



## СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО ВНУТРИГЛАЗНОГО РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

© Н.В. Чистякова<sup>3</sup>, Ф.Е. Шадричев<sup>2</sup>, Т.И. Кузнецова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой при ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Чистякова Н.В., Шадричев Ф.Е., Кузнецова Т.И. Случай изолированного внутриглазного рецидива острого лимфобластного лейкоза // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 3. – С. 74–84. doi: 10.17816/OV10374-84

Поступила в редакцию: 22.06.2017

Принята к печати: 28.08.2017

✧ Развитие диагностических и терапевтических возможностей в гематологии способствовало росту выживаемости пациентов с острым лейкозом и увеличению количества различных глазных проявлений в виде редких признаков рецидивирования гемобластоза и побочных эффектов от лечения. Под наблюдением находилась пациентка с явлениями экстрамедуллярного лейкоемического поражения глаза при остром лимфобластном лейкозе. Примечательно, что процесс вовлечения глаза в основное заболевание проходил на фоне полной подтвержденной гематологической ремиссии.

✧ **Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз; внутриглазной экстрамедуллярный рецидив лейкоза; гипопион-увеит; псевдогипопион; лейкоемическая инфильтрация; интратекальные введения.

## A CASE OF ISOLATED INTRAOCULAR RECURRENCE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

© N.V. Chistyakova<sup>3</sup>, F.E. Shadrachev<sup>2</sup>, T.I. Kuznetsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia;

<sup>2</sup> St. Peterburg territorial diabetology center;

<sup>3</sup> Scientific Research Institution of Pediatric Oncology, Hematology and Trasplantology n.a. R.M. Gorbacheva

*For citation:* Chistyakova NV, Shadrachev FE, Kuznetsova TI. A case of isolated intraocular recurrence of acute lymphoblastic leukemia. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(3):74-84. doi: 10.17816/OV10374-84.

Received: 22.06.2017

Accepted: 28.08.2017

✧ The development of diagnostic and therapeutic capabilities in hematology contributed to a growth in survival rate in patients with acute leukemia and to the increase in number of different ocular conditions as rare signs of hemoblastosis recurrence and treatment's side effects. We observed a female patient with extramedullar leukemic ocular damage in acute lymphoblastic leukemia. It is noteworthy that the process of ocular involvement into the underlying disease occurred on the background of complete confirmed hematologic remission.

✧ **Key words:** acute lymphoblastic leukemia; intraocular extramedullar leukemia recurrence; hypopyon-uveitis; pseudohypopyon; leukemic infiltration; intrathecal administration.

С развитием диагностических и терапевтических возможностей в гематологии выживаемость пациентов с острым лейкозом<sup>1</sup> значительно повысилась. Это привело к увеличению количества различных глазных проявлений в виде редких признаков рецидивирования лейкоза и побочных эффектов от лечения. При лейкозе ткани глаза могут поражаться в связи с прямой инфильтрацией, кровоизлияниями, ишемией или токсичностью препаратов. Эти основные проявления лейкоэмического поражения глаза можно объяснить наличием анемии, гипоксии, вязкостью крови, компрессией массами клеток или прямой инфильтрацией опухоли.

Таким образом, офтальмологические проявления лейкоза можно разделить на две основные категории: первичные [1], или прямая лейкоэмическая инфильтрация различных локализаций, и вторичные [2], т. е. связанные с сопутствующими нарушениями гемостаза/гемопоеза и побочными эффектами от лечения. Прямое вовлечение глаза в течение основного заболевания значительно чаще регистрируется при остром лейкозе, чем при хроническом [17].

Выявление разнообразных глазных проявлений важно для оценки течения и прогноза гемобластоза. К сожалению, данные исследований показали, что вовлечение глаза связано с неблагоприятным прогнозом при острых лейкозах [22]. Поэтому важно принимать во внимание офтальмологический статус во время диагностики и ведения пациента с онкогематологическим заболеванием.

Под нашим наблюдением находилась пациентка В., 1990 г. р., с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), В-common вариант, нейрорлейкемия, генерализованная лимфоаденопатия, группа высокого риска», установленным в 2011 г. в возрасте 21 года. Лечение проводилось по национальному протоколу ОЛЛ-2009 с 2011 по 2014 г. с достижением ремиссии после первого индукционного курса. Первый изолированный костномозговой рецидив заболевания возник в мае 2015 г. (через 10 месяцев после окончания поддерживающей терапии). Проведена вторая линия терапии с достижением клинико-гематологической ремиссии в июне 2015 г. Второй ранний рецидив с поражением костного мозга, молочных желёз, центральной нервной системы (ЦНС) диа-

гностирован в августе 2015 г., после окончания третьего курса высокодозной химиотерапии. Третья клинико-гематологическая ремиссия достигнута после резервной схемы химиотерапии с использованием флударабина в октябре 2015 г. Минимальная остаточная болезнь методом проточной цитометрии не выявлялась.

С целью консолидации ремиссии 25 ноября 2015 г. проведена аллогенная трансплантация костного мозга (аллоТКМ) от совместимого неродственного донора. Третий рецидив с поражением костного мозга и ЦНС зарегистрирован в январе 2016 г., на 50-й день после аллоТКМ. По жизненным показаниям, учитывая резистентность к проводимой терапии, в рамках программы расширенного клинического доступа начата терапия с использованием блинатумомаба (Blincyto®) — генно-инженерного антитела, биспецифичного активатора Т-клеток (CD19 и CD3). Первый курс блинатумомаба в сочетании с эндолумбальными введениями цитостатиков проведён с 20 января 2016 г. Из осложнений после начала введения: тумор-лизис синдром, ДВС-синдром, синдром выброса цитокинов, отёк лёгких, нестабильная гемодинамика, рецидивирующее лёгочное кровотечение. В феврале достигнута четвёртая полная клинико-гематологическая ремиссия, минимальная остаточная болезнь методом проточной цитометрии не выявлялась, гемопоз донорский. С целью индукции реакции «трансплантат против лейкоза» выполнено введение донорских лимфоцитов  $5 \cdot 10^5$  CD3<sup>+</sup>/кг. При контрольном обследовании в апреле 2016 г. подтверждено сохранение клинико-гематологической ремиссии, полный донорский химеризм.

Учитывая высокий риск рецидива заболевания, с начала апреля 2016 г. проведён второй курс блинатумомаба длительностью 28 дней. Пациентка перенесла его удовлетворительно. Рестабилизация от 12 мая 2016 г. — полная клинико-гематологическая ремиссия, минимальная остаточная болезнь в костном мозге методом проточной цитометрии не выявлялась, гемопоз донорский. Выполнено введение донорских лимфоцитов  $1 \cdot 10^6$  CD3<sup>+</sup>/кг.

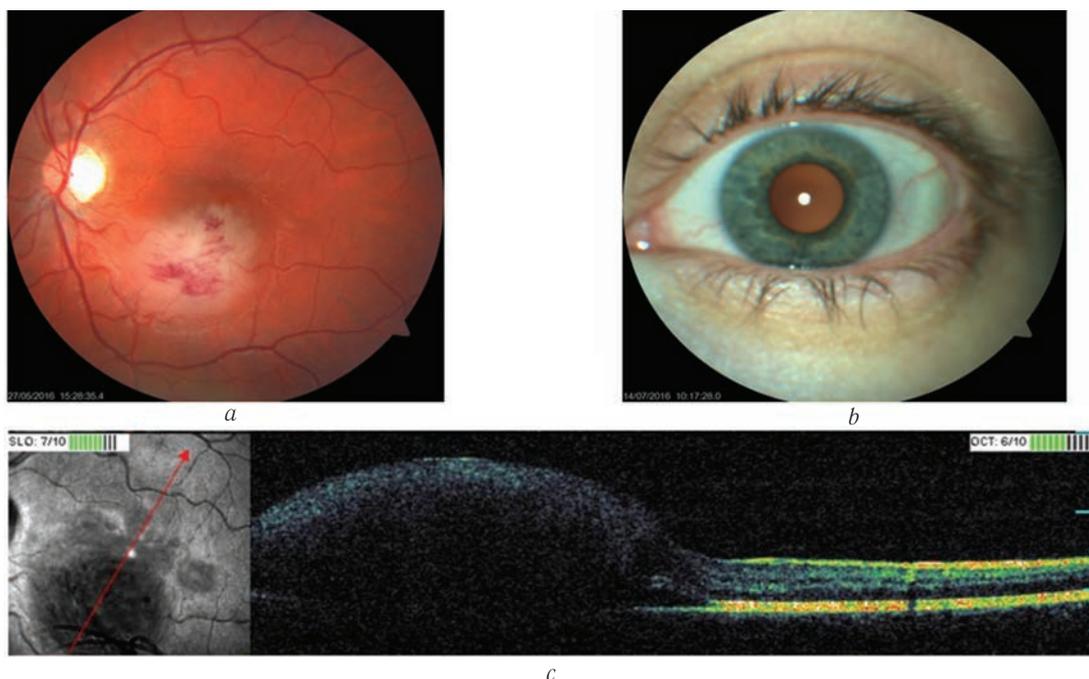
С 23 мая 2016 г. пациентка отмечает резкое снижение остроты зрения в левом глазу (0,1 при правильном положении головы, 0,5—0,6 при вынужденном положении головы), тёмное пятно перед взором. При офтальмоскопическом осмотре выявлен очаг плотного ретинального отёка с множеством штрихообразных кровоизлияний на его поверхности диаметром около 4—5 мм по ходу

<sup>1</sup> Лейкоз — это злокачественное новообразование гематopoэтических стволовых клеток, характеризующееся диффузной заменой костного мозга неопластическими клетками.

нижневисочной сосудистой аркады (рис. 1, *a*), при оптической когерентной томографии (ОКТ) плотный интратретинальный отёк, субфовеолярная отслойка нейроэпителия (рис. 1, *b*). В переднем отрезке изменений не обнаружено (рис. 1, *c*). Возникает предположение о лейкоемическом

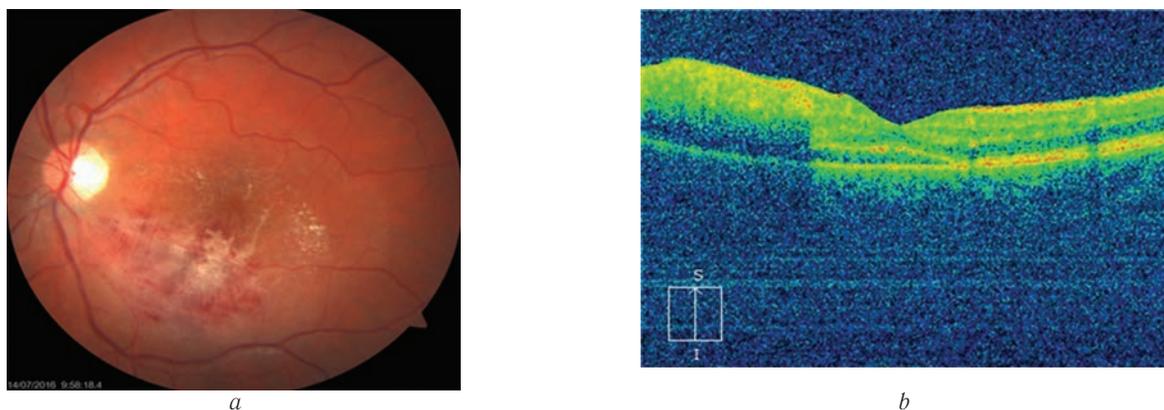
гене́зе (экстрамедуллярный лейкоемический очаг) описанного образования, запланировано дообследование.

В июне 2016 года в условиях гематологического отделения проведено дополнительное обследование и определена дальнейшая тактика ведения.



**Рис. 1.** Фото глазного дна левого глаза. Очаг плотного ретиального отёка с множеством штрихообразных кровоизлияний по ходу нижневисочной сосудистой аркады (*a*); фото переднего отрезка левого глаза. В переднем отрезке изменений нет (*b*); оптическая когерентная томограмма сетчатки левого глаза. Плотный интратретинальный отёк, субфовеолярная отслойка нейроэпителия (*c*)

**Fig. 1.** Photo of the fundus of the left eye. The focus of dense retinal edema with a multitude of dashed hemorrhages along the course of the lower-temporal vascular arcade (*a*); photo of anterior segment of the left eye. In the anterior segment of eye there are no changes (*b*); optical coherent tomogram of the retina of the left eye. Intensive intra-retinal edema, subfoveal detachment of neuroepithelium (*c*)



**Рис. 2.** Фото глазного дна левого глаза. Частичный регресс очага на сетчатке левого глаза на момент окончания курса системной и интратекальной химиотерапии (*a*); оптическая когерентная томография сетчатки левого глаза. Частичный регресс отёка сетчатки на момент окончания курса системной и интратекальной химиотерапии (*b*)

**Fig. 2.** Photo of the fundus of the left eye. Partial regression of the focus on the retina of the left eye at the end of the course of systemic and intrathecal chemotherapy (*a*); optical coherence tomography of the retina of the left eye. Partial regression of retinal edema at the end of the course of systemic and intrathecal chemotherapy (*b*)

Имеется подозрение на рецидив заболевания с поражением ЦНС с вовлечением сетчатки левого глаза. Повторно осмотрена офтальмологом. Проводится дифференциальный диагноз между опухолевым очаговым поражением сетчатки на фоне основного онкогематологического заболевания и тромбозом ветви артерии сетчатки.

По результатам исследований костномозговой рецидив не подтверждён, наличие экстрамедуллярных очагов по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой 18, не выявлено. Также выполнена ПЭТ головного мозга с метионином — данных за специфическое поражение вещества костного мозга не получено. В ликвограмме бластных клеток нет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит без патологии.

Однако, учитывая высокий риск нейрорецидива, с целью контроля ОЛЛ гематологами возобновлена специфическая иммунотерапия блинатумабом (10.06.16—08.07.16), введены донорские лимфоциты  $5 \cdot 10^6$  CD<sup>3+</sup>/кг.

Также с целью профилактики нейрорлейкоза выполнены интратекальные введения цитостатиков (триплет — метотрексат, цитозар, дексаметазон), на фоне которых высота и плотность отёка на глазном дне постепенно снижались, однако нарастали перифокальная реакция в виде увеличения зоны отслойки нейроэпителия, наблюдались расширение сосудов радужки, отёк роговицы. Это сопровождалось снижением зрения до движения руки у лица. Было зарегистрировано повышение внутриглазного давления (ВГД) и назначена гипо-

тензивная терапия с положительным эффектом.

По окончании курса химиотерапии с целью дополнительной верификации изменений на сетчатке выполнены исследования: фото, когерентная томография сетчатки, флуоресцентная ангиография (рис. 2, 3).

Учитывая отсутствие данных за рецидив нейрорлейкоза и имеющиеся ранее нарушения гемостаза на фоне лечения блинатумабом, изменения по ходу нижневисочного сосудистого пучка расценены как последствия острого нарушения артериальной перфузии с последующим присоединением нарушения венозного возврата за счёт плотного ретинального отёка. На флуоресцентной ангиографии имеются признаки ретинальной ишемии по периферии глазного дна (рис. 4). Изменённые сосуды радужки левого глаза, из которых наблюдается активное просачивание красителя, расценены как расширенные, в ответ на периферическую ретинальную ишемию, собственные сосуды, хотя полностью исключить наличие неоваскуляризации радужки сложно (рис. 5). Пациентке назначены местно кортикостероиды и продолжение гипотензивной терапии с целью улучшения ретинальной перфузии и контроля ВГД. Рекомендована антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами.

В результате контрольного гематологического обследования от 08.07.16 была зарегистрирована полная клинико-гематологическая ремиссия, минимальная остаточная болезнь в костном мозге методом проточной цитометрии не выявлялась, гемопоэз донорский. Назначена поддерживающая химиотерапия 6-меркаптопурином (50 мг в сутки).

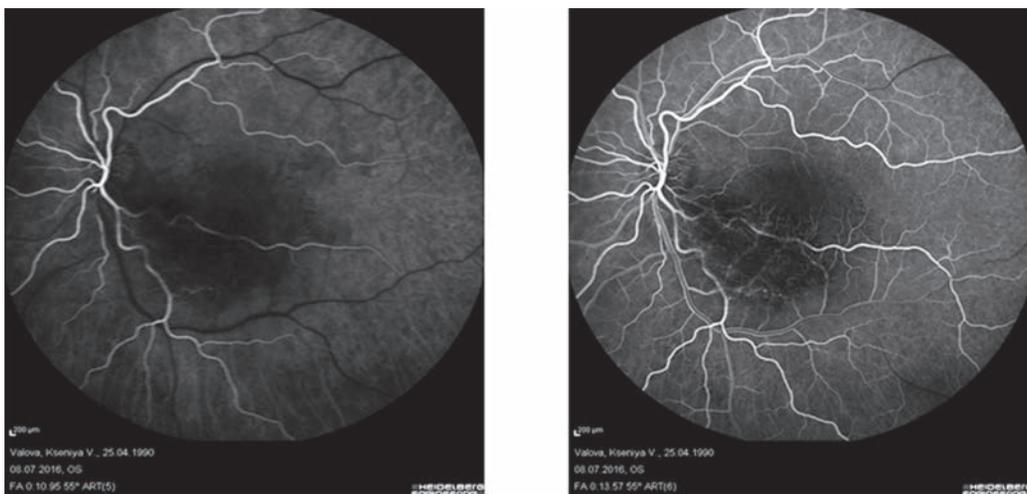


Рис. 3. Флуоресцентная ангиография сетчатки левого глаза на момент окончания курса системной и интратекальной химиотерапии

Fig. 3. Fluorescent angiography of the retina of the left eye at the end of the course of systemic and intrathecal chemotherapy



Рис. 4. Флюоресцентная ангиография левого глаза. Ретинальная ишемия на периферии глазного дна

Fig. 4. Fluorescence angiography of the left eye. Retinal ischemia on the periphery of the fundus



Рис. 5. Активное просачивание красителя из изменённых сосудов радужки левого глаза

Fig. 5. Active leakage from the altered vessels of the iris of the left eye

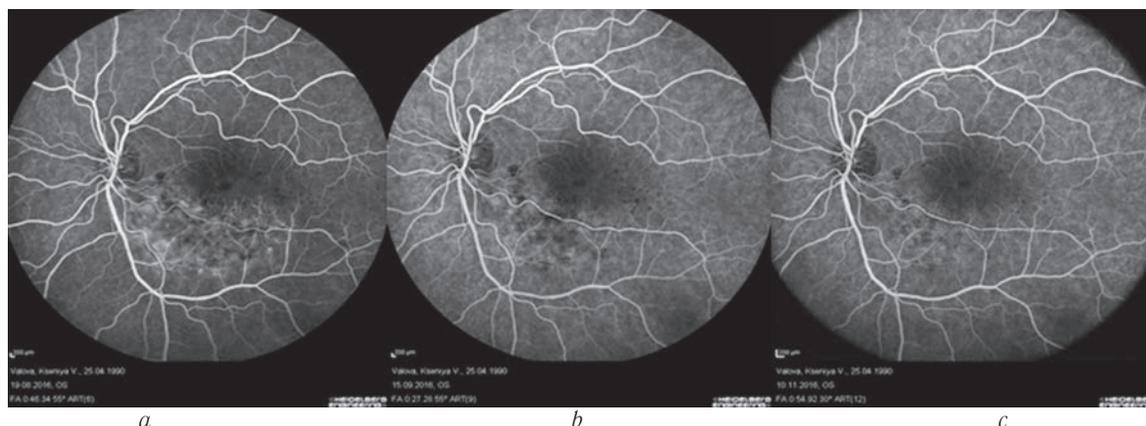


Рис. 6. Флюоресцентная ангиография сетчатки левого глаза в динамике. Повышенное накопление красителя в области очага с последующей нормализацией рисунка на фоне интратекальной химиотерапии (a — июль, b — август, c — сентябрь)

Fig. 6. Fluorescent angiography of the retina of the left eye in dynamics. Increased accumulation of fluorescein in the region of the focus with subsequent normalization of the pattern against the background of intrathecal chemotherapy (a — July, b — August, c — September)

По результатам рестадирования от 03.08.16 — минимальная остаточная болезнь по иммунофенотипированию не определялась. Осуществлено введение донорских лимфоцитов с эскалацией дозы до  $1 \cdot 10^7$  CD<sup>3+</sup>/кг. Перенесла удовлетворительно. В конце августа выполнена очередная люмбальная пункция с введением триплета (метотрексат, цитозар, дексаметазон), без осложнений.

Рестадирование от 14.09.16 — без изменений, выполнены очередное введение донорских лимфоцитов  $1 \cdot 10^7$  CD<sup>3+</sup>/кг, профилактическое интратекальное введение триплета. Продолжена поддерживающая терапия 6-меркаптопурином.

В июле — сентябре отмечался постепенный регресс очага по ходу нижневисочного сосудистого пучка (уменьшение кровоизлияний, экссудации, отёка сетчатки), который сопровождается улучшением зрения (абсолютная острота зрения увеличивается с 0,05 до 0,8). Обращает на себя внимание утолщение сетчатки в зоне очага в августе с последующим полным регрессом отёка в сентябре (рис. 6, 7), что, возможно, связано с повторным введением триплета интратекально. Со стороны периферических изменений глазного дна и переднего отрезка глазного яблока отрицательной динамики не было отмечено (рис. 8).

В октябре 2016 г. пациентка заметила ухудшение зрения на левом глазу и обратила внимание на расширение зрачка. Офтальмолог выявил повышение ВГД до 29 мм рт. ст. на фоне местной комбинированной гипотензивной терапии.

В начале ноября 2016 г. зарегистрирован мириаз 5,0 × 4,0 мм в виде вертикального овала, расширенные собственные сосуды радужки,

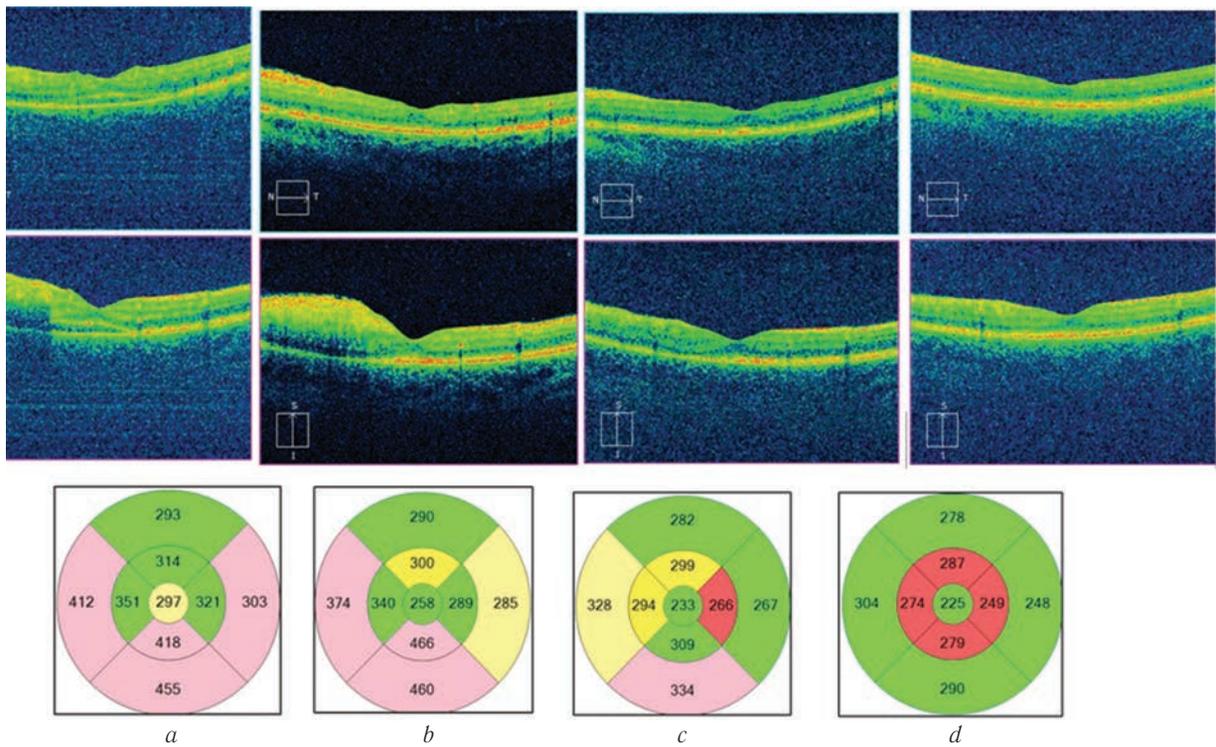


Рис. 7. Оптическая когерентная томограмма сетчатки левого глаза в динамике (a — июль, b — август, c — сентябрь, d — ноябрь). Утолщение сетчатки в зоне очага в августе с последующим полным регрессом отёка с нарастанием атрофических изменений нейроэпителия (d)

Fig. 7. Optical coherent tomogram of the retina of the left eye in dynamics (a — July, b — August, c — September, d — November). Retinal thickening in the focus zone in August followed by complete regression of the edema with growth of atrophic changes in the neuroepithelium (d)

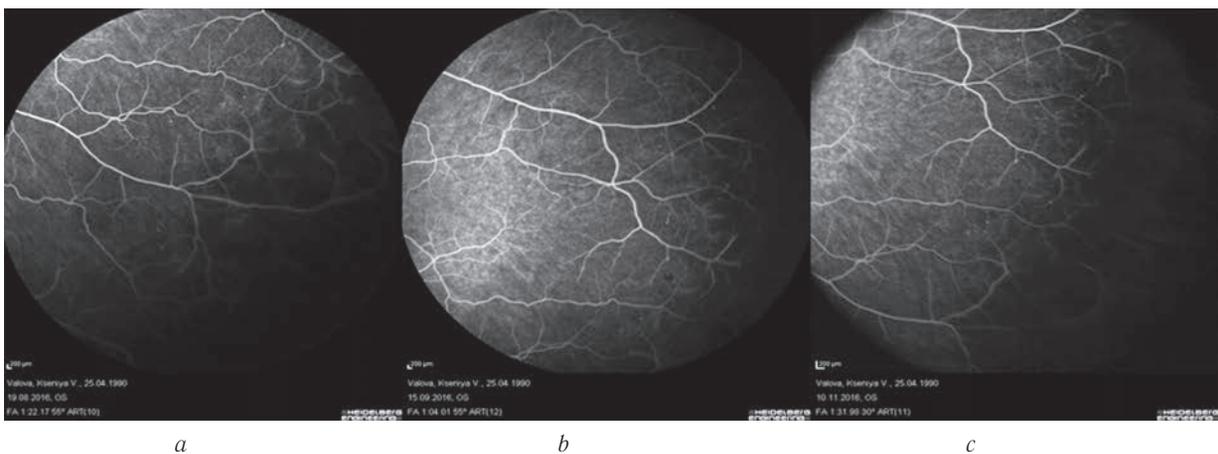


Рис. 8. Флюоресцентная ангиография, периферические отделы сетчатки левого глаза. Незначительное увеличение количества микроаневризм при отсутствии другой динамики (a — август; b — сентябрь; c — ноябрь)

Fig. 8. Fluorescent angiography, peripheral parts of the retina of the left eye. A slight increase in the number of microaneurysms in the absence of other dynamics (a — August, b — September, c — November)

новообразованные сосуды в углу передней камеры, больше с височной стороны, на фоне терапии сохранилось повышенное ВГД до 30 мм рт. ст. Со стороны глазного дна отмечалось уменьшение отёка сетчатки и значительное уменьшение количества кровоизлияний в области очага по ходу нижневисочного сосудистого пучка при нарастании атрофических изменений в нейроэпи-

тели (рис. 7, d). По периферии глазного дна отмечалось незначительное увеличение количества микроаневризм при отсутствии другой динамики (рис. 8, b, c).

Изменения расценены как нарастание ишемии с развитием неоваскулярной глаукомы левого глаза. В ноябре — декабре выполнена лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) (рис. 9). В ранние сроки

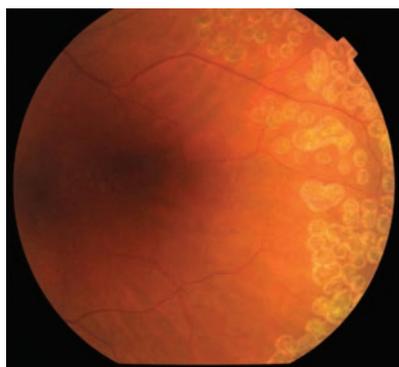


Рис. 9. Фото периферических отделов сетчатки левого глаза, «зрелые» лазеркоагуляты от 06.02.17

Fig. 9. Photo of peripheral retina of the left eye, "mature" laser coagulations from 06.02.17

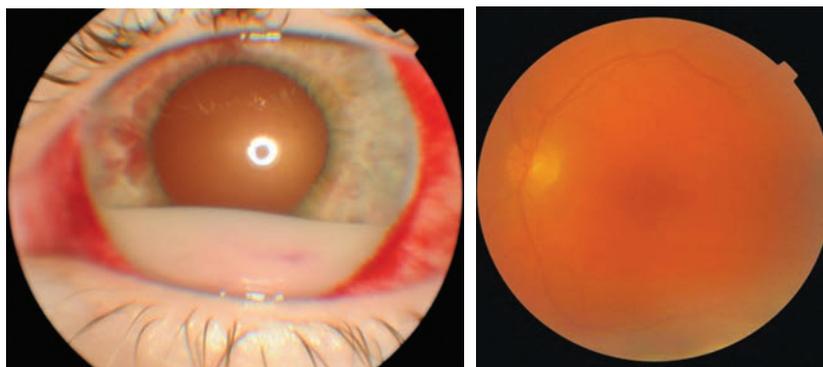


Рис. 10. Фото переднего отрезка левого глаза. Псевдогипопион (a); фото глазного дна левого глаза. Очаг на сетчатке неактивен (b)

Fig. 10. Photo of anterior segment of the left eye. Pseudohypopyon (a); photo of the fundus of the left eye. The focal point on the retina is inactive (b)

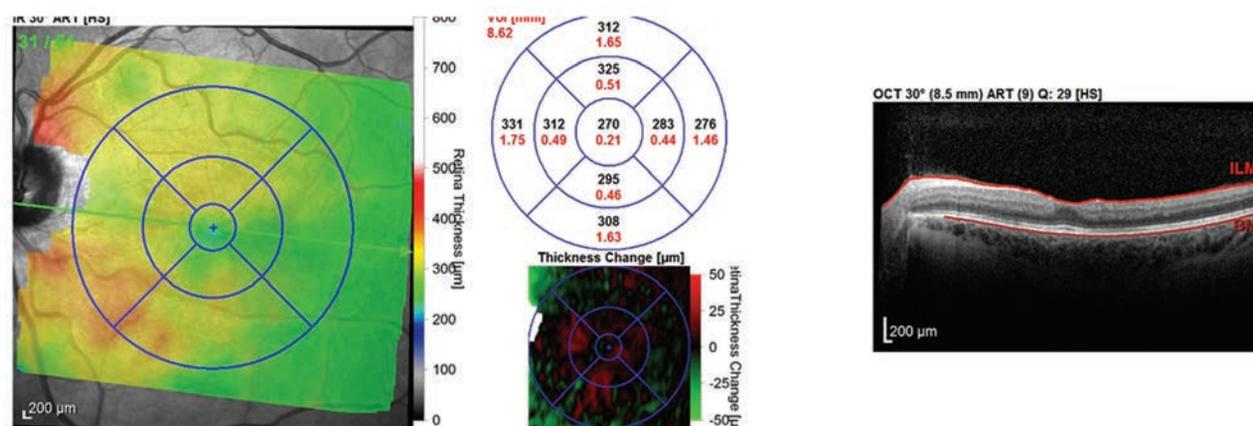


Рис. 11. Оптическая когерентная томограмма сетчатки левого глаза. Остаточные изменения во внутренних слоях сетчатки в зоне очага по ходу нижней сосудистой аркады

Fig. 11. Optical coherent tomogram of the retina of the left eye. Residual changes in the inner layers of the retina in the focal zone along the lower vascular arcade

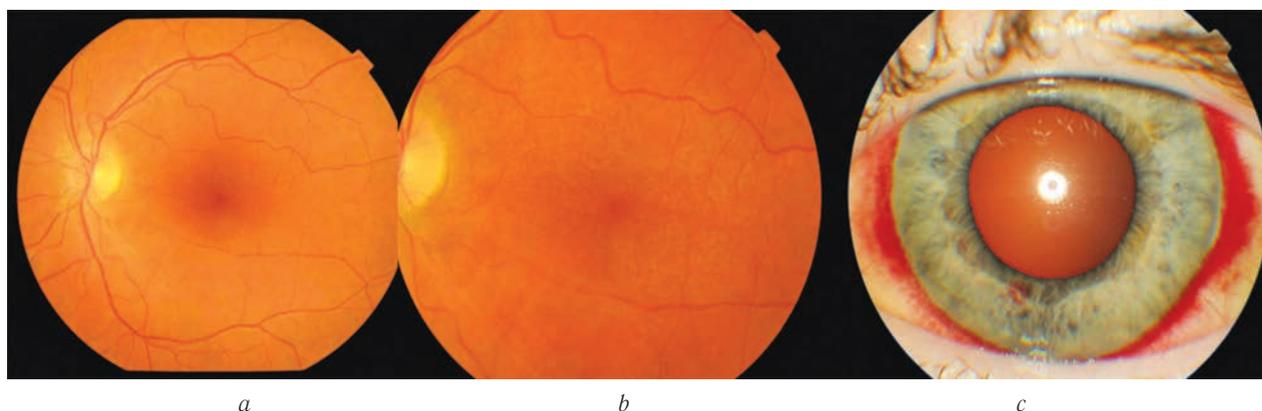


Рис. 12. Фото глазного дна левого глаза. Регресс инфильтрата (a, b); фото переднего отрезка левого глаза. Регресс псевдогипопиона и кровоизлияний на радужке (c)

Fig. 12. Photo of the fundus of the left eye. Regression of infiltration (a, b); photo of anterior segment of the left eye. Regression of pseudohypopyon and hemorrhage on the iris (c)

после первого сеанса ЛКС отмечался подъём ВГД до 40–45 мм рт. ст. В данный период пациентка получала интратекальное введение цитостатиков, после чего в комбинации с гипотензивными препаратами давление нормализовалось. К началу декабря ВГД сохранялось на нормальном уровне, регистрировался полный регресс неоваскуляризации в углу передней камеры левого глаза и уменьшение дилатации собственных сосудов радужки. Со стороны очага по ходу нижневисочного сосудистого пучка значимой динамики не отмечено. Бластные клетки в ликворе отсутствовали.

В середине января 2017 г. пациентка заметила ухудшение зрения, появились боль, покраснение в левом глазу. Зафиксирован подъём ВГД до 48 мм рт. ст. и появление уровня гипопиона в передней камере (рис. 10, *a*), глазное дно видно в тумане, тем не менее визуализируется отсутствие активности очага (рис. 10, *b*). 20 января пациентка госпитализирована в офтальмологический стационар. После промывания передней камеры произведен анализ псевдогипопиона на бластные клетки.

При цитофлуорометрическом исследовании эксудата влаги передней камеры выявлены бластные клетки (95,2 % ядродержащих клеток (ЯСК), с В-линейным иммунофенотипом). На МРТ орбиты структурных патологических и объемных образований нет.

При переводе в гематологический стационар в передней камере левого глаза определяется эксудат белого цвета, заполняющий  $\frac{1}{3}$ , радужка отёчная, в ткани радужки кровоизлияния, расширенные собственные сосуды во всех квадрантах (рис. 10, *a*).

Таким образом, верифицирован IV изолированный экстрамедуллярный рецидив с поражением левого глаза. С 27.01.17 в условиях гематологического стационара проведён третий курс химиотерапии с использованием высоких доз метотрексата и цитозин-арабинозина интратекально. На фоне общего лечения в сочетании с местным применением кортикостероидов и гипотензивных препаратов отмечались постепенный регресс псевдогипопиона, нормализация внутриглазного давления с последующей отменой капель. С целью закрепления стабилизации процесса в глазном яблоке в апреле 2017 г. выполнена конформная лучевая терапия на область левого глазного яблока и орбиты на приборе ELEKTA AXESSE II тормозным излучением  $E = 6$  МэВ через 5 полей сложной конфигурации в режиме обычного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр) до суммарной очаговой дозы 24 Гр.

На момент последнего осмотра (июнь 2017 г.) на глазном дне имеются остаточные изменения во внутренних слоях сетчатки в зоне очага по ходу нижней сосудистой аркады (рис. 11), лазеркоагуляты на периферии, регресс псевдогипопиона (остаточная опалесценция по данным лазерной фотометрии 15,3 ф/мс) и кровоизлияний на радужке (рис. 12).

Пациентка продолжает находиться под динамическим наблюдением офтальмологов и гематологов. Сохраняется полная клинико-гематологическая ремиссия. Офтальмологический статус левого глаза стабилен, местная гипотензивная терапия отменена, внутриглазное давление нормализовано, острота зрения 0,9, при периметрии определяется парацентральная скотома, соответствующая зоне очага на сетчатке в стадии регресса. Правый глаз здоров.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Прямая лейкоцитарная инфильтрация органа зрения может быть на уровне сосудистой оболочки, сетчатки, орбиты, а также зрительного и других черепно-мозговых нервов. Клинически очевидная инфильтрация радужки бластными клетками не частое явление. По данным литературы, рецидив лейкоза в переднем сегменте глаза встречается в 0,2–2 % случаев общей заболеваемости [2, 5, 14, 24]. У взрослых пациентов подобная локализация экстрамедуллярного очага обнаруживается менее чем в 1 % случаев [26, 28]. Как правило, инфильтрация радужки происходит параллельно с вовлечением хориоидеи и цилиарного тела. Клинически процесс инфильтрации радужки характеризуется изменением её цвета и рисунка, что связано с диффузным или узелковым утолщением ткани, наличием псевдогипопиона серого/жёлтого цвета часто с прожилками крови, также возможен рубез [4, 13, 16]. При гистологическом исследовании радужной оболочки обнаруживается диффузная инфильтрация лейкоцитарными клетками её корня и сфинктера [3]. ВГД значительно повышается, что проявляется признаками и симптомами острой глаукомы с нормальной глубиной передней камеры [27]. Предполагается, что повышенный уровень ВГД обусловлен инфильтрацией трабекулярной сети [25]. Таким образом, экстрамедуллярный рецидив острого лейкоза может маскироваться под гипопион-увеит [4, 9, 25, 26]. Лечение этого состояния проводится совместно гематологами и офтальмологами. Применяются местные кортикостероиды, гипотензивные пре-

параты, гематологи назначают химио- и лучевую терапию [11].

Лейкемическая инфильтрация хориоидеи нередко выявляется только при патогистологическом исследовании, в то время как клинически чаще регистрируется вовлечение сетчатки в гематологическое заболевание. Инфильтрация хориоидеи лейкозными клетками имеет тенденцию к периваскулярной локализации, но может быть и диффузной [3]. Пигментный эпителий сетчатки над зоной инфильтрации может иметь признаки вторичных изменений, включая атрофию и гипертрофию. По причине инфильтрации могут также наблюдаться вторичная атрофия фоторецепторов, друзообразование или серозная отслойка сетчатки [19].

Сетчатка поражается при лейкозе чаще, чем любая другая ткань глаза. По данным литературы, до появления эффективной химиотерапии до 69 % всех пациентов с лейкозом имели связанные с основным заболеванием изменения на сетчатке [1]. Инфильтраты и агрегаты лейкозных клеток в сетчатке, как правило, локализуются периваскулярно, обычно, но не всегда сочетаются с кровоизлияниями [15]. Большие лейкозные инфильтраты могут привести к полной отслойке сетчатки. Внутренняя пограничная мембрана обычно действует как эффективный барьер для дальнейшего проникновения инфильтрирующих лейкозных клеток в витреальную полость, поэтому стекловидное тело часто остаётся прозрачным [15]. Экстремедулярный очаг в сетчатке может быть зарегистрирован как изолированный рецидив [23].

У пациентки с острым лимфобластным лейкозом мы наблюдали последовательность событий в левом глазу. Вероятно, первичный очаг на глазном дне был связан с активностью лейкозных клеток, несмотря на зарегистрированную клинико-гематологическую ремиссию. Как известно, в период криза бластные клетки могут сохраняться в тканях глаза даже на фоне химиотерапии и никак не проявлять себя до определённого времени. В результате химиотерапии достигается клинико-гематологическая ремиссия, бластные клетки в периферическом кровотоке и в ликворе не определяются. В офтальмологической литературе, в том числе посвящённой наблюдению и лечению пациентов с лейкозной инфильтрацией, глазное яблоко образно сравнивается с «фармакологическим заповедником» [21]. В период химиотерапии глаз может оставаться «заповедником» для циркулирующих бластных клеток, что связано с

тем, что внутривенные химиопрепараты крайне плохо проникают через гематофтальмический барьер [21]. Также область глаз обычно защищается во время облучения центральной нервной системы. Таким образом, происходит эрадикация бластных клеток в крови и костном мозге, регистрируется клинико-гематологическая ремиссия, но опухолевые клетки остаются недостижимыми для лечебного воздействия в тканях глазного яблока. Анализ сроков рецидива указывает на то, что бласты сохраняются в глазном яблоке во время лечения, но, как правило, не делятся до тех пор, пока имеется сдерживающий эффект химиотерапии. Однако в литературе описаны случаи внутриглазного рецидивирования и на фоне химиотерапии [6]. Сформировавшиеся внутриглазные лейкозные инфильтраты практически не поддаются лечению с помощью внутривенного введения химиопрепаратов. Есть исследования, демонстрирующие, что даже при интратекальном введении химиотерапевтических препаратов, не всегда устанавливается их необходимая концентрация в глазу [7]. С целью достижения регресса внутриглазной инфильтрации рекомендуется проведение местного облучения наряду с системной и высокодозной интратекальной химиотерапией [18, 20]. Тем не менее, несмотря на клиническое разрешение инфильтратов на фоне такого комбинированного лечения, в ходе посмертного гистологического исследования обнаруживают скопления лейкозных клеток [9].

Таким образом, бластные клетки имеют возможность сохраняться в тканях сетчатки и хориоидеи и в определённое время активизироваться, что, вероятно, и произошло у нашей пациентки. На фоне роста экстремедулярного очага имело место сдавление сосудов сетчатки и хориоидеи, сформировался плотный отёк, нарушилась целостность мелких сосудов, возникли кровоизлияния. Последующий регресс очага происходил на фоне интратекального введения триплета (метатрексат, цитозар, дексаметазон) в июне 2016 г. Уменьшение толщины сетчатки в очаге шло параллельно с распространением на макулярную зону отслойки нейроэпителия, что сопровождалось временным снижением остроты зрения. Нарастание перифокального отёка, по-видимому, связано с выделением провоспалительных и вазопротерогенных факторов при гибели бластных клеток в опухолевом очаге на фоне эффективного действия цитостатиков. В июле 2016 г. на флюоресцентной ангиографии левого глаза на периферии сетчатки были обнаружены ишемия,

микроаневризмы, расширенные собственные сосуды радужки, что может быть также связано с действием вазопротрофирующих факторов.

В ноябре 2016 г. было принято решение о лазеркоагуляции в связи с некомпенсируемым на фоне комбинированной капельной терапии повышением внутриглазного давления и обнаружением новообразованных сосудов в углу передней камеры с височной стороны. Был сделан вывод о том, что изменения на глазном дне левого глаза связаны с нарушением ретинального кровотока, так как изменения на периферии глазного дна укладывались в картину ишемической ретинопатии, а изменения переднего отрезка были расценены как проявления ответа на периферическую ретинальную ишемию. В литературе есть данные, указывающие на возможность формирования очагов ишемии, микроаневризм, новообразованных сосудов на периферии сетчатки на фоне основного заболевания, что связывают как с повышенной вязкостью крови (нечёткая корреляция по времени), так и со способностью опухолевых клеток продуцировать VEGF<sup>1</sup> [8, 10, 12]. В нашем случае могло иметь место сочетанное влияние перечисленных факторов и результата частичной окклюзии сосудов при сдавлении их очагом бластных клеток на формирование зон ишемии и микроаневризм на периферии. Таким образом, последовательность событий привела к неконтролируемому повышению внутриглазного давления осенью 2016 г. Выполнены периферическая лазеркоагуляция сетчатки зон ишемии и интратекальное введение цитостатиков (с учётом возможной инфильтрацией бластными клетками угла передней камеры как причины повышенного ВГД). ВГД стабилизировалось в короткие сроки на фоне проведённого лечения, а также гипотензивной терапии, зарегистрирован регресс новообразованных сосудов в углу передней камеры.

Через несколько месяцев пациентка обратилась повторно с явлениями гипопион-увеита, резким подъёмом ВГД. Выполнен забор влаги и уже точно установлена лейкемическая этиология процесса. Назначена этиотропная терапия, в том числе интратекальное введение триплета, что привело к полному регрессу гипопион-увеита с нормализацией ВГД. Для консолидации ремиссии выполнено облечение глазного яблока.

Важно отметить, что все описанные события протекали на фоне полной гематологической ре-

миссии, что подтверждает возможность развития изолированного внутриглазного рецидива. Офтальмологи должны знать о риске относительно редкого глазного рецидива после окончания (или даже во время) химиотерапии на фоне полной гематологической ремиссии при остром лейкозе. Понимание вероятности рецидива в данный период должно привести к ранней диагностике и адекватному лечению таких пациентов, чтобы дать этой традиционно плохой прогностической категории лиц шанс на излечение. Многие авторы предлагают агрессивную местную лучевую терапию вне зависимости от локализации лейкемического инфильтрата в глазу. Однако отмечается, что достаточно сложно подобрать точную дозировку. Экстремедулярный рецидив может предшествовать гематологическому, который, к сожалению, не всегда получается предотвратить даже при своевременном возобновлении активного лечения.

*Конфликт интересов отсутствует.*

Концепция и структура построения статьи, сбор и обработка материалов: Н.В. Чистякова, Ф.Е. Шадричев, Т.И. Кузнецова.

*Анализ полученных результатов и написание текста:* Н.В. Чистякова, Ф.Е. Шадричев.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alemayehu W, Shamebo M, Bedri A, Mengistu Z. Ocular manifestations of leukaemia in Ethiopians. *Ethiop Med J.* 1996;34:217-224.
2. Allan R.A, Straatsma BR. Ocular involvement in leukaemia and allied disorders. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:490-508. doi: 10.1001/archophth.1961.00960010492010.
3. Allen RA, Straatsma BR. Ocular involvement in leukaemia and allied disorders. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:490-508. doi: 10.1001/archophth.1961.00960010492010.
4. Ayliffe W, Foster CS, Marcoux P, et al. Relapsing acute myeloid leukaemia manifesting as hypopyon uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:361-364. doi: 10.1016/S0002-9394(14)71181-X.
5. Bunin N, Rivera G, Goode F, Hustu HO. Ocular relapse in the anterior chamber in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Oncol.* 1987;5:299-303. doi: 10.1200/JCO.1987.5.2.299.
6. Curto ML, D'Angelo P, Jankovic M, et al. Isolated Ocular Relapse In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia During Continuing Complete Remission. *Haematologica.* 1996;81:47-50.
7. Ellis W, Little HL. Leukaemic infiltration of the optic nerve head. *Am J Ophthalmol.* 1973;75:867-871. doi: 10.1016/0002-9394(73)90893-3.
8. Feng S, Huang Y, Chen Z. Does VEGF secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight-junction proteins in central nervous system leukemia. *Med Hypotheses.* 2011;76(5):618-21. doi: 10.1016/j.mehy.2010.12.001.

<sup>1</sup> Vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

9. Fonken HA, Ellis PP. Leukaemic infiltrates in the iris. *Arch Ophthalmol.* 1966;76:32-36. doi: 10.1001/archophth.1966.03850010034009.
10. Frank RN, Ryan Jr SJ. Peripheral retinal neovascularisation with chronic myelogenous leukaemia. *Arch Ophthalmol.* 1972;87:585-589. doi: 10.1001/archophth.1972.01000020587017.
11. Garrido Colino C, Mateos Gonzalez M, Torres Valdivieso M, et al. 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.
12. Jampol LM, Goldberg MF, Busse B. Peripheral retinal microaneurysms in chronic leukaemia. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:242-248. doi: 10.1016/0002-9394(75)90139-7.
13. Jankovic M, Conter V, Pretto G, et al. Isolated bilateral anterior chamber eye relapse in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol.* 1995;25:109-112. doi: 10.1002/mpo.2950250211.
14. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukaemia. *Surv Ophthalmol.* 1983;27:211-32.
15. Kuwabara T, Aiello L. Leukaemic military nodule in retina. *Arch Ophthalmol.* 1964;72:494-497. doi: 10.1001/archophth.1964.00970020494010.
16. 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.
17. Martin B. Infiltration of the iris in chronic lymphatic leukaemia. *Br J Ophthalmol.* 1968;52:781-785. doi: 10.1136/bjo.52.10.781.
18. Masera G, Carnelli V, Uderzo C, et al. Ocular involvement in leukaemia: Report of three cases. *Lancet.* 1977;1:829-831.
19. Newman NM, Smith ME, Gay AJ. An unusual case of leukaemia involving the eye: a clinico-pathological study. *Surv Ophthalmol.* 1972;16:316-321.
20. Ninane J, Taylor D, Day S. Leukaemic hypopyon in acute lymphoblastic leukaemia after interruption of treatment. *Arch Dis Child.* 1979;54:73-74. doi: 10.1136/adc.54.1.73.
21. Ninane J, Taylor D, Pay S. The eyes as a sanctuary site in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1980;1:452-3. doi: 10.1016/S0140-6736(80)90999-X.
22. Ohkoshi K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:651-655. doi: 10.1136/bjo.76.11.651.
23. Primack JD, Smith ME, Tychsen L, et al. Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32:253-256.
24. Ridgeway EW, Jaffe N, Walton DS. Leukaemic ophthalmopathy in children. *Cancer.* 1976;38:1744-9. doi: 10.1002/1097-0142(197610)38:4<1744::AID-CNCR2820380449>3.0.CO;2-3.
25. Rowan PJ, Sloan JB. Iris and Anterior chamber involvement in leukaemia. *Ann Ophthalmol.* 1976;8:1081-1085.
26. Wetzler M. Unusual manifestations of acute leukemia. Case 3. Unilateral leukemic hypopyon. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3439-40. doi: 10.1200/JCO.2000.18.19.3439.
27. Wolintz AH, Goldstein JH, Seligman BR, et al. Secondary glaucoma in leukaemia. *Ann Ophthalmol.* 1971;3:1211-1213.
28. Yi DH, Rashid S, Cibas ES, et al. Acute unilateral leukemic hypopyon in an adult with relapsing acute lymphoblastic leukemia. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:719-21. doi: 10.1016/j.ajo.2004.09.074.

#### Сведения об авторах

**Наталья Викторовна Чистякова** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой при ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

**Федор Евгеньевич Шадричев** — канд. мед. наук, заведующий. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Татьяна Игоревна Кузнецова** — врач-офтальмолог. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: brionika@gmail.com.

#### Information about the authors

**Natalia V. Chistyakova** — MD, candidate of medical sciences, ophthalmologist. Scientific Research Institution of Pediatric Oncology, Hematology and Trasplantology n.a. R.M. Gorbacheva clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia.

**Fedor E. Shadrichev** — MD, candidate of medical sciences, head of the ophthalmology department, St. Peterburg territorial diabetes center. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Tatiana I. Kuznetsova** — MD, ophthalmologist. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia. E-mail: brionika@gmail.com.