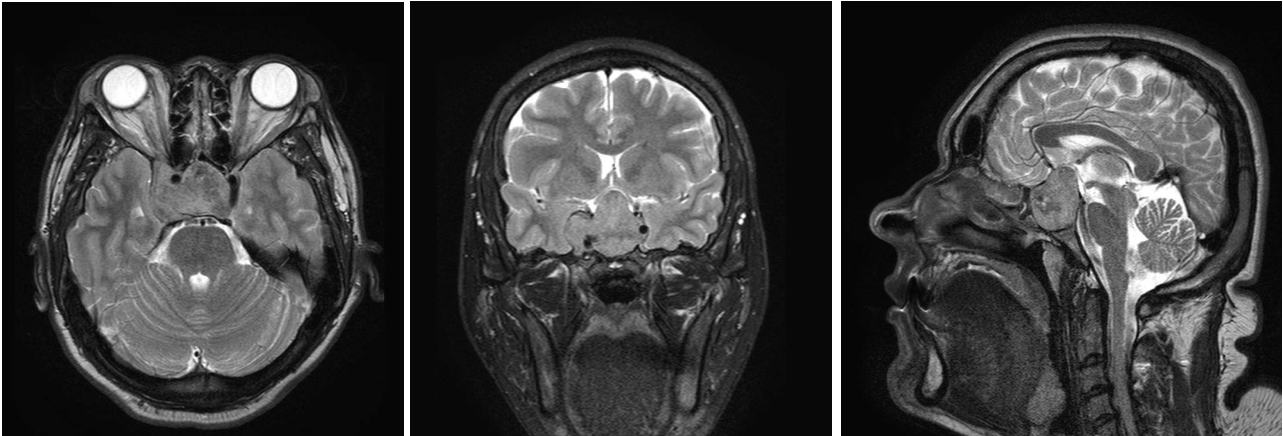
Гострота зору, (очі, n=98)	До лікування		Після лікування	
	абс	%	абс	%
1,0	23	23,5	47	47,9
0,7-0,9	19	19,4	11	11,2
0,4-0,6	15	15,3	13	13,3
0,1-0,3	16	16,3	13	13,3
Менше 0,1	25	25,5	14	14,3
Всього	98	100	98	100
M±m	0,51 ± 0,04		0,66 ± 0,03	
p	<0,05			

p – порівняння показників у середині групи до та після лікування

**Таблиця 2.** Середня сумарна втрата світлової чутливості (MD) на очах у хворих на супрапараселярні АГ до і після лікування

MD, очі, n=98	До лікування		Після лікування	
	абс	%	абс	%
< -2 дБ	12	12,3	24	24,5
від -2 до -4 дБ	4	4,1	7	7,1
від -4 до -12 дБ	31	31,6	39	39,8
Від -12 до -20 дБ	39	39,8	18	18,4
> -20 дБ	12	12,2	10	10,2
Всього	98	100	98	100
M±m	12,11 ± 0,69		8,6 ± 0,7	
p	<0,05			

p – порівняння показників у середньому до та після лікування



**Рис. 1.** Пацієнт П., 25 років, Гігантська супрапараселярна аденома гіпофіза, інвазивна форма: проростання лівого кавернозного синуса до ступеня Кносп IV. МРТ головного мозку (T1 зважені зображення): А – аксіальна проекція; Б – фронтальна проекція; В – сагітальна проекція.

Тривала компресія оптохіазмального комплексу пухлиною може призводити до ішемічних та атрофічних незворотніх змін зорових нервів. У клінічній картині захворювання переважають зорові розлади з розвитком різко асиметричного хіазмального синдрому, що характеризується переважанням вкрай важкої втрати гостроти зору (25,5% очей) та значною втратою світлової чутливості (39,8% очей) на одному оці з початковими або помірними змінами гостроти зору та поля зору на другому оці та розвитком первинної нисхідної атрофії зорових нервів у 36 (73,5%) хворих.

В результаті лікування відновлення та покращення гостроти зору спостерігалось на 57 (58,2%) очах, показника середньої сумарної втрати світлочутливості на 46 (46,9%) очах.

Виявлена вірогідна різниця показників гостроти зору та показника середньої сумарної втрати світлочутливості в результаті лікування.

#### Висновки

Супрапараселярні АГ характеризуються розвитком зорових та окозорових порушень, що свідчить про різні напрямки поширення пухлини. У клінічній картині захворювання переважають зорові розлади з розвитком різко асиметричного хіазмального синдрому. Встановлено, що в результаті лікування відбувається стабілізація або покращення гостроти зору з  $0,51 \pm 0,04$  до  $0,66 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ) та зменшення дефектів поля зору по показнику середньої сумарної втрати світлочутливості з  $12,11 \pm 0,69$  до  $8,6 \pm 0,7$  дБ ( $p < 0,05$ ).

#### Література

1. **Abouaf L.** Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma / L. Abouaf, A. Vighetto, M. Lebas // *Annals of Endocrinology*. – 2015. – V. 76, №3. – P. 210-219.
2. **Kitthaweesin K.** Ocular manifestations of suprasellar tumors / K. Kitthaweesin, C. Ployprasith // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2008. – V. 91, №5. – P. 711-715.
3. **Ntali G.** Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas / G. Ntali, J.A. Wass // *Pituitary*. – 2018. – V. 21, №2. – P. 111-118.
4. **Yasargil M. G.** *Microsurgery Applied to Neurosurgery* / M. G. Yasargil. — Stuttgart: Thieme, 1969.
5. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings / E. Knosp, E. Steiner, K. Kitz, C. Matula // *Neurosurgery*. – 1993. – Vol. 33, №4. – P. 610-617; discussion 617-618.
6. **Kim S. H.** Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour / S. H. Kim, K. C. Lee, S. H. Kim // *J. of Clinical Neurosciense*. – 2006. – №14. – P.1158-1162.
7. Surgical outcome of oculomotor nerve palsy in pituitary adenoma / Chuang C. C., Chen E., Huang Y.C. [et al.] // *J. Clin. Neurosci*. – 2011. – V.18, №11. – P.1463 – 1468.
8. Third, fourth, and sixth cranial nerve palsies in pituitary apoplexy / Hage R., Eshraghi S. R., Oyesiku N. M. [et al.] // *World Neurosurg*. – 2016. – N.94. – P.447-452.
9. Visual field defects in 23 acromegalic patients / Kan E., Kan E.K., Atmaca A. [et al.] // *Int. Ophthalmol*. – 2013. – V. 33, №3. – P.521-525.
10. Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas / A. Poon, P. McNeill, A. Harper, J. O'Day // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol*. – 1995. – Vol.23, №2. – P.107-115.
11. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection / J. B. Kerrison, M.J. Lynn, C. A. Baer [et al.] // *Am. J. Ophthalmol*. – 2000. – V. 130, №6. – P.813-820.
12. **Гук М. О.** Діагностика та комплексне лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза: дис. ...доктора мед. наук:14.01.05 / М. О. Гук. – К., 2017. – 328 с.
13. **Серова Н. К.** Клиническая нейроофтальмология. Нейрохирургические аспекты / Н. К. Серова. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2011. – 140 с.
14. **Трон Е. Ж.** Заболевания зрительного пути / Е. Ж. Трон. – Москва: Медгиз, 1955. – 394 с.

*Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

Поступила 03.07.2019

## Особенности нейроофтальмологической симптоматики при супрапараселлярном распространении аденомы гипофиза

Егорова Е.С., Гук Н.А., Гук А.Н., Даневич Л.А., Цюрупа Д.М., Мумлев А.О.

ГУ «Институт нейрохирургии имени А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев (Украина)

**Введение.** Среди новообразований основания черепа первое место занимает аденома гипофиза (АГ) – доброкачественное новообразование, развивающееся из клеток передней доли гипофиза и составляющее 12-15% всех внутримозговых опухолей. При супрапараселлярном распространении происходит рост новообразования вверх, что вызывает компрессию оптического хиазмального комплекса, и латерально, в кавернозный синус. Длительная компрессия хиазмы приводит к развитию первичной нисходящей атрофии зрительного нерва (АЗН) у 31-72% больных, у 3,5-16% может быть причиной слепоты, что определяет актуальность вопроса.

**Цель исследования.** Проанализировать особенности нейроофтальмологической симптоматики в динамике наблюдения при супрапараселлярном распространении аденомы гипофиза.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 107 больных с супрапараселлярной АГ, лечившихся в ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» в период с 2017 по 2018 гг. Основную группу составили 49 больных (98 глаз) со снижением остроты зрения и/или дефектами поля зрения. Проведено комплексное клиничко-неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое обследование, включающее нейровизуализирующие исследования.

**Результаты.** В клинической картине АГ с супрапараселлярным распространением преобладают зрительные нарушения с развитием резко асимметричного хиазмального синдрома, который характеризуется преобладанием крайне тяжелой потери зрения (25,5% глаз) и значительной потерей световой чувствительности (39,8% глаз) на одном глазу с начальными или умеренными изменениями остроты зрения и поля зрения на другом глазу, развитием первичной нисходящей АЗН у 36 (73,5%) больных. В результате лечения восстановления и улучшения остроты зрения наблюдается на 57 (58,2%) глазах, показателя средней суммарной потери светочувствительности на 46 (46,9%) глазах.

**Выводы.** Супрапараселлярные АГ характеризуются развитием зрительных и глазодвигательных нарушений, что свидетельствует о разных направлениях распространения новообразования. В клинической картине заболевания преобладают зрительные нарушения с развитием резко асимметричного хиазмального синдрома. Установлено, что в результате лечения происходит стабилизация или улучшение остроты зрения с  $0,51 \pm 0,04$  до  $0,66 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ) и уменьшение дефектов поля зрения по показателю средней суммарной потери световой чувствительности с  $12,11 \pm 0,69$  до  $8,6 \pm 0,7$  дБ ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** атрофия зрительного нерва, аденома гипофиза, хиазмальный синдром