

Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластозах

Н.Ю. Юсеф¹Е.Н. Мисюрина²Э.Э. Казарян¹Д.В. Анджелова¹М.В. Воробьева¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»
ул. Пехотная, 3, Москва, 123182, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(3):528–535

В статье рассмотрены различные офтальмологические проявления при гемобластозах. Представлено подробное описание наиболее распространенных вариантов поражения органа зрения при онкогематологических процессах. Рассмотрены их клинические симптомы, а также механизмы развития, связанные как с прямой инфильтрацией лейкоцитами различных структур глаза, происходящей на фоне основного заболевания, так и сопутствующих состояний, таких как нарушение системы гемостаза, анемия и тромбоцитопения, возникающих в результате прогрессирования онкологического заболевания крови. Рассмотрены случаи офтальмологических проявлений гемобластозов, развивающихся на фоне снижения иммунитета, сопутствующего онкологическому заболеванию, либо в результате токсического действия применяемых химиотерапевтических препаратов, радиотерапии и трансплантации костного мозга, а также таргетной терапии.

Ключевые слова: гемобластоз, лейкозы, лимфомы, поражение органа зрения, лейкемическая инфильтрация, клинические симптомы, иммуносупрессия, трансплантация костного мозга, таргетная терапия.

Для цитирования: Юсеф Н.Ю., Мисюрина Е.Н., Казарян Э.Э., Анджелова Д.В., Воробьева М.В. Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластозах. *Офтальмология*. 2023;20(3):528–535. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-528-535>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Clinical Manifestations and Mechanisms of Development of Eye Damage in Hemoblastosis

N.Yu. Yusef¹, E.N. Misyurina², E.E. Kazaryan¹, D.V. Andzhelova¹, M.V. Vorobyeva¹

¹ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Disease
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52
Pekhotnaya str., 3, Moscow, 123182, Russian Federation



Н.Ю. Юсеф, Е.Н. Мисюрина, Э.Э. Казарян, Д.В. Анджелова, М.В. Воробьева

Контактная информация: Воробьева Майя Вячеславовна vorobyova@mail.ru

Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластозах

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2023;20(3):528–535**

In the article various ophthalmic manifestations of hemoblastoses will be discussed. Detailed descriptions of the most common variants of damage to the organ of vision in the oncohematological process are presented. Here we also present the clinical symptoms and development mechanisms associated with both direct leukocyte infiltration of various structures of the eye, occurring against the background of the underlying disease, and concomitant conditions, such as violation of the hemostasis system, anemia and thrombocytopenia resulting from the progression of blood cancer. It is also considered the cases of ophthalmic manifestations of hemoblastoses developing against the background of an immunity decrease associated oncohematological disorder, or as a result of the toxic effect of chemotherapy drugs, radiotherapy and bone marrow transplantation, as well as targeted therapy.

Key words: hemoblastosis, leukemia, lymphomas, eye damage, leukemic infiltration, clinical symptoms, immunosuppression, bone marrow transplantation, targeted therapy

For citation: Yusef N.Yu., Misyurina E.N., Kazaryan E.E., Andzhelova D.V., Vorobyova M.V. Clinical Manifestations and Mechanisms of Development of Eye Damage in Hemoblastosis. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(3):528–535. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-528-535>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Гемобластозы — группа различных по этиологии онкологических заболеваний системы гемостаза, поражающих кроветворную и лимфатическую ткань. Гемобластозы развиваются из гемопоэтических клеток в результате генетических предрасположенностей, а также некоторых внешних факторов, которые приводят к повреждениям (мутации) в генетическом материале кроветворных стволовых клеток, а в результате к нарушению механизма их созревания [1, 2]. Гемобластозы занимают пятое место по распространенности среди всех типов злокачественных заболеваний человека, при этом около трети всех случаев гемобластозов развиваются у детей в течение первых пяти лет жизни [1, 4].

Гемобластозы делятся на системные — лейкозы и регионарные или внекостномозговые — лимфомы. При лейкозах злокачественное образование в первую очередь поражает костный мозг и кроветворение, а при лимфомах — лимфатическую систему.

В случае развития острых или хронических лейкозов очаг опухоли формируется из большого количества незрелых (бластных) клеток, активно пролиферирующих в костном мозге, которые впоследствии замещают нормальные кроветворные клетки. Кроме того, эти новообразования характеризуются высокой тенденцией к метастазированию — распространению с током крови или лимфы в окружающие ткани [3]. При хронических лейкозах заболевание развивается медленно, в течение нескольких лет, и выражается в виде частичной задержки механизма созревания клеток, в результате этого опухолевый процесс затрагивает не только созревающие, но уже зрелые клетки [4]. Острые и хронические лейкозы также классифицируются на лимфоидные и миелоидные в зависимости от источника происхождения — типа гемопоэтических стволовых клеток, в которых индуцируется начальная стадия опухолевого процесса [3]. В зависимости от преобладания конкретного типа опухолевых клеток в развивающихся новообразованиях выделяют бластные, цитарные и недифференцированные лейкозы.

Лимфомы в целом подразделяются на два основных класса: лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы. В случае лимфомы Ходжкина первоначально в лимфатических узлах отмечается скопление атипичных В-лимфоцитов, которые представлены многоядерными клетками очень крупных размеров, предшественниками которых являются одноклеточные клетки Ходжкина. Основным субстратом главным образом представлен атипичными В-лимфоцитами, однако другие иммунные клетки (нейтрофилы, тучные клетки, плазмоциты) также присутствуют, но в меньшей степени. Неходжкинские лимфомы развиваются из В- или Т-лимфоцитов. В случае развития лимфомы опухолевый процесс характеризуется разрастанием бластных клеток первоначально вне костного мозга. Однако с развитием заболевания опухолевые клетки начинают распространяться в костный мозг, и на этой стадии эти виды гемобластоза уже невозможно отличить от острого или хронического лейкоза [2, 4]. Важно, что все гемобластозы имеют единый патогенез и общие закономерности развития.

Выделяют следующие патогенетически обусловленные синдромы гемобластозов:

- пролиферативный вследствие патологической пролиферации клеток и инфильтрации органов и тканей;
- синдром инфекционных осложнений вследствие ослабления специфического и неспецифического иммунитета с развитием оппортунистических инфекций (грибковых, ЦМВ- и прочих инфекций);
- интоксикационный вследствие накопления аномальных белков и продуктов распада, ферментемии;
- анемический в результате угнетения эритропоэза и активации экстрамедуллярного эритропоэза, разрушения циркулирующих эритроцитов и их предшественников антиэритроцитарными антителами с развитием гипоксических осложнений;
- геморрагический в результате лейкозной инфильтрации сосудистой стенки, вторичной тромбоцитопении, деформации плазменного звена гемостаза;
- синдром микроциркуляторных нарушений вследствие гипервязкости крови, снижения деформативности бластных клеток и отклонения белкового состава

крови. Дыхательная гипоксия и нейрогенные расстройства как результат нарушения перфузии легких и головного мозга.

При лейкозах с развитием заболевания быстро пролиферирующие морфологически незрелые клетки костного мозга вытесняют нормальные клетки крови с последующей инфильтрацией мягких тканей и внутренних органов. Это приводит к развитию дефицита одного или нескольких типов клеток крови (лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов и др.) и возникновению нарушений в системе свертываемости крови, в том числе частым кровоизлияниям, а также выраженной иммуносупрессии и, как следствие, к развитию различных оппортунистических заболеваний инфекционного и неинфекционного происхождения. Среди них наиболее часто встречаются грибковые, цитомегаловирусные поражения с упорным течением. Лейкозы характеризуются высокой инвазивностью — способностью к метастазированию, при этом происходит лейкозная инфильтрация в окружающие ткани с поражением различных органов и систем организма [3]. Клинически гемобластозы часто проявляют себя в виде первичного воспаления того или иного органа, что в литературе описано как «маскарадный» синдром [4].

Инфильтрация как органов, так и самой сосудистой стенки опухолевыми клетками приводит к окклюзии и развитию различных сердечно-сосудистых (инфаркты, инсульты) и язвенно-некротических осложнений, нарушений в работе нервной системы, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем организма. В частности, одним из вторичных осложнений гемобластозов, главным образом острых и хронических лейкозов, является ряд офтальмологических проявлений с поражением различных структур глаза. В настоящей статье будут подробно рассмотрены эти офтальмологические проявления, их клинические признаки и механизмы развития [5, 6].

ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Согласно данным различных исследований установлено, что при различных формах онкогематологических заболеваний поражения органа зрения составляют от 30 до 90 % всех случаев, при этом приблизительно у 5 % пациентов наблюдалось существенное снижение остроты зрения [7]. Кроме того, в литературе представлены данные, когда зрительные нарушения являлись одним из первых клинических проявлений онкозаболевания или его рецидива. Наиболее характерными признаками развития офтальмологических осложнений острых лейкозов являются ретинальные кровоизлияния и инфильтрация опухолевыми клетками различных структур глаза. Офтальмологические проявления также могут быть связаны с инфекционными поражениями, основной причиной которых, как правило, является снижение иммунной

защиты, сопутствующее основному заболеванию либо вызванное токсическим действием химиотерапии [8, 9].

При лимфомах осложнения, затрагивающие орган зрения, встречаются гораздо реже, чем при различных формах лейкозов, и характерны главным образом для неходжкинских лимфом с поражением центральной нервной системы (ЦНС). В большинстве этих случаев (от 50 до 90 % по данным разных исследований) [8, 10, 11] первоначально развивается внутриглазная форма лимфомы, которая с течением времени распространяется на ЦНС [10, 11].

При различных видах онкологической патологии крови выделяют первичные и вторичные признаки поражения глаз [9, 11]. При прямой инфильтрации опухолевыми клетками в патологический процесс чаще всего вовлекаются зрительный и глазодвигательный нервы, а также орбита и сосудистая оболочка глаза. При этом поражение черепно-мозговых нервов является характерным признаком опухолевого поражения ЦНС.

Вторичные признаки, как правило, связаны с системными нарушениями кроветворения, такими как тромбоцитопения и анемия, а также изменение вязкости крови в результате иммуносупрессии, характерной для развития злокачественного заболевания, либо являются побочным эффектом химио- и лучевой терапии. Клинически вторичные признаки офтальмологических осложнений проявляются как геморрагии сетчатки и стекловидного тела, тромбоэмболия и ишемия тканей, а также различные инфекционные поражения глаз [8, 9, 11].

Важно подчеркнуть, что различные патологические состояния органа зрения при онкогематологических заболеваниях в целом могут развиваться на фоне проводимого лечения вследствие снижения иммунитета. В частности, могут быть побочным эффектом, то есть результатом токсического действия применяемых в процессе лечения химиотерапевтических препаратов. В случае когда требуется пересадка костного мозга, тяжелым побочным эффектом, в том числе с распространением на орган зрения, может быть реакция отторжения трансплантата организмом хозяина. Кроме того, после трансплантации в результате выраженной иммуносупрессии пациенты сильно подвержены риску инфекционных осложнений. Спектр возможных инфекционных заболеваний глаз включает различные бактериальные конъюнктивиты и тяжелые грибковые инфекции, при которых гнойный воспалительный процесс затрагивает внутренние оболочки глаза [8, 9].

В то же время литературные данные свидетельствуют, что в ряде случаев поражение структур органа зрения при гемобластозах протекает без каких-либо клинических проявлений [12]. Однако гистологические исследования глаз пациентов с установленным диагнозом заболевания из группы гемобластозов, проведенные посмертно, однозначно обнаруживают наличие морфологических изменений различных структур глаза, в частности орбиты и глазного яблока [13].

Согласно современным исследованиям, распространение опухолевого процесса с вовлечением органа

зрения является значимым признаком тяжелого течения основного заболевания с неблагоприятным прогнозом [11]. Было показано, что у пациентов с офтальмологическими симптомами чаще других возникают рецидивы болезни, а кроме того, чаще (около 60 %) развивается нейрорлейкоз — тяжелое осложнение лейкоза, при котором патологический процесс затрагивает ЦНС [14].

Ниже будут подробно рассмотрены клинические симптомы и причины развития поражения органа зрения у пациентов со злокачественными заболеваниями крови.

ПОРАЖЕНИЕ КОНЬЮНКТИВЫ

При гемобластозах поражение конъюнктивы является не самым распространенным офтальмологическим проявлением и характерно, как правило, для пациентов с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» [15, 16].

Поражение конъюнктивы при острых лимфобластных лейкозах может проявляться в виде двусторонних конъюнктивальных опухолей, которые, согласно данным биопсии, представляют собой плотный инфильтрат мононуклеарных клеток (лейкемиды) [17]. Этот клинический симптом часто характерен для рецидива заболевания. Кроме того, как было показано методами гистологического исследования, результатом поражения конъюнктивы при лейкозах также может быть развитие доброкачественных опухолей.

Опухолевая инфильтрация конъюнктивы может носить очаговый характер и затрагивать только области вблизи кровеносных сосудов либо распространяться на все слои соединительной оболочки [18]. При поражениях конъюнктивы наблюдаются различные сосудистые аномалии, внешне проявляющиеся в виде вен странных неправильных форм. Было показано, что подобные клинические симптомы могут быть результатом изменения гемостаза, в частности повышения вязкости крови [19].

ПОРАЖЕНИЕ РОГОВИЦЫ И СКЛЕРЫ

Поскольку роговица и склера лишены кровеносных и лимфатических сосудов, прямая лейкемическая инфильтрация этих структур глаза при онкологических заболеваниях крови не является распространенным офтальмологическим осложнением. Однако существуют литературные данные, в которых описаны случаи опухолевой инфильтрации лимба с распространением патологического процесса непосредственно на ткань роговицы [18]. Кроме того, в литературе есть данные о развитии на фоне лейкозов различных язвенных поражений роговицы с явлениями ирита и/или иридоциклита в результате инфекционных заболеваний различного происхождения. При этом в воспалительный процесс обычно вовлекается ресничное тело даже в случаях изолированного поражения радужной оболочки на фоне лейкоза [20].

Как было сказано выше, ирит является достаточно редким осложнением лейкоза, однако при этом он характеризуется ярко выраженными клиническими проявлениями и упорным течением. Среди симптомов ирита

наиболее распространены следующие: постоянное ощущение инородного тела в глазу, боль в глазах и в соответствующей части головы, блефароспазм, светобоязнь, слезотечение, покраснение, снижение зрения, миоз. Изменения рисунка радужной оболочки являются следствием отека, вызванного экссудативным процессом. Ажурные и тонкие детали радужной оболочки становятся смазанными или совсем нечеткими [18, 20].

Еще одним офтальмологическим симптомом прогрессирования онкогематологического заболевания может быть воспалительное поражение роговицы глаза — кератит [13, 18, 21], развивающийся чаще всего на фоне иммуносупрессии или реакции отторжения трансплантата при пересадке костного мозга. Основным клиническим симптомом кератита, как правило, является снижение остроты зрения, обусловленное помутнением в оптической зоне роговицы по причине скопления в эпителии роговицы лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, плазматических и других клеточных элементов [18, 21]. У таких пациентов на фоне кератоконъюнктивита иногда развивается выраженное истончение роговицы, которое в некоторых случаях может приводить к ее перфорации [21].

Описаны также случаи развития у онкогематологических больных периферических язв роговицы, вызванных инфекционным поражением ее структур на фоне общего снижения иммунитета, сопутствующего онкопатологии, а также являющихся побочным эффектом химиотерапии [22, 23]. Так, в литературе представлены данные о развитии периферической язвы эпителия роговицы у пациентки с острым лейкозом на фоне рецидива герпетической инфекции [18].

ПОРАЖЕНИЕ РАДУЖКИ И ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА

Вовлечение радужной оболочки в патологический процесс при гемобластозах показано с помощью патогистологических исследований, когда обнаруживаются диффузные скопления лейкоцитов в области корня и сфинктера [18]. При этом клинические проявления лейкемической инфильтрации радужной оболочки на фоне онкогематологического процесса могут практически отсутствовать.

При некоторых формах острых лейкозов опухолевая инфильтрация может распространяться на цилиарное тело и трабекулярную сеть [24, 25]. Среди клинических симптомов наиболее характерный — повышение внутриглазного давления. Этот симптом выражается в нарушении контрастной чувствительности, появлении радужных ореолов при взгляде на источник света, а также сильной боли вокруг и внутри глаза [24, 25], и практически не отличается от клинической картины острого приступа закрытоугольной глаукомы.

В некоторых случаях на фоне гемобластоза опухолевая инфильтрация распространяется на передней сегмент сосудистой оболочки глаза. Клинически это выражается в виде возникновения спонтанных гифем — кровоизлияний в переднюю камеру глаза [26].

Показано, что достаточно частым признаком рецидива лейкозов различной морфологии является увеит, плохо поддающийся противовоспалительной терапии [27–29]. Более того, согласно литературным данным, около 5 % всех увеитов у детей связано с диагнозом острого лейкоза [30]. Реже увеиты с кровоизлияниями наблюдаются у взрослых пациентов с хроническим лимфобластным лейкозом [24].

Клиническими симптомами увеита являются глазная боль, покраснение глаз, светобоязнь, снижение остроты зрения различной степени. В некоторых случаях также наблюдается гиперемия конъюнктивы, прилегающей к роговице (цилиарная инъекция). Обнаруживаются роговичные преципитаты, представляющие собой лейкоциты, которые скапливаются на внутренней поверхности роговицы, клетки и различные взвеси [27–29].

Было установлено, что прямое вовлечение органа зрения, которому нередко сопутствует поражение ЦНС, в патологический процесс на фоне основного онкогематологического заболевания характерно для неблагоприятного прогноза развития заболевания и указывает на рецидив основного заболевания [31].

ПОРАЖЕНИЕ ХОРИОИДЕИ

При вовлечении органа зрения в патологический процесс при онкогематологических заболеваниях очаги лейкоцитарной инфильтрации чаще всего (около 70 % случаев) обнаруживаются именно в хориоиде, что показано при обследовании глазного дна с помощью щелевой лампы и подтверждается методами патогистологии [26, 32, 33].

Опухолевые инфильтраты в хориоиде могут обнаруживаться как в виде отдельных очагов, так и распространяться на всю сосудистую оболочку [18]. Кроме того, установлено, что метастатическое поражение в хориоиде является наиболее распространенным осложнением опухолевых заболеваний кровеносной системы [32]. Согласно данным оптической когерентной томографии (ОКТ), ультразвукового обследования и патогистологии при наличии инфильтратов в хориоиде имеет место ее утолщение в несколько раз по сравнению с нормальными показателями. Гипертрофия или вторичная атрофия пигментного эпителия также являются признаками вовлечения сосудистой оболочки в патологический процесс [32, 33].

В результате метастатического повреждения хориоидеи происходит разрушение фоторецепторов, которое впоследствии приводит к серьезной отслойке сетчатки. Эти патологические явления наиболее характерны для лейкозов различного происхождения [33, 34].

Поражение сосудистой оболочки развивается стремительно и проявляется выраженными клиническими симптомами, среди которых наиболее распространенный — снижение остроты и сужение поля зрения. Характерным симптомом развития патологического процесса в хориоиде также является метаморфопсия. Клинические проявления являются следствием

скопления субретинальной жидкости и сопровождаются отеком и отслойкой сетчатки [33].

ПОРАЖЕНИЕ СЕТЧАТКИ

Сетчатка так же, как и хориоидея, поражается в 70 % случаев развития онкогематологической патологии и, главным образом, в случаях острых и хронических лейкозов. Это, вероятно, связано с тем, что хориоидея, являясь сосудистой оболочкой глаза, находится в тесном контакте с сетчаткой [35]. Характерным клиническим проявлением поражения сетчатки при развитии лейкозов является изменение формы и размеров вен, в частности происходит их расширение и патологическая извитость [36].

Еще одним характерным симптомом распространения патологического процесса на сетчатку, часто с вовлечением стекловидного тела, являются ретинальные кровоизлияния и гемофтальм. Кровоизлияния главным образом являются причиной резкого падения уровня тромбоцитов в крови, что приводит к ломкости сосудов.

Кровоизлияния в сетчатку могут быть различных форм и размеров, но чаще всего они округлые, точечные или имеют форму языков пламени. Характерной особенностью таких кровоизлияний также является наличие белого участка в центре, который образован лейкоцитарными клетками и продуктами распада тромбоцитов, а также других клеточных элементов [35].

Внутренняя пограничная мембрана сетчатки также часто подвержена лейкоцитарной инфильтрации, поскольку выполняет барьерную функцию и препятствует проникновению опухолевых клеток в более глубокие слои глаза [35]. Через диск зрительного нерва инфильтрация может распространяться в витреальную полость, где расположено стекловидное тело [37, 38]. Помимо скопления опухолевых клеток, в сетчатке часто наблюдаются различные мягкие экссудаты, а также интравитреальные микрососудистые аномалии и крупные ретинальные кровоизлияния, вызванные ишемическим отеком слоя нервных волокон сетчатки. Все эти симптомы возникают чаще всего в связи со снижением количества эритроцитов и одновременным повышением вязкости крови, сопутствующей онкологическому процессу.

В целом, скопления лейкоцитарных клеток в большинстве случаев окружены зоной кровоизлияния [38]. Патогистологическим исследованием показаны участки лейкоцитарной инфильтрации внутренних слоев сетчатки, с множественными очагами кровоизлияний или обширными геморрагиями, распространяющимися по всему объему сетчатки [18]. Наличие крупных лейкоцитарных инфильтратов часто приводит к отслоению сетчатки, кроме того, этот симптом часто является признаком рецидива онкогематологического заболевания [39]. Для поражения сетчатки также характерно наличие так называемых «гипопионов» — субретинальных лейкоцитарных инфильтратов [40]. Более редкий симптом — микроаневризмы сосудов сетчатки, обычно располагающиеся на периферической зоне, причиной развития которых

также является системное нарушение процесса гемостаза, приводящее к повышению плотности крови [38]. В некоторых исследованиях у пациентов с диагнозом «хронический миелобластный лейкоз» были обнаружены очаги неоваскуляризации периферической зоны сетчатки [40].

ПОРАЖЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Общим симптомом для всех офтальмологических осложнений гемобластозов является снижение остроты зрения. Важно отметить, что иногда этот симптом долгое время является единственным клиническим проявлением развивающегося поражения органа зрения у больных различными формами гемобластозов [9, 17]. Однако, несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений, поражение зрительного нерва является одним из возможных осложнений онкогематологического процесса и может развиваться как на начальных стадиях заболевания, так и при его рецидивах. Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва чаще всего сочетается с очаговым поражением головного мозга и его оболочек. В то же время показаны случаи очаговой лейкемической инфильтрации зрительного нерва без распространения опухолевого процесса на головной мозг [18, 35]. Нередки случаи развития двустороннего поражения зрительного нерва, клиническим симптомом которого является стремительное двустороннее снижение остроты зрения. При этом возможно последовательное разрушение зрительных нервов, когда опухолевый процесс затрагивает сначала один зрительный нерв и только спустя несколько месяцев постепенно распространяется на второй [18]. Лейкемическая инфильтрация может происходить во всех отделах зрительного нерва, но чаще других поражается его внутриглазной отдел [18, 31, 35, 38].

Постоянный поиск новых методов эффективной противоопухолевой терапии в настоящее время приводит к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов с онкогематологическими диагнозами. Однако вследствие этого вовлечение ЦНС становится все более часто встречающимся офтальмологическим осложнением основного заболевания. В литературе описаны случаи развития нейролейкоза даже при полной костномозговой ремиссии [35]. Чаще всего нейролейкоз развивается на фоне острого лимфобластного лейкоза [31]. Характерными клиническими проявлениями нейролейкозов наряду с признаками общей интоксикации организма являются снижение остроты и появление мутного зрения, а также диплопия. Эти симптомы обусловлены распространением опухолевого процесса на черепно-мозговые нервы. Симптомом нейролейкоза также может являться асимптоматический отек диска зрительного нерва [35, 38].

ПОРАЖЕНИЕ ОРБИТЫ

Клиническими симптомами вовлечения орбиты в опухолевый процесс при гемобластозах являются боль в глазах, отек век и конъюнктивы, а также экзофтальм

[41]. Опухолевый процесс может распространяться на орбиту при всех типах лейкозов, но чаще всего эта структура глаза поражается при остром лимфобластном лейкозе [35, 27]. Результатом опухолевой инфильтрации орбиты может быть орбитальный абсцесс, развивающийся в результате инфицирования придаточного аппарата глаза, вызванного иммуносупрессией [42]. По мере прогрессирования миелобластного лейкоза часто развивается «хлорома», или миелоидная саркома, состоящая в основном из скопления атипичных лейкемических клеток (миелобластов и родственных миелоидных клеток) в орбите. Орбитальная саркома характеризуется высокой инвазивностью с распространением опухолевого процесса в полость черепа. Согласно некоторым литературным данным, случаи обнаружения очагов скопления атипичных лейкоцитов в орбите наблюдались также у пациентов с рецидивами острого лимфобластного лейкоза [43].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

В течение последних десятилетий был достигнут существенный прогресс в лечении онкологических заболеваний, что главным образом связано с открытием таргетной терапии (биотерапии), в основе которой лежит направленное воздействие с помощью различных агентов (моноклональные антитела, цитокины, Т-клетки, ферменты и различные низкомолекулярные вещества) на определенные сигнальные пути, связанные с канцерогенезом, а также активация конкретных звеньев собственной иммунной системы организма, ответственных за механизмы распознавания опухолевых клеток [44, 45].

Для лечения онкогематологической патологии в настоящее время используются препараты нового класса таргетных цитостатиков: иматиниб, дазатиниб, бозутиниб, нилотиниб, понатиниб. Иматиниб был первым таргетным цитостатическим препаратом, разработанным для лечения хронического миелоидного лейкоза [46]. Несмотря на все преимущества таргетной терапии по сравнению с классическими методами лечения онкогематологических заболеваний, она также имеет ряд побочных эффектов, в том числе касающихся органа зрения. Более того, сосуществование нейронных и сосудистых сетей в глазах делает их потенциально более восприимчивыми к побочным эффектам таргетной терапии [47, 48]. Глазная токсичность является одним из наиболее частых иммунозависимых побочных эффектов таргетной терапии [49]. Периорбитальный отек относится к наиболее распространенным побочным эффектам иматиниба и наблюдается в 70 % случаев [50]. Сообщалось также о редких случаях тяжелого периорбитального отека, когда одному пациенту потребовалось хирургическое вмешательство [51, 52]. Еще одним побочным эффектом иматиниба в отношении органа зрения может быть эпифора и субконъюнктивальные кровоизлияния [53]. Кроме того, описаны случаи развития одностороннего [54, 55] или двустороннего [56]

отека диска зрительного нерва. Сообщалось также о неврите зрительного нерва [57, 58], что может потребовать немедленного прекращения лечения и одновременного введения системных стероидов [59].

К таргетным цитостатикам второго поколения относятся дазатиниб и нилотиниб. Monge и соавт. сообщали о случае нейропатии зрительного нерва у пациента, получавшего дазатиниб, который проявлялся потерей зрения с двусторонним поражением полей зрения. После приостановки курса терапии дазатинибом и лечения пероральными кортикостероидами было достигнуто полное восстановление до исходного уровня [60].

Интерферон α (IFN- α) также был одобрен для использования в терапии лейкоза, злокачественной меланомы и фолликулярной лимфомы [61, 62]. Офтальмологические побочные эффекты применения IFN- α включают трихомегалию и ретинопатию с микроаневризмами, кровоизлияниями и/или ишемией сетчатки [62]. Хотя ретинопатия чаще всего не требует лечения [61], описаны более тяжелые осложнения, включая окклюзию сосудов сетчатки [62].

Более легкие осложнения лечатся симптоматически; тем не менее тяжелое поражение глаз или побочные эффекты, угрожающие зрению, требуют срочного прекра-

щения таргетной терапии основного заболевания и неотложного назначения офтальмологического лечения [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие лейкомического процесса при гемобластозах, и главным образом при острых или хронических формах лейкозов, часто распространяется на орган зрения, затрагивая различные его структуры. Это является либо прямым следствием гемабластоза, либо системным побочным эффектом, возникающим на фоне развития оппортунистических инфекций в результате иммуносупрессии, сопутствующей основному заболеванию, а также различных сосудистых нарушений, являющихся следствием системного нарушения гемостаза при развитии злокачественного заболевания крови. Кроме того, офтальмологические проявления могут развиваться в результате токсических эффектов химиотерапевтических препаратов, последствий лучевой, таргетной терапии или трансплантации костного мозга.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Н.Ю. — концепция и дизайн исследования;
Мисюрин Е.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Анджелова Д. В. — написание и редактирование текста;
Казарян Э. Э. — написание и редактирование текста;
Воробьева М. В. — сбор и обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 776 с.
2. Hematology: A National Guidelines. Ed. Rukavitsyn OA. Moscow: GEOTAR-Media. 2015; 776 p. (In Russ.).
3. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд. М.: Медицина. 2007; 1120 с.
4. Clinical oncology. A guide for doctors. Ed. Volkova MA. 2nd ed. Moscow: Meditsina. 2007; 1120 p. (In Russ.).
5. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. 4-е изд. М.: Ньюдиамед. 2007; 1275 с.
6. Guide to Hematology. Ed. Vorobyov AI. 4th ed. Moscow: Newdiamed. 2007; 1275 p. (In Russ.).
7. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. Клиническая онкогематология. 2012;5(3):165–185.
8. Kopnin BP. Modern ideas about the mechanisms of malignant growth: similarities and differences of solid tumors and leukemias. Clinical oncology. 2012;5(3):165–185 (In Russ.).
9. Macintyre E, Flandrin G. Biological classification of acute leukemias: federalization or centralization? Leukemia. 1995;9:2152–2154.
10. Willman CL. Acute leukemias: a paradigm for the integration of new technologies in diagnosis and classification. Mod Pathol. 1999;12:218–228.
11. Buchan J, McKibbin M, Burton T. The prevalence of ocular disease in chronic lymphocytic leukaemia. Eye. 2003;17:27–30. doi: 10.1038/sj.eye.6700277.
12. Delestre F, Blanche P, Bouayed E, et al. Ophthalmic involvement of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review of 123 cases. Survey of Ophthalmology. 2021;66(1):124–131. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.001.
13. Curto Mlo, Zingone A, Aquaviva A, Bagnulo S, Calcutti L, Cristiani L. Leukaemic infiltration of the eye: results of therapy in a retrospective multicentric study. Med Pediatr Oncol. 1989;17:134–139. doi: 10.1002/mpo.2950170212.
14. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. Ocular Involvement in Leukemia — A Study of 288 Cases. Ophthalmologica. 2003;217:441–445. doi: 10.1159/000073077.
15. Ohkoshi K, Tsiras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. Br J Ophthalmol. 1992;76:651–655. DOI: 10.1136/bjo.76.11.651.
16. Saglio F, Zecca M, Pagliara D. Occurrence of long-term effects after hematopoietic stem cell transplantation in children affected by acute leukemia receiving either busulfan or total body irradiation: results of an AIEOP retrospective study. Bone Marrow Transplant. 2020;55:1918–1927. doi: 10.1038/s41409-020-0806-8.
17. Sharma T, Grewal J, Gupta S. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. Eye. 2008;18:663–672. doi: 10.1038/sj.eye.6701308.
18. Russo V, Scott IU, Querques G. Orbital and ocular manifestation of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. Eur J Ophthalmol. 2008;18(4):619–623. doi: 10.1177/112067210801800420.
19. Cook BEJ, Bartley GB. Acute lymphoblastic leukaemia manifesting in an adult as a conjunctival mass. Am J Ophthalmol. 1997;124:104–105. doi: 10.1016/S0002-9394(14)71651-4.
20. Takahashi Y, Watanabe Anatomy of Secretory Glands in the Eyelid and Conjunctiva. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 2013;29(3):215–219. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182833dee.
21. Lei KI, Liew CT, Lam DS, Chan AT, Wickham NW. Acute monoblastic leukaemia with conjunctival tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1995;7:405–406. doi: 10.1016/S0936-6555(05)80018-4.
22. Talcot, KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. Current Opinion in Ophthalmology. 2016;27(6):545–551. doi: 10.1097/ICU.0000000000000309.
23. Shah SB, Reichstein DA, Lally SE, Shields CL. Persistent bloody tears as the initial manifestation of conjunctival chloroma associated with chronic myelogenous leukemia. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2013;251(3):991–992. doi: 10.1007/s00417-011-1924-1.
24. Marigo FA, Finger PT. Anterior segment tumors: current concepts and innovations. Survey of Ophthalmology. 2003;48(6):569–593. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.08.001.
25. Spraul CW, Lang GE, Lang GK. Corneal ulcer in chronic graft-versus-host disease: treatment with collagen shields. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1994;205:161–166. doi: 10.1055/S-2008-1045510.
26. Li JY. Herpes zoster ophthalmicus. Current Opinion in Ophthalmology. 2018;29(4):328–333. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307157.
27. Cheng LL, Kwok AKH, Wat NMS, Neoh EL, Jon HCK, Lam DSC. Graft-vs-host-disease-associated conjunctival chemosis and central serous chorioretinopathy after bone marrow transplant. American Journal of Ophthalmology. 2002;134(2):293–295. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01464-2.
28. Patel SV, Herman DC, Anderson PM, Al-Zein NJ, Buettner H. Iris and anterior chamber involvement in acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Aug;25(8):653–6. doi: 10.1097/00043426-200308000-00015.
29. Pavithran K, Ajithkumar BV, Aruma R. Bilateral retinal detachment in acute myeloid leukaemia. Asian J Ophthalmol. 2003;5:13–14. doi: 10.1016/j.ajoc.2013.09.009.
30. Adaniya A, Bazterrechea P, Trucco JL, Schlaen BA, Kusminsky G, Saravia MJ. Bilateral macular detachment: Choroid as a sanctuary of acute lymphoblastic leukemia. American journal of ophthalmology case reports. 2020;19:100746. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100746.
31. Ayliffe W, Foster CS, Marcoux P. Relapsing acute myeloid leukaemia manifesting as hypopyon uveitis. Am J Ophthalmol. 1995;119:361–364. doi: 10.1016/S0002-9394(14)71181-x.
32. Jankovic M, Conter V, Pretto G, Placa F, D'Incalci M, Masera G. Isolated bilateral anterior chamber eye relapse in a child with acute lymphoblastic leukaemia. Med Pediatr Oncol. 1995;25(2):109–112. doi: 10.1002/mpo.2950250211.
33. MacLean H, Clarke MP, Strong NP, Kernahan J. Primary relapse of acute leukaemia in anterior segment of the eye. Lancet. 1995;346:500. doi: 10.1016/S0140-6736(95)91347-5.
34. Soylu M, Ozdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. Ocul Immunol Inflamm. 1997;5:197–202. doi: 10.3109/09273799709116894.
35. Garrido Colino C, Mateos Gonzalez M, Torres Valdivieso M. Ocular infiltration in the anterior chamber in a female infant with acute non-lymphoblastic leukaemia. Anales Espanoles de Pediatria. 2001;55:69–72. doi: 10.1016/S1695-4033(01)77629-1.

Н.Ю. Юсеф, Е.Н. Мисюрин, Э.Э. Казарян, Д.В. Анджелова, М.В. Воробьева

Контактная информация: Воробьева Майя Вячеславовна vorobyova@mail.ru

Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластозах

32. Пармон ЯВ, Саакян СВ. Анализ распространенности метастатического поражения хориоидеи. Альманах клинической медицины. 2016;44(5):592–598. Parmon YAV, Sahakyan SV. Analysis of the prevalence of metastatic chorioidal lesions. Almanac of Clinical Medicine = Al'manax klinicheskoy mediciny. 2016;44(5):592–598 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-592-598.
33. Стоюхина АС, Мусаткина ИВ. Диагностика хориоидальных метастазов. Вестник офтальмологии. 2016;132(3):66–81. Stoyukhina AS, Musatkina IV. Diagnosis of chorioidal metastases. Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii. 2016;132(3):66–81 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2016132366-81.
34. Wu L, Calderón M, Hernández G, Marbis J, Ramírez V. Bilateral exudative retinal detachment as the first sign of relapsing acute myelogenous leukaemia. Clinical & experimental ophthalmology. 2006;34(6):623–625. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01291.
35. Alemayehu W, Shamebo M, Bedri A, Mengistu Z. Ocular manifestations of leukaemia in Ethiopians. Ethiop Med J. 1996;34:217–224.
36. Berendschot TT, DeLint PJ, van Norren D. Fundus reflectance—historical and present ideas. Progress in retinal and eye research. 2003;22(2):171–200. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00060-5.
37. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. Acta Ophthalmol Scand. 1998;76:700–703. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760614.x.
38. Zhioua R, Boussen I, Malek I, Ouertani A. Acute lymphoblastic leukaemia and vitreous infiltration. A case study. J Francais Ophtalmol. 2001;24:180–182.
39. Primack JD, Smith ME, Tychsen L. Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1995;32:253–256. doi: 10.3928/0191-3913-19950701-13.
40. Schworm HD, Nasemann JE, Schriever S. Subretinal hypopyon in prolymphocytic leukaemia. Br J Ophthalmol. 1995;79:863–864. doi: 10.1136/bjo.79.9.863.
41. Colombini A, Barzaghi A, Castagneto M, Bovo G, Rossi MR, Rovelli A. Retro-orbital late relapse in a child with leukaemia after allogeneic bone marrow transplantation. Acta Haematol. 1995;94:44–47.
42. Esmali B, Medeiros LJ, Myers J. Orbital mass secondary to precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia: a rare presentation. Arch Ophthalmol. 2001;119:443–446. doi: 10.1001/archoph.119.3.443.
43. Hsu LY, Jou JR, Tseng HS, Shiue C, Hou PK, Lin KH. Relapse of acute leukemia in childhood presenting as proptosis due to an orbital mass. J Formos Med Assoc. 1997;96:835–838.
44. Huillard O, Bakalian S, Levy C, Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Pop S, Sablin MP, Le Tourneau C. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. European Journal of Cancer. 2014;50(3):638–648. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.016.
45. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(22):3362–3371. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6925.
46. Bindiganavile SH, Bhat N, Lee AG, Gombos DS, Al-Zubidi N. Targeted Cancer Therapy and Its Ophthalmic Side Effects: A Review. Journal of Immunotherapy and Precision Oncology. 2021;4(1): 6–15.
47. Hager T, Seitz B. Ocular side effects of biological agents in oncology: what should the clinician be aware of? OncoTargets Ther. 2013;7:69–77. doi: 10.2147/OTT.S54606.
48. Fu C, Gombos DS, Lee J. Ocular toxicities associated with targeted anticancer agents: an analysis of clinical data with management suggestions. Oncotarget. 2017;8:58709–58727. doi: 10.18632/oncotarget.17634.
49. Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL. Ocular toxicity of targeted therapies. J Clin Oncol. 2012;30:3277–3286. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5851.
50. Ho WL, Wong H, Yau T. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? Acta Ophthalmol (Copenh). 2013;91:604–609. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02518.x.
51. Esmali B, Diba R, Ahmadi MA. Periorbital oedema and epiphora as ocular side effects of imatinib Mesylate (Gleevec). Eye. 2004;18:760–762. doi: 10.1038/sj.eye.6701315.
52. Esmali B, Prieto VG, Butler CE. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec). Cancer. 2002;95:881–887. doi: 10.1002/cncr.10729.
53. Radaelli F, Vener C, Ripamonti F. Conjunctival hemorrhagic events associated with imatinib mesylate. Int J Hematol. 2007;86:390–393. doi: 10.1007/BF02983993.
54. DeLuca C, Shenouda-Awad N, Haskes C, Wrzesinski S. Imatinib mesylate (Gleevec) induced unilateral optic disc edema. Optom Vis Sci. 2012;89:e16–e22. doi: 10.1097/OPX.0b013e318269111d.
55. Napolitano M, Santoro M, Mancuso S. Late onset of unilateral optic disk edema secondary to treatment with imatinib mesylate. Clin Case Rep. 2017;5:1573–1575. doi: 10.1002/ccr.3.1137.
56. Kwon S-I, Lee D-H, Kim Y-J. Optic disc edema as a possible complication of Imatinib mesylate (Gleevec). Jpn J Ophthalmol. 2008;52:331–333. doi: 10.1007/s10384-008-0561-7.
57. Govind Babu K, Attili VSS, Bapsy PP, Anupama G. Imatinib-induced optic neuritis in a patient of chronic myeloid leukemia. Int Ophthalmol. 2007;27:43–44. doi: 10.1007/s10792-007-9038-9.
58. Breccia M, Gentilini F, Cannella L. Ocular side effects in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. Leuk Res. 2008;32:1022–1025. doi: 10.1016/j.leukres.2007.10.016.
59. Zaloum A, Falet J-PR, Elkrief A, Chalk C. Myasthenia gravis following dabrafenib and trametinib for metastatic melanoma. Neurology. 2020;94:322–323. doi: 10.1212/WNL.0000000000008860.
60. Monge KS, Gálvez-Ruiz A, Álvarez-Carrón A, Quijada C, Matheu A. Optic neuropathy secondary to dasatinib in the treatment of a chronic myeloid leukemia case. Saudi J Ophthalmol. 2015;29:227–231. doi: 10.1016/j.sjopt.2014.12.004.
61. Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Kart H, Gursay M, Aydin P. Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis. Eye. 1999;13:241–246. doi: 10.1038/eye.1999.59.
62. Bajaire BJ, Paipilla DF, Arrieta CE, Oudovitchenko E. Mixed vascular occlusion in a patient with interferon-associated retinopathy. Case Rep Ophthalmol. 2011;2:23–29. doi: 10.1159/000323942.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»
Мисюркина Елена Николаевна
кандидат медицинских наук, руководитель гематологической службы
ул. Пехотная, 3, Москва, 123182, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Анджелова Диана Владимировна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2102-2260>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Казарян Элина Эдуардовна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0391-4695>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Воробьева Майя Вячеславовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3784-4242>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Disease
Yusef Naim. Yu.
MD, head of Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

City Clinical Hospital No. 52
Misyurina Elena. N.
PhD, head of the Hematological Service
Pekhotnaya str., 3, Moscow, 123182, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Disease
Andzhelova Diana. V.
MD, senior research officer of the Pathology of retina and optic nerve department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2102-2260>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Disease
Kazaryan Elina. E.
MD, senior research officer of the modern treatment methods in Ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0391-4695>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Disease
Vorobyeva M. V.
PhD, research officer of the modern treatment methods in Ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3784-4242>