

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.3.019>



Воробьева М.В.

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова,
Москва, Россия

Поражения органа зрения при некоторых гемобластозах

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.08.2022

Принята: 28.08.2023

Контакты: vorobyova@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются глазные проявления при гемобластозах. Представлены подробное описание повреждения внутриглазных и внеглазных структур, включая поражение орбиты и придаточного аппарата глаза, а также нейроофтальмологические изменения при наиболее распространенных формах лейкоза и лимфомах. Рассмотрены их первичные клинические проявления, частота их выявления, а также механизмы развития, которые связаны как с прямой инфильтрацией различных структур глаза, так и со вторичными нарушениями системы гемостаза, анемией и тромбоцитопенией. Особое внимание уделяется маскарадному синдрому – характерному признаку опухолевого процесса в глазу. Также оценены влияние терапии на орган зрения, изменения, развивающиеся на фоне иммунодефицита в результате токсического воздействия полихимиотерапии, таргетной и лучевой терапии, а также побочные эффекты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности развитие реакции «трансплантат против хозяина» в глазу реципиента.

Ключевые слова: гемобластоз, лейкоз, лимфома, офтальмологические симптомы, иммуносупрессия, реакция «трансплантат против хозяина», таргетная терапия

Mayya V. Vorobyova

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

The Organ of Vision Lesions in Some Hemoblastoses

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.08.2022

Accepted: 28.08.2023

Contacts: vorobyova@mail.ru

Abstract

The article discusses ocular manifestations in hemoblastosis. A detailed description of the damage to intraocular and non-ocular structures, including damage to the orbit and appendage of the eye, as well as neuro-ophthalmological changes in the most common

forms of leukemia and lymphoma, is presented. Their primary clinical manifestations, their frequency of detection, as well as the mechanisms of development associated with both direct infiltration of various structures of the eye and secondary disorders of the hemostasis system, anemia and thrombocytopenia are considered. Special attention is paid to the masquerade syndrome – a characteristic feature of the neoplastic process in the eye. The effect of the therapy on the organ of vision, changes developing against the background of immunodeficiency as a result of the toxic effects of polychemotherapy, targeted and radiation therapy, as well as side effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, in particular, the development of a graft-versus-host reaction in the recipient's eye, are also considered.

Keywords: hemoblastosis, leukemia, lymphoma, ophthalmic symptoms, immunosuppression, graft versus host reaction, targeted therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемобласты представляют собой злокачественные новообразования из клеток кроветворной и лимфатической системы с вовлечением в процесс ряда органов и систем организма. Единый термин «гемобластоз» объединяет более 150 гетерогенных нозологических форм неопластических заболеваний системы крови.

Гемобласты занимают пятое место по распространенности среди всех типов злокачественных заболеваний человека, при этом около трети всех случаев развиваются у детей в течение первых пяти лет жизни [1, 2].

Самые высокие показатели заболеваемости имеют место в Соединенных Штатах и Западной Европе. Так, по оценкам 2020 г., выявлено 73 652 новых случая неходжкинской лимфомы в США, и, по прогнозам исследователей, заболеваемость будет расти в связи с ежегодным ростом численности стареющего населения [3]. В России, по данным Международного агентства изучения рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно увеличивается число случаев лейкозов. По данным за 2020 г., на 13 647 новых случаев лейкоза 8199 случаев имеют летальный исход [4].

Гемобласты развиваются в результате генетических предрасположенностей, а также некоторых внешних факторов, которые приводят к повреждениям (мутации) в генетическом материале, что в свою очередь приводит к нарушению механизма созревания кроветворных стволовых клеток.

Гемобласты подразделяют на неоплазмы костномозгового происхождения, или системные гемобласты (лейкозы), и неоплазмы, возникающие вне костного мозга, или экстрамедуллярные гемобласты (гематосаркомы). Среди экстрамедуллярных гемобластозов выделяют основную группу лимфом и группу опухолей нелимфоидного происхождения.

Международная классификация ВОЗ учитывает морфологию, иммунофенотип, генетику и молекулярную информацию для определения типа гемобластога. В соответствии с их происхождением выделяют новообразования миелоидные, лимфоидные, гистиоцитарные/дендритные. Классификация отличает новообразования клеток-предшественников от новообразований, состоящих из функционально зрелых клеток. В зависимости от степени зрелости гемопоэтических клеток и, соответственно, течения заболевания различают острые и хронические гемобласты. Выделяют



пять основных подгрупп миелоидных новообразований в зависимости от степени их созревания и биологических свойств: миелопролиферативные новообразования, которые состоят в основном из зрелых клеток с эффективной пролиферацией; миелоидные (и лимфоидные) новообразования с эозинофилией и генетическими аномалиями PDGFRRA, PDGFRB и FGFR1; миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, состоящие в основном из зрелых клеток с эффективной и неэффективной пролиферацией различных линий клеток; миелодиспластические синдромы, при которых обнаруживаются незрелые и зрелые клетки с аномальным и неэффективным созреванием, и острый миелоидный лейкоз, состоящий из клеток-предшественников (бластов) с нарушением созревания [5]. Лимфоидные новообразования (лимфомы) происходят из В-, Т- и NK-клеток согласно стадиям нормальной дифференцировки и функционирования лимфоцитов. По мере прогрессирования лимфомы уже на ранних этапах склонны к генерализации процесса с поражением костного мозга, так называемой лейкемизации с поражением других органов и систем. Трансформация лимфомы в лимфоидный лейкоз свидетельствует о крайне тяжелой стадии злокачественного поражения организма. Все лимфомы традиционно делятся на лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы (НХЛ). По степени агрессивности клинического течения, независимо от ответа на терапию, различают индолентные, агрессивные и высокоагрессивные НХЛ [1].

Согласно исследованиям Denier M. с соавт., глаз рассматривается как резервуар для опухолевых клеток крови, который может стать источником рецидива системного гемобластоза [6]. Поэтому раннее выявление поражения органа зрения является важным прогностическим фактором в лечении злокачественных новообразований крови.

В настоящей статье рассмотрим глазные проявления наиболее распространенных гемобластозов.

■ ЛЕЙКОЗ

Лейкоз (лейкемия) представляет собой неоплазму гемопоэтических стволовых клеток, характеризующуюся диффузным замещением костного мозга опухолевыми клетками. Частота глазных проявлений при лейкемии, по данным различных авторов, колеблется от 35,4–39% до 90% случаев [7].

Офтальмологические поражения при гемобластоze (лейкозе) можно разделить на две основные категории: 1) первичная, или прямая, лейкозная инфильтрация тканей глаза (инфильтративный синдром); 2) вторичное (опосредованное) поражение, связанное с общей интоксикацией (токсический синдром), анемией (анемический синдром), тромбоцитопенией (геморрагический синдром), нарушением реологии крови (синдром гипервязкости крови), вторичными инфекционными осложнениями (синдром оппортунистических инфекций). Прямая лейкозная инфильтрация наблюдается нечасто (1,7% случаев) и может проявляться следующими признаками: инфильтрация увеального тракта переднего отдела глаза, инфильтрация орбиты и нейроофтальмологические изменения центральной нервной системы (нейролейкоз) в виде паралича черепных нервов либо поражения зрительного пути и головки зрительного нерва. Вторичные изменения проявляются в виде кровоизлияний, сосудистых хориоретинальных нарушений (синдромы геморрагический и гипервязкости крови) и инфекционных воспалительных процессов (синдром оппортунистических

инфекций). Вторичные или сопутствующие поражения являются результатом осложнений гематологических изменений формулы крови или агрессивной цитотоксичной терапии, что проявляется анемией, тромбоцитопенией, повышенной вязкостью крови и иммуносупрессией. Однако Reddy S.C. отмечает высокую распространенность и бессимптомного поражения глаз при лейкозах [7].

Внутриглазные поражения

Поражение роговицы при лейкозе чаще наблюдается отсроченно и обусловлено иммуносупрессией и цитотоксичностью в результате проведения химиотерапии [8].

Инфильтрация склеры обычно бессимптомная и выявляется лишь гистологически в эписклере. Иридоциклит при лейкозах сопровождается выпотом псевдогипопиона серо-желтого цвета и высоким внутриглазным давлением. Возникновение его связано с инфильтрацией корня радужки и трабекулярной зоны лейкозными клетками [9].

Поражение переднего увеального отдела наиболее часто встречается при остром лимфобластном лейкозе, реже при хронических лимфо- и миелолейкозах. Плохо поддающийся лечению стероидами гипопион-увеит, именуемый в литературе как «маскарадный синдром», указывает на экстрамедуллярный рецидив лейкемии в глазу и требует незамедлительной лучевой терапии [10]. Лейкозы могут впервые манифестировать в виде поражения переднего отрезка глаза в 5% случаев [11].

Наряду с поражением радужки и цилиарного тела гистологически выявляется очаговая или диффузная лейкозная инфильтрация периваскулярного пространства хориоидеи даже при отсутствии глазных проявлений. В исследовании Leonardy et al. частота внутрисосудистой и внесосудистой инфильтрации глазных лейкозных клеток составила 45,9%. Автор предполагает, что лейкозная инфильтрация сосудистой оболочки приводит к сдавливанию хориокапиллярного слоя либо к сосудистому стазу, что в свою очередь вызывает ишемию вышележащего слоя ретинального пигментного эпителия и нарушение межклеточных связей [12].

Значительное утолщение хориоидеи заднего полюса глаза приводит к вторичным изменениям подлежащего ретинального пигментного эпителия с последующей потерей фоторецепторов, друзообразованием, серозной отслойкой ретинального пигментного эпителия и нейроэпителия вплоть до локальной отслойки сетчатки [13]. Последующая недостаточность внешнего гематоретинального барьера способствует накоплению субретинальной жидкости [14].

Выявлено, что изменения глазного дна при лейкемии наблюдаются в 69% случаев [15]. Первым признаком гематологических нарушений является расширение и извитость вен, позже появляются круглые геморрагии (пятна Рота) или в форме «пламени» преимущественно во внутренних слоях сетчатки как проявление вторичного геморрагического синдрома. Характерным отличительным признаком таких кровоизлияний является лейкозный инфильтрат в его центре, состоящий из бластных клеток, скопления тромбоцитов и фибрина [16].

Наличие у пациента лейкозной ретинопатии говорит о развитии тяжелой анемии, тромбоцитопении и гипервязкости крови. Могут быть мелкие и крупные лейкозные инфильтраты, вызывающие отслойку сетчатки, в фазу рецидива гемобластоza [17]. Субретинальной лейкозной инфильтрации дано определение «субретинальный гипопион» [18].



Наличие ватообразных ретинальных очагов указывает на выраженную ишемию вследствие анемии и изменения реологии крови либо сдавления лейкозными инфильтратами. Поражение сосудов на периферии сетчатки в виде микроаневризм обусловлено повышенной вязкостью крови вследствие высокой концентрации бластных клеток в крови, что, по мнению некоторых авторов, не коррелирует с уровнем тромбоцитов и гемоглобина [19]. Описаны случаи неоваскуляризации на периферии сетчатки при хроническом миелоидном лейкозе [20].

Поражение стекловидного тела наблюдается значительно реже, поскольку внутренняя пограничная мембрана выступает в роли барьера для бластных клеток.

Нейроофтальмологические нарушения

С увеличением выживаемости благодаря современным методам терапии опухолей увеличилось число случаев поражения центральной нервной системы. Впервые Shaw et al. описали клинику нейролейкоза в отсутствие активной стадии заболевания [21]. Помимо общих неврологических симптомов, пациенты могут жаловаться на затуманенность зрения и двоение вследствие поражения внутричерепных нервов. Лейкоз ЦНС может проявляться бессимптомным отеком ДЗН в результате прямой инфильтрации головки зрительного нерва или пассивным отеком из-за периламинарной инвазии бластными клетками. Инфильтрация преламиллярной части зрительного нерва обычно сопровождается снижением зрения, что позволяет дифференцировать уровень поражения зрительного нерва [22].

Внеглазные проявления

Среди внеглазных клинических проявлений при лейкомии часто имеет место экзофтальм в результате инфильтрации тканей орбиты, что проявляется отеком век, хемозом, болевым синдромом. Поражение орбиты чаще встречается при острых лимфоидных лейкозах. Кроме того, вследствие опухолевой инфильтрации или иммуносупрессивной терапии возможно инфицирование периокулярных тканей с развитием абсцесса орбиты [23]. Конгломерат незрелых лейкозных клеток (миелобластов) в орбите называют хлоромой или гранулоцитарной саркомой, и он имеет место в дебюте острого миелоидного лейкоза. Орбитальная хлорома имеет высокую вероятность прорастания в полость черепа [24].

Лейкозные клетки могут также проникать в другие орбитальные структуры, такие как слезные железы, редко в экстраокулярные мышцы, в соседние пазухи, имитируя синусит, дерму век [25].

■ РОЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В РАЗВИТИИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛЕЙКОЗА

Синдром иммунодефицита

Развитие инфекционных осложнений связано с присоединением оппортунистических инфекций на фоне нейтропении как вследствие самого заболевания, так и после полихимиотерапии. Пациенты восприимчивы к большинству инфекций, вызываемых различными бактериями, вирусами, грибами, протозойными микроорганизмами. Наиболее распространенным вирусом, инфицирующим лиц с иммунодефицитом, является цитомегаловирус (ЦМВ). Вирус проникает в сетчатку, вызывая ее некроз, обширные кровоизлияния в сосудистой оболочке и вторичную экссудативную

отслойку сетчатки [26]. Такой ЦМВ-ретинит плохо поддается терапии. Другие вирусы (вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вирус ветряной оспы и эпидемического паротита) также могут вызывать некротизирующий ретинит у людей с ослабленным иммунитетом. ВПГ может стать причиной периферических язв роговицы, кератита и склерита у таких пациентов [27]. Сообщалось о случае гранулематозного увеита вследствие инфицирования вирусом паротита у пациента с гемобластозом [28].

Среди микозных поражений наиболее распространен кандидозный хориоретинит с характерными ватообразными включениями в стекловидном теле (витреит), реже аспергиллезное поражение, приводящее к слепоте в случаях апластической фазы после индукционной полихимиотерапии. *Pseudomonas* является распространенной бактериальной инфекцией у пациентов с лейкозами на фоне иммуносупрессии. Иногда эта инфекция может начаться как блефароконъюнктивит и распространиться, вызывая орбитальный целлюлит [29].

Токсический эффект противоопухолевой терапии

Большинство противоопухолевых химиопрепаратов в гематологии известны своей токсичностью. Описаны побочные эффекты химиопрепаратов, используемых в протоколах лечения, возникающие со стороны органа зрения. Так, бусульфан вызывает заднюю субкапсулярную катаракту [30]. Препараты с нейротоксичностью винкристин и винбластин влияют на глазодвигательные нервы глаза, способны вызывать гипестезию роговицы. Также было показано, что винкристин вызывает атрофию зрительного нерва [31]. Было показано токсическое действие цитарабина, наиболее эффективного противоопухолевого химиопрепарата в программах раннего и экстренного лечения миелоидных и лимфоидных лейкозов, а также ходжкинских и неходжкинских лимфом. При применении высоких доз токсическое действие на глаз проявлялось в чрезмерном слезотечении, светобоязни, жгучей боли и снижении остроты зрения, а офтальмологическое обследование подтвердило наличие инъекции конъюнктивы, помутнения роговицы в центральном отделе с субэпителиальными гранулярными отложениями [32].

В настоящее время широкое применение в лечении многих гемобластозов нашла таргетная терапия (биотерапия), 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 [33].

Среди препаратов таргетной терапии нового поколения, таких как иматиниб, дазатиниб, бовузатиниб, наиболее частым побочным эффектом является глазная токсичность [34].

При лечении иматинибом в 70% случаев наблюдается периорбитальный отек [35].

Описаны случаи эпифоры и субконъюнктивальных кровоизлияний [36] и эпизод токсического поражения зрительного нерва на фоне терапии иматинибом [37].

Monge с соавт. сообщали о случае двусторонней потери зрения вследствие нейропатии зрительного нерва у пациента с хроническим миелоидным лейкозом, получавшего дазатиниб. Временное прекращение курса терапии дазатинибом и лечения пероральными кортикостероидами привело к полному восстановлению зрительных функций [38].



Тем не менее, тяжелое поражение глаз или побочные эффекты, угрожающие зрению, требуют срочного прекращения таргетной терапии основного заболевания и неотложного назначения офтальмологического лечения [39].

Осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения невосприимчивых к химиотерапии и рецидивирующих гемобластозов. Часто развивающаяся катаракта связана с приемом глюкокортикостероидов и лучевой терапии, применяемых на подготовительном этапе к алло-ТГСК. Поражение переднего отдела глаза проявляется в виде слезной дисфункции по типу болезни Шегрена в связи с лучевой нагрузкой на секретируемые железы [40]. Описано такое характерное осложнение алло-ТГСК, как ишемическая ретинопатия, что также связано с облучением организма и приемом циклоспорина [41].

Трансплантация костного мозга запускает аутоиммунный воспалительный ответ в глазу в виде реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), глазные проявления которого считаются крайне плохим прогностическим признаком, связанным с более высокой смертностью в результате системной РТПХ.

РТПХ часто ограничивает успех алло-ТГСК. Являясь наиболее распространенным долгосрочным осложнением, РТПХ имеет различный спектр тяжести заболевания, опосредованный нарушением иммунной регуляции и воспалением тканей с вовлечением одной или нескольких систем, что в результате приводит к фиброзу тканей и дисфункции органов. Хроническая форма РТПХ обычно проявляется в первый год после ТГСК и может встречаться у 30–70% пациентов, перенесших алло-ТГСК. У 60–90% пациентов с хронической РТПХ могут быть глазные проявления (глазная РТПХ). Воспалительный процесс может поражать всю поверхность глаза, включая веки, мейбомиевы железы, роговицу, конъюнктиву и слезные органы. Клинические симптомы при остром типе глазной РТПХ: псевдомембранозный или геморрагический конъюнктивит, эпителиальный или нитевидный кератит, который может быть вторичным по отношению к рубцеванию, лагофтальм, катаракта. Поражение глаз имеет рецидивирующее течение и невосприимчиво к традиционной терапии. Глазная форма может проявляться у пациентов также без признаков системной РТПХ. Крайне важно, чтобы каждый пациент перед аллогенной ТГСК был направлен к офтальмологу для обследования на сухость глаза и подбора слезозаместительной терапии.

■ ЛИМФОМЫ

Поражение глазных структур и орбиты чаще наблюдается при неходжкинских лимфомах (НХЛ) [44, 45] и лишь в редких случаях при лимфоме Ходжкина [46].

Заболеваемость НХЛ неуклонно растет во всем мире и за последние 20 лет увеличилась более чем на 50%. НХЛ органа зрения составляют 4,1–8% от всех экстраокулярных лимфом [47].

Существует две формы лимфомы глаза [4]: первичная лимфома, возникающая из ЦНС, и вторичная лимфома, которая возникает за пределами ЦНС и дает метастазы в глаз [48]. Лимфома глаза имеет преимущественно В-клеточное происхождение. Первичную лимфому ЦНС, поражающую сетчатку, называют первичной внутриглазной лимфомой. Она является редкой (менее 1%) опухолью преимущественно пожилых людей и самой трудноразрешимой внутриглазной опухолью для дифференциальной

диагностики, что требует рентгенологической визуализации и гистологического анализа [45]. В последние 15 лет распространенность первичной внутриглазной лимфомы выросла втрое [48]. Опухоль может вызывать поражение глаза и орбиты в результате метастатической опухолевой инфильтрации В-лимфоцитов либо вследствие сдавления окружающих тканей конгломератом опухолевых клеток или влияния циркулирующих антител [49].

Аналогично лейкозу при лимфоме большинство офтальмологических проявлений являются следствием прямой инфильтрации придаточного аппарата глаза, внутриглазных структур и тканей орбиты или побочными эффектами терапии. Большой объем метастатической лимфоидной пролиферации в орбите может привести к компрессии тканей орбиты и смещению глазного яблока – экзофтальму (проптозу) [50]. Вариабельность офтальмологических проявлений от типичного увеита до васкулита и геморрагического некроза сетчатки связана с воспалением инфильтрированных тканей. Помимо того, описано изменение рефракции вследствие отложения лимфоматозного конгломерата в сосудистой оболочке [51].

Внутриглазные изменения

Инфильтрация конъюнктивы может привести к отекам или опухолям конъюнктивы. В исследовании 39 детей со злокачественными лимфомами у 33,4% пациентов имел место выраженный хронический фолликулярный конъюнктивит, имитирующий аллергическую природу процесса [50]. Аналогичная клиническая картина описана при лимфоме мантийных клеток [52]. Роговица может поражаться при взрослом Т-клеточном лейкозе/лимфоме, который вызывает Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV-1). Это РНК-ретровирус, который в первую очередь поражает CD4+ Т-клетки и влияет на развитие центральных помутнений роговицы с истончением, двустороннюю иммунопротеиновую кератопатию вследствие гипергаммаглобулинемии, периферическое истончение роговицы, рубцевание и неоваскуляризацию [53].

Развивающиеся вследствие лимфоидной инфильтрации эписклерит и склерит устойчивы к кортикостероидной терапии, что служит дифференциальным признаком лимфомы. В случае лимфомы из мантийных клеток Gaucher D. отмечает, что передний склерит связан с синдромом увеального выпота [54]. Воспаления сосудистой оболочки различной степени тяжести могут быть начальным проявлением, маскирующим лимфому, и иметь серьезные последствия [55].

В исследовании 40 пациентов с синдромом маскарада увеита, выявленных в когорте из 828 последовательных пациентов с увеитом, у 19 человек были внутриглазные злокачественные новообразования (48% от всех с синдромом маскарада увеита; 2,3% от всех с увеитом), в основном внутриглазная лимфома (n=13) и лейкомия (n=3). В 58% случаев (11 из 19 пациентов) маскарадного увеита впервые был распознан гемобластоз [56].

В последнее время обсуждается связь болезни Фогта – Коянаги – Харады, характеризующейся двусторонним гранулематозным панувеитом и различными экстраокулярными проявлениями, со злокачественной лимфомой [57].

Описаны случаи вторичной неоваскулярной глаукомы как результат рубеоза радужки и прямой закупорки опухолевыми клетками трабекулярной сети [58].



Стекловидное тело часто инфильтрировано клетками при лимфоме. В исследовании Rihova E. (2002) у 14 пациентов с внутриглазной лимфомой витреит присутствовал в 85,7% случаев [44]. Также может произойти кровоизлияние в стекловидное тело [59].

Сосудистая оболочка может быть поражена лимфомой либо изолированно, либо в форме панuveита [54]. Описаны разнообразные поражения сетчатки при лимфоме: типичные желто-белые субретинальные инфильтраты на уровне ретинального пигментного эпителия, некротизирующий гранулематозный васкулит сетчатки и ретинит, пигментная дегенерация сетчатки, геморрагический некроз сетчатки, перифлебрит сетчатки с опухолевой сосудистой окклюзией, серозная отслойка сетчатки [60].

В отдельную форму выделяют первичную внутриглазную лимфому, которая поражает стекловидное тело, сетчатку, зрительный нерв («первичная витреоретинальная лимфома»). Первым и длительное время единственным признаком, как правило, является двусторонняя миодезопсия («плавающие мушки») при отсутствии изменения зрительных функций. Диагноз может быть поставлен с помощью биопсии стекловидного тела [61].

При взрослом Т-клеточном лейкозе/лимфоме ретинит является результатом инфицирования Т-лимфотропным вирусом человека первого типа (HTLV-1). HTLV-1 представляет собой сложный дельта-ретровирус человека, который в настоящее время заражает 10–20 миллионов человек по всему миру, но у 3–5% инфицированных вызывает Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых. В 5 из 10 случаев злокачественное заболевание проявляет себя воспалительными или оппортунистическими инфекционными поражениями глаз, такими как HTLV-1-ассоциированный увеит, цитомегаловирусный ретинит или опухоль век как часть генерализованного процесса [62].

Нейроофтальмологические проявления

Нейроофтальмологические жалобы при первичной лимфоме ЦНС обусловлены локальными инфильтратами в базальных ганглиях, диффузной инфильтрацией головного мозга, приводящей к острому повышению внутричерепного давления [63].

Первичная внутриглазная лимфома, при которой клетки первоначально присутствуют только в глазах без признаков поражения головного мозга или спинномозговой жидкости, характеризуется инвазией зрительного нерва опухолевыми клетками вплоть до его атрофии и потери зрения. Клиническое течение ее может имитировать рассеянный склероз с характерной для него клинической картиной неврита зрительного нерва [64]. Описан двусторонний отек ДЗН при лимфоме Ходжкина [46].

Поражение орбиты и придаточного аппарата глаза

Орбитальная форма составляет 50–60% случаев лимфомы и состоит из В-лимфоцитов. Наиболее распространенными орбитальными лимфомами являются экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (59%), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (23%) и фолликулярная лимфома (9%) [65].

Инфильтрация орбиты лимфомой может привести к экзофтальму, выраженность его определяется размером лимфомы [66].

Лимфомы придаточного аппарата глаза составляют 8% от всех экстранодулярных НХЛ. Наиболее часто поражаются орбита и конъюнктивa, при этом поражение

слезной железы встречается относительно редко [67]. Клинически инфильтрация век вызывает периорбитальный отек и птоз [51]. Лимфома также может проявляться в виде локализованного образования или узелка на веке.

На сегодняшний день лечение как лимфомы Ходжкина, так и неходжкинской лимфомы включает полихимиотерапию, таргетную терапию и новые методы иммунотерапии [68]. Благодаря современным протоколам лечения на начальной стадии лимфомы частота выздоровления достигает 95%. Ценность высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток показана только при агрессивной неходжкинской лимфоме и рецидивирующей болезни Ходжкина, нечувствительной к химиотерапии [69].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лейкозы и лимфомы часто вовлекают орган зрения в злокачественный опухолевый процесс. Офтальмологические симптомы и находки могут быть начальным проявлением системного заболевания. Разнообразные прямые и косвенные проявления гемобластозов длительное время могут оставаться незамеченными, без каких-либо симптомов, но в то же время могут угрожать зрению.

Для диагностики офтальмологических проявлений гемобластозов, помимо анамнеза и стандартного исследования, необходимы специальные исследования. В частности, флюоресцентная ангиография, томография сетчатки позволяет оценить объем и глубину поражения заднего отдела глаза, судить о хориоидальном и ретинальном сосудистом статусе. Орбитальные и внутриглазные образования могут быть идентифицированы с помощью рентгенологических исследований, в частности ультразвукового сканирования глазного яблока, компьютерной и магнитно-резонансной томографии орбиты. В случае внутриглазной лимфомы для верификации диагноза проводится витрэктомия, субретинальная аспирация или биопсия сетчатки для цитологического исследования пораженной ткани. Лечение глазной лимфомы заключается в проведении лучевой терапии, которая может сочетаться с химиотерапией при поражении центральной нервной системы [60]. Сообщается, что выживаемость с момента установления диагноза составляет в среднем 20,6 месяца [44], поэтому так важны ранняя диагностика опухоли и своевременно начатая терапия.

Таким образом, отсутствие патогномичных признаков, высокая вариабельность клинических проявлений, ограниченная ценность методов визуализации и трудности прижизненного гистологического анализа часто вызывают серьезные проблемы своевременной диагностики глазных проявлений гемобластозов на ранней стадии как прогностического маркера течения онкологического процесса. Вовлеченность почти всех структур часто маскируется под доброкачественные внутриглазные заболевания, с чем, возможно, связаны сложности диагностики и низкая частота выявляемости поражений органа зрения при гемобластозах. В литературе описаны лишь отдельные случаи клинически значимых глазных проявлений гемобластозов, однако не изучены клинико-морфологические и функциональные особенности сетчатки и зрительного нерва на доклинической стадии. Раннее выявление инфильтрации глазных структур опухолевыми клетками, сосудистые и структурно-функциональные изменения, которые имеют место даже при бессимптомном течении гемобластоza, приобретают особую важность для своевременной терапии и прогноза выживаемости пациентов с тяжелыми новообразованиями крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rukavitsyn O.A. *Hematology: A National Guidelines*. M.: GEOTAR-Media. 2015; 776 p. (in Russian)
2. Kopnin B.P. Modern ideas about the mechanisms of malignant growth: similarities and differences of solid tumors and leukemias. *Clinical oncohematology*. 2012;5(3):165–185. (in Russian)
3. Kanas G., Ge W., Ruben G.W. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leukemia & Lymphoma*. 2022;63(1):54–63. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188
4. GLOBOCAN. *Cancer today [Internet]*. [cited 2022 July 22]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. Vardiman J.W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact*. 2010;19;184(1–2):16–20. doi: 10.1016/j.cbi.2009.10.009
6. Denier M., Tick S., Dubois R., Dulery R. Hidden in the Eyes-Recurrence of Systemic Hemopathies Reportedly "In Remission": Six Cases and Review of Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2022;21;58(3):456. doi: 10.3390/medicina58030456
7. Reddy S.C., Jackson N., Menon B.S. Ocular involvement in leukemia – A study of 288 cases. *Ophthalmologica*. 2003;217:441–445. doi: 10.1159/000073077
8. Jabs D.A., Hirst L.W., Green W.R., Tutschka P.J. The eye in bone marrow transplantation. II. Histopathology. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:585–590. doi: 10.1001/archophth.1983.01040010585011
9. Perry H.D., Mallen F.J. Iris involvement in granulocytic sarcoma. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:530–532. doi: 10.1016/0002-9394(79)90243-5
10. Rowan P.J., Sloan J.B. Iris and Anterior chamber involvement in leukaemia. *Ann Ophthalmol*. 1976;8:1081–1085.
11. Ayliffe W., Foster C.S., 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
12. Leonardy N.J., Rupani M., Dent G., Klintworth G.K. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol*. 1990;109(4):436–444. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74610-0
13. Kim J., Chang W., Sagong M. Bilateral serous retinal detachment as a presenting sign of acute lymphoblastic leukemia. *Kor J Ophthalmol*. 2010;24(4):245–248. doi: 10.3341/kjo.2010.24.4.245
14. Spaide R.F., Goldbaum M., Wong D.W. Serous detachment of the retina. *Retina*. 2003;23(6):820–846. doi: 10.1097/00006982-200312000-00013
15. Alemayehu W., Shamebo M., Bedri A., Mengistu Z. Ocular manifestations of leukaemia in Ethiopians. *Ethiop Med J*. 1996;34:217–224.
16. Talcott K.E., Garg R.J., Garg S.J. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Current opinion in ophthalmology*. 2016;27(6):545–551. doi: 10.1097/icu.0000000000000309
17. Reddy S.C., Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(1):81–85. doi: 10.1046/j.1600-0420.2003.00197
18. Schworm H.D., Nasemann J.E., Schriever S. Subretinal hypopyon in polymorphocytic leukaemia. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:863–864.
19. Jampol L.M., Goldberg M.F., Busse B. Peripheral retinal micro aneurysms in chronic leukaemia. *Am J Ophthalmol*. 1975;80:242–248.
20. Frank R.N., Ryan Jr. S.J. Peripheral retinal neovascularisation with chronic myelogenous leukaemia. *Arch Ophthalmol*. 1972;87:585–589.
21. Shaw R.K., Moore E.W., Freireich E.J., Thomas L.B. Meningeal leukaemia. *Neurology*. 1960;10:823–833.
22. Bouladi M., Zerei N., Bouraoui R., El Matri L. Unilateral infiltration of the optic nerve revealing relapse of an acute lymphoblastic leukemia. *La Tunisie medicale*. 2019;97(3):504–507.
23. Esmaeli B., Medeiros L.J., Myers J. Orbital mass secondary to precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia: a rare presentation. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:443–446. doi: 10.1001/archophth.119.3.443
24. Khaja W.A., Pogrebnik A.E., Bolling J.P. Combined orbital proptosis and exudative retinal detachment as initial manifestations of acute myeloid leukemia. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2015;19(5):479–482. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.05.018
25. Yaghouti F., Nouri M., Mannor G.E. Ocular adnexal granulocytic sarcoma as the first sign of acute myelogenous leukaemia relapse. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:361–363. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00363-8
26. Meredith T.A., Aaberg T.M., Reeser F.H. Rhegmatogenous retinal detachment complicating CMV retinitis. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:793–796. doi: 10.1016/0002-9394(79)90356-8
27. Walton R.C., Reed K.L. Herpes zoster ophthalmicus following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:1317–1320. doi: 10.1038/sj.bmt.1701796
28. Al-Rashid R.A., Cress C. Mumps uveitis complicating the course of leukaemia. *J Pediatr Ophthalmol*. 1977;14:100–102.
29. Blash J.L. Systemic Candida infections in patients with leukemia: an overview of drug therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2002;6(6):323–331. doi: 10.1188/02.CJON.323-331
30. Ravindranathan M.P., Paul V.J., Kuriakose E.T. Cataract after busulphan treatment. *Br Med J*. 1972;1:218–219.
31. Shurin S.B., Rekeate H.L., Annable W. Optic atrophy induced by vincristine. *Pediatrics*. 1982;70:288–291.
32. Di Francia R., Crisci S., De Monaco A. Response and Toxicity to Cytarabine Therapy in Leukemia and Lymphoma: From Dose Puzzle to Pharmacogenomic Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2021;25;13(5):966. doi: 10.3390/cancers13050966
33. Huillard O., Bakalian S., Levy C. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *European Journal of Cancer*. 2014;50(3):638–48. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.016
34. Lipsky A., Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):336–345. doi: 10.1182/hematology.2020000118
35. 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
36. Radaelli F., Vener C., Ripamonti F. Conjunctival hemorrhagic events associated with imatinib mesylate. *Int J Hematol*. 2007;86:390–393. doi: 10.1007/BF02983993
37. Govind Babu K., Attili V.S.S., Bapsy P.P., 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
38. Monge K.S., Gálvez-Ruiz A., Álvarez-Carrón 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
39. Bindiganavile S.H., Bhat N., Lee A.G. Targeted Cancer Therapy and Its Ophthalmic Side Effects: A Review. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*. 2021;4(1):6–15. doi: 10.36401/JIPO-20-21

40. Holtick U., Chemnitz J.M., Hallek M., Scheid C. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation – an overview. *Klin. Monbl Augenheilkd.* 2015;232(5):641–6. doi: 10.1055/s-0035-1545939. (in German)
41. Webster A.R., Anderson J.R., Richard E.M., Moore A.T. Ischaemic retinopathy occurring in patients receiving bone marrow allografts and campath-1G: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:687–691. doi: 10.1136/bjo.79.7.687
42. Frisk P., Hagberg H., Mandahl A. Cataract in children after autologous bone marrow transplantation. A common but curable complication. *Lakartidningen.* 2002;99:1444–1447.
43. Nair S., Vanathi M., Mukhija R. Update on ocular graft-versus-host disease. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(5):1038–1050. doi: 10.4103/ijo.IJO_2016_20
44. Rihova E., Siskova A., Jandusova J. Intraocular lymphoma-a clinical study of 14 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cesk Slov Oftalmol.* 2004;60:3–16.
45. Chan C.C., Buggage R.R., Nussenblatt R.B. Intraocular lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:411–418. doi: 10.1097/00055735-200212000-00012
46. Barr C.C., Joondeph H.C. Retinal periphlebitis as the initial clinical finding in a patient with Hodgkin's disease. *Retina.* 1983;3:253–257. doi: 10.1097 / 00006982-198300340-00003
47. Guzenko E.S. Non-Hodgkin's lymphomas of the ocular adnexa, their diagnostics and outpatient monitoring. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2017;7(1):75–80. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-75-80. (in Russian)
48. Tang L.J., Gu C.L., Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int. J. Ophthalmol.* 2017;10:1301–1307. doi: 10.18240/ijo.2017.08.19
49. De Potter P., Disneur D., Leveq L., Snyers B. Ocular manifestations of cancer. *J Fr Ophtalmol.* 2002;25:194–202.
50. Moll A., Niwald A., Gratek M., Stolarska M. Ocular complications in leukaemias and malignant lymphomas in children. *Klin Oczna.* 2004;106:783–787.
51. Weisenthal R., Frayer W.C., Nichols C.W., Eagle R.C. Bilateral ocular disease as the initial presentation of malignant lymphoma. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:248–252. doi: 10.1136 / bjo.72.4.248
52. Amstutz C.A., Michel S., Thiel M.A. Follicular conjunctivitis caused by mantle cell lymphoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2004;221:398–400. doi: 10.1055/s-2004-812865
53. Buggage R.R., Levy-Clarke G.A., Smith J.A. New corneal findings in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:309–313. doi: 10.1016 / s0002-9394(00)00881-3
54. Gaucher D., Bodaghi B., Charlotte F. MALT-type B-cell lymphoma masquerading as scleritis or posterior uveitis. *J Fr Ophtalmol.* 2005;28:31–38. doi: 10.1016 / s0181-5512(05)81022-8
55. Coutinho A.B., Muccioli C., Martins M.C. Extranodal B-cell lymphoma of the uvea: a case report. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:623–626. doi: 10.1016 / s0008-4182(05)80058-4
56. Rothova A., Ooijman F., Kerkhoff F. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology.* 2001;108:386–399. doi: 10.1016 / s0161-6420(00)00499-1
57. Hashida N., Kanayama S., Kawasaki A., Ogawa K. A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with malignant lymphoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:253–256. doi: 10.1007/s10384-004-0177-5
58. Furuya T., Yamabayashi S., Okuyama M. A case of malignant lymphoma with various ocular manifestations. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1990;94:231–237.
59. Pache M., Kain H., Buess M. Primary intraocular lymphoma with unusual clinical presentation and poor outcome. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2004;221:401–403.
60. Fahim D.K., Bucher R., Johnson M.W. The elusive nature of primary intraocular lymphoma. *J Neuroophthalmol.* 2005;25:33–36. doi: 10.1097 / 00041327-200503000-00009
61. Araujo I., Coupland S. Primary vitreoretinal lymphoma – A review. *Asia-Pac. J. Ophthalmol.* 2017;6:283–289. doi: 10.22608 / APO.2017150
62. Ohba N., Matsumoto M., Sameshima M. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol.* 1989;33(1):1–12.
63. Schmidt-Erfurt U., Bastian G.O., Bopp S. Clinical heterogeneity of non-Hodgkin's lymphoma of the eye with extraocular manifestations. *Ophthalmologie.* 1994;91:357–363.
64. Dunker S., Reuter U., Rosler A., Wiegand W. Optic nerve involvement in chronic lymphatic leukaemia of the B-cell series. *Ophthalmologie.* 1996;93:351–353.
65. Olsen T.G., Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(1):45–66. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.002
66. Coupland S.E., Foss H.D., Assaf C. T-cell and T/natural killer-cell lymphomas involving ocular and ocular adnexial tissues: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of seven cases. *Ophthalmology.* 1999;106:2109–2120. doi: 10.1016 / S0161-6420(99)90492-X
67. Rasmussen P.K. Diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma of the ocular adnexal region, and lymphoma of the lacrimal gland: an investigation of clinical and histopathological features. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(5):1–27. doi: 10.1111/aos.12189
68. Hamlin P.A., Wisniewski M. Nuances in the Management of Aggressive Lymphomas. *J Adv Pract Oncol.* 2017;8(3):279–284.
69. Aul C., Schroeder M., Giagounidis A. Medicinal therapy of malignant lymphomas. *Radiologie.* 2002;42(12):943–53. doi: 10.1007/s00117-002-0821-3. (in German)