



ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗА КАК ОРГАНА-МИШЕНИ

УДК 617.7
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.00.08

© *А. Л. Михайлова*

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

✧ Одним из проявлений онкогематологических заболеваний могут быть поражения глаз. Наиболее часто они встречаются при остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, иногда как дебют заболевания. Клинически они проявляются кровоизлияниями различных локализаций и инфильтрацией опухолевыми клетками всех оболочек и структур глаза. Поражения органа зрения при гемобластозах регрессируют в ответ на системную химиотерапию, хотя иногда требуется локальная терапия, например, лучевая. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — это эффективный метод лечения гемобластозов, ее основным осложнением является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). РТПХ глаз возникают не реже, чем РТПХ другой локализации как в остром, так и в хроническом периоде.

✧ **Ключевые слова:** гемобластозы; химиотерапия; поражение глаз; лейкоз; кровоизлияния; передний увеит; инфильтрация; лимфома.

Злокачественные заболевания крови (hematological malignancies) — это тип онкологических заболеваний, при котором поражаются клетки крови, костного мозга и лимфатических узлов. Очень часто причиной этих заболеваний являются хромосомные поломки. Орган зрения в качестве органа-мишени при такой патологии поражается редко, но все же такие случаи встречаются (например, при лейкозах). При этом очень важно вовремя заподозрить истинную причину болезни глаза и направить пациента на дообследование.

К наиболее распространенным онкогематологическим заболеваниям относятся различные виды **лейкозов и лимфом**.

При **лейкозах** опухолевая ткань первоначально поражает костный мозг и постепенно замещает нормальные ростки кроветворения. В результате этого процесса у больных лейкозами закономерно развиваются различные варианты цитопений — анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, что приводит к повышенной кровоточивости, кровоизлияниям, подавлению иммунитета с присоединением инфекционных осложнений. Метастазирование при лейкозах сопровождается появлением лейкозных инфильтратов в различных органах — печени, селезенке, лимфатических узлах и др. В органах могут развиваться изменения, обусловленные обтурацией сосудов опухолевыми клетками — инфаркты, язвенно-некротические осложнения. Выделяют: острые лейкозы, протекающие менее года, и хронические, существующие длительное время. Однако, необходимо отметить, что острый лейкоз никогда не

переходит в хронический, а хронический никогда не обостряется — таким образом, термины «острый» и «хронический» используются только для характеристики течения заболевания и значение этих терминов в гематологии отличается от значения в других медицинских дисциплинах. В зависимости от происхождения опухолевого клона, выделяют лимфобластные, миелобластные типы лейкозов, а также бифенотипические.

В зарубежной литературе встречаются исследования, согласно которым, осложнения со стороны органа зрения, в зависимости от типа лейкоза и вида исследования составляют от 30 % до 90 %. Из всех пациентов, страдающих лейкозом, у 5 % эти осложнения приводят к более или менее значительному понижению остроты зрения [2]. Редко, но случается, что зрительные нарушения являются первым симптомом заболевания или его рецидива.

К наиболее распространенным признакам поражения органа зрения при острых лейкозах относятся **характерные ретинальные кровоизлияния и инфильтрация лейкозными клетками оболочек и структур глаза**.

Ретинальные кровоизлияния при острых лейкозах отличаются от таковых при других болезнях глаз белым центром, который есть не что иное, как скопление лейкозных клеток и фибрина. Как правило, это множественные двусторонние кровоизлияния, чаще интравитреальные, хотя могут быть и преретинальные различных размеров и локализации, а также кровоизлияния в стекловидное тело (гемоф-

талым) [1]. Клинически они могут проявляться либо выпадением полей зрения, либо понижением остроты зрения при локализации в центральном отделе сетчатки. Такие кровоизлияния можно увидеть примерно в 42 % всех случаев острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) [6, 13].

Другой часто встречающейся патологией при острых лейкозах является инфильтрация зрительного нерва лейкоэмическими клетками, что офтальмоскопически проявляется явлениями двустороннего застоя диска зрительного нерва (ДЗН), идентичного истинному застою ДЗН, а клинически — быстрым понижением остроты зрения вплоть до слепоты [9, 12]. Характерным является отсутствие положительной динамики от стандартной терапии, а также общее состояние пациента: значительная потеря веса за короткий период времени, длительные кашель, субфебрилитет, слабость, головные боли, увеличение многих групп лимфоузлов. И, конечно, обязательным для подтверждения диагноза являются характерные для данного типа лейкоза изменения периферической крови и биоптата костного мозга.

В редких случаях при ОЛЛ бывает серозная отслойка макулы или экссудативная отслойка сетчатки. Описаны несколько случаев инфильтрации лейкозными клетками передней камеры глаза, что клинически может проявляться как передний увеит, иридоциклит и даже бывает расценено как гипопион. Для этого процесса характерно полное отсутствие положительной динамики от стандартной терапии и клиническое улучшение при использовании местной лучевой терапии (в случае отсутствия рецидива ОЛЛ) [11].

В литературе описан также случай двустороннего экзофтальма (при инфильтрации ретробульбарной клетчатки злокачественными клетками, как при гранулоцитарной саркоме орбиты в сочетании с эритематозной везикулярной сыпью на коже век) [7].

Патогномоничной для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) является инфильтрация опухолевыми клетками, в том числе и парабульбарной клетчатки, так называемая «хлорома» (“chlogoma”) — плотное подкожное образование с зеленоватым оттенком. Она встречается крайне редко, менее, чем в 2 % случаев ОМЛ, но может появляться за несколько месяцев до того, как диагноз можно поставить клинически [2].

Также, как и при острых лейкозах, поражение органа зрения при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) может явиться дебютом заболевания у ранее здорового человека [8]. Как правило, при ХМЛ процесс двусторонний и всегда нуждается не только в местной, но и системной патогенетической терапии. Наиболее частым проявлением поражения глаз при

ХМЛ является ретинопатия, офтальмоскопически напоминающая таковую при сахарном диабете, проявляющуюся в виде расширенных, извитых вен, периваскулярного отека сетчатки, «ватных» экссудатов, ретинальных кровоизлияний, микроаневризм. Реже возникает пролиферативная неоваскуляризация сетчатки или фиброваскулярная пролиферация. Однако, в отличие от аналогичного поражения при сахарном диабете, изменения сетчатки наиболее часто возникают на средней и дальней периферии глазного дна. Неоваскуляризация при ХМЛ скорее всего вызывается ишемией ретины, возникающей вследствие повышенной вязкости крови и закупорки сосудов крупными лейкозными клетками. Поэтому следует постоянно помнить как важно тщательно обследовать периферию глазного дна пациентов с ХМЛ, а также при необходимости прибегать к ФАГ сетчатки для выявления зон ишемии сетчатки [4].

Поражение глаз при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), в основном характеризуется инфильтрацией лейкозными клетками оболочек и тканей глаза, и клиника поражения очень многообразна, так как зависит от локализации этих клеток. У большинства пациентов отмечается инфильтрация сетчатки с ретинальными кровоизлияниями с белым центром, как при острых лейкозах, инфильтрация зрительного нерва, с клинической картиной его застоя или скоплением клеток во влаге передней камеры, что выглядит как гипопион или гифема. В очень редких случаях встречается инфильтрация хориоидеи лейкозными клетками, что приводит к сдвигу сетчатки вперед в СТ, и к гиперметропизации пациента и инфильтрация радужки и цилиарного тела, которая может привести к вторичной закрытоугольной глаукоме. Во всех случаях местная стандартная терапия не приводит к ожидаемой положительной динамике и характерной особенностью является общее состояние пациента. **Лимфомы** — это злокачественные опухоли лимфоидной ткани, имеющие первичный опухолевый очаг, подобно солидным опухолям, однако способные к диссеминации по всему организму. Они включают в себя лимфому Ходжкина (5 подтипов) и неходжкинскую лимфому (более 30 основных вариантов).

Лимфома может возникнуть в лимфоидной ткани практически любой локализации (лимфатические узлы, селезенка, тимус, лимфатическом слое слизистой оболочки (mucosa associated lymphoid tissue) (MALT). Такое поражение органа зрения встречается очень редко. Лимфома относится к «экстранодальным», так как развивается вне лимфатических узлов. Поражение органа зрения встречается только при неходжкинской лимфоме, но достаточно часто это первичное поражение,

особенно при лимфоме с поражением ЦНС. По данным разных авторов, у 50–82 % пациентов, страдающих данным заболеванием, первично развивается внутриглазная форма лимфомы, и только приблизительно через 29 месяцев поражается ЦНС [3].

Клинически наиболее часто встречается понижение остроты зрения и плавающие мушки перед глазами. Болевая реакция и гиперемия конъюнктивы встречается редко. При осмотре на щелевой лампе выявляются умеренные признаки воспаления в переднем отрезке глазного яблока, в виде преципитатов на эндотелии роговицы и мутной влаге передней камеры. Характерно формирование «пластин» в СТ. Хотя болезнь может возникнуть сначала в одном глазу, в течение ближайших нескольких месяцев к нему присоединяется и другой глаз. При осмотре глазного дна можно обнаружить субретинальные желтые инфильтраты, хотя могут встречаться и кровоизлияния, и васкулит, и даже ретинальный некроз [14]. Были описаны также множественные отслойки ретинального пигментного эпителия (РПЭ), экссудативные отслойки сетчатки, утолщение сосудистой оболочки и папиллит. Следует помнить о возможной внутриглазной лимфоме всегда, когда хронический вялотекущий увеит несколько не отвечает на терапию кортикостероидами, когда имеют место глубокие ретинальные очаги в совокупности с преципитацией в СТ, когда острота зрения пациента оказывается выше, чем этого можно ожидать по данным клинического осмотра.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Множественная миелома — это вид опухоли из плазматических клеток, продуцирующих антитела. Миелома считается некурабельным заболеванием, однако, с помощью стероидов, талидомида, химиотерапии можно добиться ремиссии, а при трансплантации костного мозга даже излечения. Поражения глаз при миеломе крайне редки, тем не менее, встречаются поражения орбиты этой опухолью. Вовлечение орбиты приводит к прогрессирующему экзофтальму, диплопии, понижению остроты зрения, что характерно для опухолей орбит самой разной этиологии. При гистопатологическом исследовании возможно подтвердить диагноз миеломы и добиться регрессии опухоли с помощью местного облучения ее и системной химиотерапии [5]. Редко у пациентов с множественной миеломой встречается плазмацитома с вовлечением глазного яблока и орбиты. В этом случае она может поражать конъюнктиву, радужку, хориоидею и ткани орбиты. Появляется слегка болез-

ненная зона уплотнения в пораженной области, содержащая атипичные плазматические клетки, чувствительная к радиотерапии. Если опухоль поражает сосудистую оболочку, это сопровождается понижением остроты зрения, улучшающейся после курса радиотерапии.

Одним из эффективных методов лечения онкогематологических заболеваний признана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В зависимости от вида заболевания и возможности подбора донора ГСК, полностью совпадающего с пациентом по системе HLA, выделяют аутологическую трансплантацию ГСК и аллогенную, которая может быть как родственной, так и неродственной от донора, найденного во всемирном банке доноров. Во всех случаях перед трансплантацией проводится так называемый режим кондиционирования, который может быть двух видов: миелоаблативный и режим со сниженной токсичностью. Режим кондиционирования необходим для создания иммунологической толерантности и обеспечения приживания донорского костного мозга. В результате такого режима пациент остается незащищенным от любой инфекции до приживания трансплантата. В случае успеха, прижившиеся донорские ГСК полностью замещают собственный костный мозг пациента и начинают функционировать, наступает так называемый химеризм. Иногда, после приживания цитотоксические клетки донора вызывают повреждения таких органов, как кожа, слизистые оболочки, печень и легкие, эта реакция называется реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (рис. 1.) Таким образом, глаз пациента, даже если он не был поражен заболеванием первично, в качестве органа-мишени, имеет возможность пострадать вторично, на любом из перечисленных этапов. В периоде кондиционирования и далее, до приживания трансплантата как в раннем, так и в позднем посттрансплантационном периодах, чаще всего встречаются кровоизлияния во все оболочки глаза, реже, но возможны вирусные, бактериальные и грибковые осложнения (рис. 2). Если развивается РТПХ, глаз также может страдать. РТПХ глаз клинически протекает по типу синдрома сухого глаза, однако существуют принципиальные различия между развитием синдрома сухого глаза при РТПХ и классическом течении синдрома Сьегрена (рис. 3). Хотя вовлечение в процесс глаз не является угрожающим жизни, но может привести к существенному снижению и потере зрения, снижает качество жизни и инвалидизирует больных. Оценка частоты осложнений со стороны глаз, времени возникновения осложнений, адекватности ответа

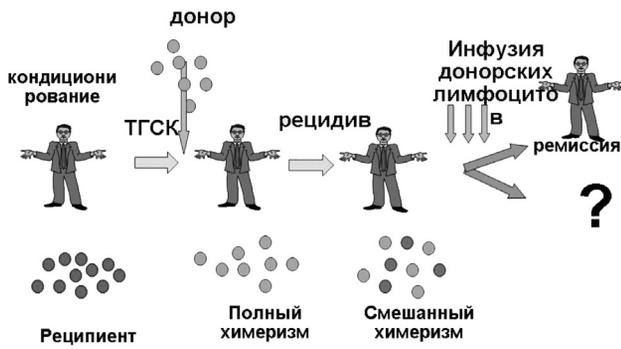


Рис. 1. Механизм аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

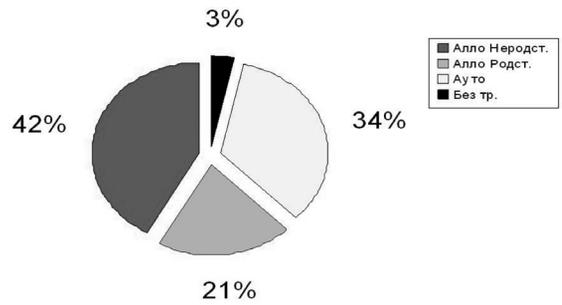


Рис. 5. Распределение обследованных пациентов по типу проведенной трансплантации ГСК

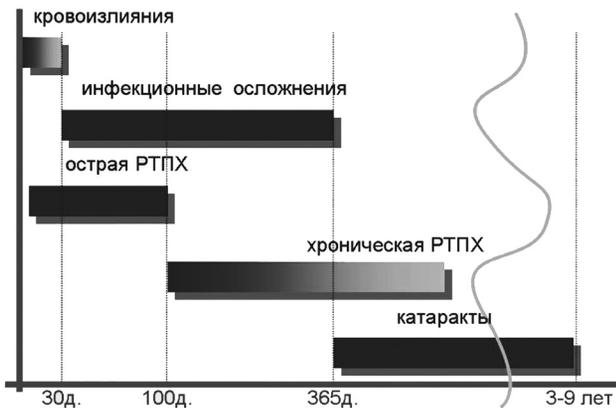


Рис. 2. Распределение осложнений со стороны глаз в раннем и позднем посттрансплантационном периоде

Офтальмологические осложнения выявлены у 30% (44) больных

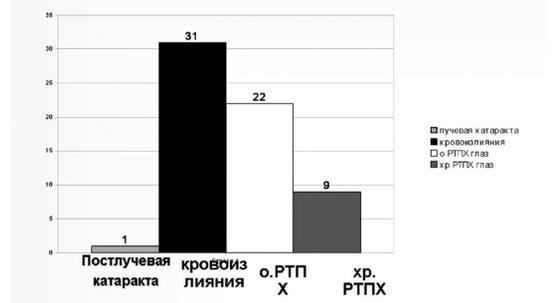


Рис. 6. Частота возникновения осложнений со стороны органа зрения после трансплантации ГСК



Рис. 3. Различия патогенеза синдрома сухого глаза при РТПХ и синдроме Сьегрена

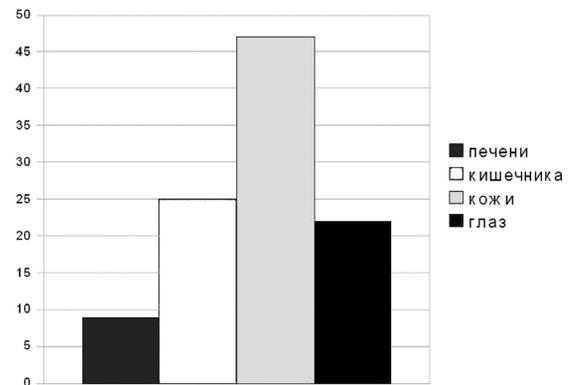


Рис. 7. Частота возникновения РТПХ глаз и других органов в раннем посттрансплантационном периоде

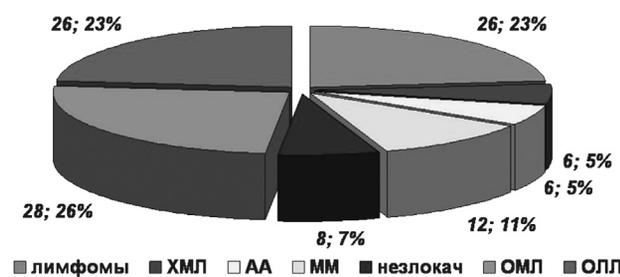


Рис. 4. Распределение обследованных пациентов по диагнозам

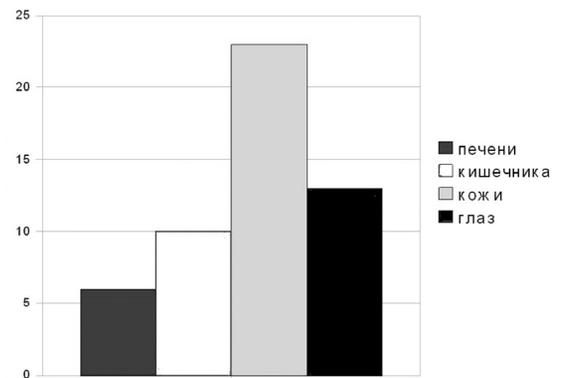


Рис. 8. Частота возникновения РТПХ глаз в позднем посттрансплантационном периоде

на системную терапию (гемостатическую, антибактериальную, иммуносупрессивную) позволила бы разработать алгоритм офтальмологического обследования больных в посттрансплантационном периоде, дополнить терапию локальными методами лечения. Таким образом, нами была поставлена цель изучить спектр и частоту развития осложнений со стороны органа зрения и разработать оптимальные методы их профилактики и лечения у онкогематологических больных после трансплантации ГСК. Нами были обследованы пациенты, получившие аутологичную ТГСК и аллогенную ТГСК в клинике трансплантации костного мозга и Институте детской гематологии и транспантологии им. Р. М. Горбачевой СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2006 по 2008 гг. Всего было обследовано 117 пациентов. Всем проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также дополнительные методы диагностики синдрома сухого глаза: проба Норна, тест Ширмера до ТГСК и в различные сроки после ТГСК (в течение 1-го месяца, на 60–100 день после ТГСК и в последующем периоде наблюдения не менее 1 раза в 3 месяца. Стандартное офтальмологическое обследование включало:

- осмотр переднего отрезка глаза;
- биомикроскопию;
- осмотр заднего отрезка глаза с помощью прямой и непрямой офтальмоскопии;
- В-сканирование глазного яблока для выявления изменений глубоких отделов глаза при непрозрачности сред.

Распределение пациентов по диагнозам представлено на рисунке 4. Основную массу обследованных составили пациенты, страдающие острым миелобластным лейкозом (26 %), острым лимфобластным лейкозом (23 %) и лимфомами (23 %), 28 % в общей сложности пришлось на долю пациентов с хроническим миелобластным лейкозом, апластической анемией, множественной миеломой и пр. Из них, почти половине (42 % пациентов), было проведена аллогенная неродственная трансплантация ГСК, 21 % — родственная трансплантация ГСК и 34 % — ауто трансплантация (рис. 5). Офтальмологические осложнения были выявлены у 30 % больных (44 человека) (рис. 6). Зачастую различные осложнения со стороны глаз развивались у одних и тех же пациентов. В подавляющем большинстве (31 пациент), возникали кровоизлияния различной локализации: субконъюнктивальные (в 19 случаях), интра- и преретинальные (10 случаев), в стекловидное тело (1 пациент). Кровоизлияния во всех случаях были двусторонними. Несмотря на высокий риск возникновения ин-

фекционных осложнений, за время наблюдения ни разу такие осложнения не были обнаружены, очевидно в силу массивной системной антибактериальной и противовирусной терапии. Что касается проявлений РТПХ глаз, то обнаружилось, что она возникает не реже, чем РТПХ другой локализации как в остром, так и в хроническом периоде (рис. 7 и 8). В основном, по времени возникновения она совпадает с проявлением симптомов РТПХ со стороны кишечника и кожи.

Таким образом, орган зрения может поражаться при онкогематологических заболеваниях нередко, а иногда манифестация со стороны органа зрения может быть первым признаком злокачественного заболевания. Следует помнить, что отсутствие положительной динамики от стандартной терапии какого-либо заболевания глаз в сочетании с быстрой потерей массы тела, длительным субфебрилитетом и прочими общими симптомами может оказаться дебютом онкогематологического заболевания с поражением глаз в качестве органа-мишени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чернов В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Конспект врача (приложение к газете «Медицинская газета»). — Москва. — 08.09.2004.
2. Buchan J., McKibbin M., Burton T. The prevalence of ocular disease in chronic lymphocytic leukaemia // Eye. — 2003. — N 17. — P. 27–30.
3. Freeman L. N., Schachat A. P., Knox D. L. et al. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma // Ophthalmology. — 1987. — Vol. 94. — P. 1631–1639.
4. Huynh T. H., Johnson M. W., Hackel R. E. Bilateral Proliferative Retinopathy in Chronic Myelogenous Leukemia // Retina. — 2007. — Vol. 27, N 1. — P. 124–125.
5. Kottler U. B., Cursiefen C., Holbach L. M. Orbital involvement in multiple myeloma: First sign of insufficient chemotherapy // Ophthalmologica Source. — 2003. — Vol. 217, N 1. — P. 76–78.
6. Laforest C., Selva D., Crompton J. et al. Entopic Phenomenon as Initial Presentation of Acute Myelogenous Leukemia // Annals of Internal Medicine. — 2005. — Vol. 143, N 11. — P. 847–878.
7. Lakhkar B. N., Banavali S., Philip P. Orbital granulocytic sarcoma in acute myelogenous leukemia // Indian Journal of Pediatrics. — 2000. — Vol. 67, N 3. — P. 234–235.
8. Mandic B. D., Potocnjak V., Bencic G. Visual loss as initial presentation of chronic myelogenous leukemia // Collegium antropologicum. — 2005. — Vol. 29. — P. 141–143.
9. Mariko I., Hiroshi K., Hiroshi M. et al. Infiltrative Optic Neuropathy in a Patient with Acute Myelogenous Leukemia // Ophthalmologica Japonica. — 1999. — Vol. 50, N 8. — P. 671–675.

10. Ogawa Y. et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 83. — P. 1125–1130.
11. Patel S. V., Herman D. C., Anderson P. M. et al. Iris and Anterior Chamber Involvement in Acute Lymphoblastic Leukemia // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. — 2003. — Vol. 25, N 8. — P. 653–656.
12. Pierro L., Brancato R., Zaganelli E. et al. Ocular involvement in acute lymphoblastic leukemia: an echographic study // International Ophthalmology. — 1992. — Vol. 16, N 3. — P. 159–162.
13. Reddy S. C., Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters // Acta Ophthalmologica Scandinavica. — 2004. — Vol. 82, N 1. — P. 81–85.
14. Ridley M. E., McDonald H. R., Sternberg P. Jr. et al. Retinal manifestations of ocular lymphoma (reticulum cell sarcoma) // Ophthalmology. — 1992. — Vol. 99. — P. 1153–1161.

ONCOLOGICAL HEMATOLOGICAL DISEASES WITH THE INVOLVEMENT OF THE EYE AS OF A TARGET-ORGAN

Mikhailova A. L.

✧ **Summary.** Ocular manifestation could be the first symptom of haematological diseases. Its clinical signs are hemorrhages of different localization and malignant cell infiltration of all eye structures. Chemotherapy results in regression of specific ocular lesions, but sometimes local therapy is needed, for example, radiotherapy. Haemopoetic stem cell transplantation is an effective method of leukemia therapy. Graft versus host disease (GVHD) is the main immunological complication of this treatment. Ocular GVHD occurs with the same frequency as GVHD of other localizations.

✧ **Key words:** leukemia; ocular involvement; hemorrhages; anterior uveitis; infiltration; lymphoma; chemotherapy.

Сведения об авторах:

Михайлова Александра Леонидовна — врач-офтальмолог, Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой СпбМУ им. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Mikhailova Alexandra Leonidovna — ophthalmologist, Memorial Institute of children hematology and transplantation named after R. M. Gorbacheva of the I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.