

Огляди літератури

УДК 617.751+617.735/731:616.15-006.4(048.8)

Офтальмологічні прояви у онкогематологічних пацієнтів

Д. А. Лисенко¹, канд. мед. наук; О. В. Джигалюк², канд. мед. наук; Л. І. Черешнюк¹, лікар¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Вінниця (Україна)² ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.
В.П. Філатова НАМН України»;
Одеса (Україна)

E-mail: dovgalenko1@ukr.net

Ключові слова:

лейкемія, онкогематологічні захворювання,
офтальмологічні прояви, крововиливи,
ретинопатія, зоровий нерв

Офтальмологічні прояви у дорослих онкогематологічних хворих можуть виникати як первинна ознака основного захворювання або рецидив на фоні ремісії. Також можливий розвиток ушкодження органу зору за рахунок анемії, тромбоцитопенії, коагулопатії, розвитку інфекційних уражень як внаслідок ускладнень, що розвиваються у пацієнта. Також можливий розвиток офтальмотоксичності при використанні цитостатичних препаратів та засобів сучасної таргетної терапії. Проведений аналіз вказує на необхідність виключення лейкемії при ураженнях органа зору, особливо у випадку геморагічних ускладнень, ураження сітківки та зорового нерву. Поряд з цим при огляді пацієнта, який перебуває в стані ремісії після терапії онкогематологічного захворювання, при будь-яких офтальмологічних проявах необхідно виключити можливість розвитку рецидиву. Також особливу настороженість треба виявити при огляді пацієнта під час проведення лікування традиційними цитостатичними засобами та при використанні таргетної терапії, коли будь-які офтальмологічні ураження можуть бути проявами офтальмотоксичності, що потребує негайного втручання або припинення терапії основного захворювання.

Офтальмологічні прояви у дорослих онкогематологічних хворих є, за класичними уявленнями [1], досить рідкісним явищем, однак останнім часом загострився інтерес до дослідження даного виду ушкоджень органа зору на фоні лейкемій [2, 3, 4], що зумовлено змінами в сучасних стратегіях і напрямках лікування [5, 6]. В ХХ! сторіччі при застосуванні сучасних методів терапії значно зросла виживаність онкогематологічних хворих, зокрема вказується на суттєве зростання 10 та 20 річної виживаності у порівнянні з 2002–2006 та 2012–2016 роками при найбільш поширених онкогематологічних захворюваннях – від гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) до хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), також подібна тенденція розглядається у пацієнтів з хронічною лімфоїдною лейкемією (ХЛЛ), неходжкінськими лімфомами (НХЛ), множинною мієломою (ММ), гострою лімфоїдною лейкемією (ГЛЛ). За даними дослідників, 10 річна безрецидивна виживаність склала > 50% у 2012–2016 рр., і прогнозується зростання числа хворих з тривалим строком життя і одужанням [5]. Важливо відмітити, що тенденція до покращення результатів терапії спостерігається і у онкогематологічних пацієнтів похилого віку, у яких дана патологія та її терапія ускладнюється наявністю численних коморбідних станів, серед яких зустрічаються офтальмологічні захворювання [6].

Проведені за останній час дослідження [7–11] присвячені епідеміології, клінічним проявам, діагностиці та лікувальним можливостям офтальмологічних

проявів у онкогематологічних хворих з окремими нозологіями виявили нові особливості, що вимагають подальшого дослідження та аналізу з перспективою покращення надання офтальмологічної допомоги цим пацієнтам. По перше, вимагає узагальнення та аналізу класифікація, що має включати розуміння можливості різної етіології ураження органа зору, а не тільки констатація наявності певного ушкодження. Відомо [2,3], що при лейкеміях, як системних пухлинах, можливий розвиток лейкемічної інфільтрації в казуїстичних випадках при первинному ураженні органа зору [7], або, як маніфестація рецидиву захворювання на фоні повної ремісії [8, 9], що для лікаря – офтальмолога може стати діагностичною проблемою.

Хоча в багатьох дослідженнях підкреслюється, що лейкемічна інфільтрація більш характерна для ГМЛ та ГЛЛ, описується специфічне ураження органа зору при ММ у вигляді первинної маніфестації [10,11].

Також можливий розвиток офтальмологічних ускладнень внаслідок розвитку анемії, тромбоцитопенії, гіпервіскозного синдрому, які є досить характерними для лейкемій [2]. До цього ж типу ушкоджень можливо віднести і розвиток різноманітних інфекційних ускладнень на фоні патології та її терапії, що може призвести до системного та локального імунодефіциту [12].

Умовно можливо розглядати анемію, тромбоцитопенію та коагулопатію із наступними гіпоксичним та геморагічним механізмом ушкодження органа зору, як поліетіологічне явище, що може розвинути як в результаті самої патології, так і при стандартизованому застосуванні різноманітних препаратів [2]. Але використання цитостатичних та імунобіологічних препаратів, потенційно може призводити до специфічних офтальмологічних проявів і можуть мати як інтермітуючий так і перманентний перебіг, що суттєво ускладнюють якість життя пацієнта в період ремісії [13].

Розглядаючи згадані вище офтальмологічні прояви, зупинимось на особливостях їх перебігу, діагностики та терапії. На сьогодні відомо, що при ГЛЛ офтальмологічні ускладнення зустрічаються у 3-27 % пацієнтів, за даними різних дослідників [4, 14]. Такий неодноразовий відсоток пов'язаний із віковими та регіональними особливостями. У дітей при даній патології вищий ризик розвитку очних проявів, однак використання сучасних протоколів цитостатичної терапії зменшує ризик виникнення даних ускладнень в 1,8 рази, , також для ГЛЛ очна гіпертонія виявилась найпоширенішим проявом ураження органа зору [14]. Хоча у поодиноких випадках [15] описується навіть лейкомічна інфільтрація зорового нерва, яка проявилась у вигляді рецидиву і була верифікована лише за допомогою МРТ.

Відзначимо також існування певної нозологічної залежності місця ураження – подібний випадок рецидиву у вигляді ізольованої інфільтрації лівого зорового нерва, описаний і для Т-лімфобластної лімфоми, що має подібну цитологічну та імунофенотипічну характеристику до ГЛЛ [16]. Однак у даному випадку автори розглядають транскон'юнктивальну орбітотомію з біопсією зорового нерва, як основний метод діагностики на противагу МРТ. Тобто верифікація даного типу ураження органа зору на фоні ГЛЛ потребує подальшої стандартизації.

Привертає увагу повідомлення про можливий прояв гострої лейкемії при серозних відшаруваннях сітківки без ознак іншої ретинопатії чи очного запалення [17]. Дослідники рекомендують враховувати лейкемію при диференційній діагностиці ізольованих серозних відшарувань сітківки. В даному випадку не розглядалися патофізіологічні аспекти розвитку офтальмологічного ускладнення, що не дозволяє розробити ефективну схему лікувально-діагностичної тактики. Також потрібно відмітити, що ушкодження сітківки на фоні лейкемії характерне для багатьох нозологій даної групи захворювань [18], що утруднює діагностичний пошук для лікаря-офтальмолога та вимагає тісної кооперації із спеціалістами гематологами, однак автори рекомендують звернути увагу на випадки незрозумілих змін сітківки із крововиливами та петехіями із обов'язковим наступним гематологічним дослідженням.

У пацієнтів з Пакистану офтальмологічні прояви були виявлені при ГМЛ у 52,7% випадків та 42,85% випадків пацієнтів з ГЛЛ [19]. В даній роботі було від-

мічено, що ураження очей зустрічалось значно частіше у пацієнтів з вперше діагностованою ГМЛ. Найбільш частим (49,5%) місцем ураження очей був задній відділ ока, крововиливи у сітківку зустрічались у 41,2% випадків, папілоєдема – у 7,2%. У більшості випадків (70,2%) у пацієнтів ураження органа зору протікали безсимптомно.

Відмітимо, що і в іншій популяції (Нігерія) виявлені подібні дані щодо офтальмологічних проявів [19], однак відсоток пацієнтів з даними симптомами був набагато вищим – 70 %, серед яких переважали внутрішньоретинальний крововилив (31,3%), венозний застій сітківки (26,3%), петехії (23,8%) та інфільтрація сітківки (21,3%).

В індійській популяції [4] очні ураження були виявлені у 51,9% випадків гострої лейкемії із досить незначним відсотком (8,3%) інфільтрації сітківки, тоді як вторинні, у зв'язку з анемією, тромбоцитопенією, гіпервіскозністю, загальним опроміненням організму та імуносупресією, спостерігались у 43,8% осіб. В іншому дослідженні в тій же популяції [20] виявлено, що серед хворих на гострий мієлоїдний лейкоз (23,5%) наявність внутрішньоретинальних крововиливів суттєво асоціювалася із низьким рівнем гемоглобіну (U-тест Манна-Уїтні = 25000, $p=0,007$), а у пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією (25,4%) – низьким рівнем тромбоцитів (U-тест Манна-Уїтні = 44 000, $p = 0,046$).

В дослідженні датської популяції хворих з гострою лейкемією [21] проаналізовано дев'ять випадків (чотири – з ГЛЛ та п'ять з ГМЛ), у яких була верифікована лейкомічна інфільтрація органа зору. Відмічалось, що найпоширенішими симптомами були: проптоз, зміщення ока та зниження рухливості очей, а також зниження гостроти зору. Усі, крім одного пацієнта з вторинними офтальмологічними проявами, померли від рецидиву. Геномне профілювання виявило подібні імунофенотипи, транслокації /злиття генів та зміни кількості копій.

Для популяції Японії характерний дорослий Т-клітинний лейкоз/лімфома і було проведено масштабне загальнодержавне обстеження з метою оцінки наявності офтальмологічних проявів [22]. Поширеними очними ураженнями, пов'язаними з Т-ГЛЛ, були: внутрішньоочна інфільтрація (45,8%) та опортуністичні інфекції (39,6%). У всіх випадках умовно-патогенної інфекції був виявлений цитомегаловірусний ретиніт. Виявлено також синдром сухих очей (6,3%), склерит (4,2%), увеїт (2,1%) та анемічна ретинопатія (2,1%).

В контексті попереднього дослідження привертає увагу опис клінічного випадку рецидиву Т-клітинної лейкемії [23], що спочатку проявилась, як гостра глаукома відкритого кута у правому оці. Однак ультразвукова діагностика при скануванні показала повне відшарування сітківки. ПЕТ-сканування показало нову гіперехогенну субретинальну масу, а цитологічне дослідження підтвердило лейкомічний інфільтрат. Уражене око було енуклеюване, при дослідженні виявлені лейкомічні клітини у всьому субретинальному просторі.

рі, хоріоїдній оболонці та зоровому нерві. Після пересадки гемопоетичних стовбурових клітин пацієнт продовжує підтримувати ремісію кісткового мозку через 5 місяців після енуклеації, без ураження протилежного ока. Авторами зроблений висновок, що відшарування сітківки у будь-якого пацієнта з лейкемією в анамнезі, повинно поставити питання про можливість рецидиву і може бути підставою для аспірації/біопсії, якщо інші засоби діагностування рецидиву є непереконливими. Підкреслюється, що субретинальний інфільтрат може швидко прогресувати, і швидка діагностика є першою для індивідуальної терапії та збереження зору.

При ретроспективному аналізі групи, що складалась із 67 пацієнтів з гострою лейкемією в Чехії [24] очні патологічні зміни були виявлені у 13 пацієнтів групи (19,4%) – з них 7 пацієнтів з ГМЛ (10,9%) та 6 пацієнтів з ГЛЛ (8,5%). При автопсії 10 пацієнтів, що померли через основне захворювання, очні ушкодження виявлені у 6 з них (60%). Більш високе негативне прогностичне значення очних проявів було зафіксоване у групи пацієнтів з ГМЛ.

Відмітимо відсутність даних щодо офтальмологічних проявів на фоні гострої лейкемії за останні 10 років в популяції України, які можуть мати свої особливості та клініко-діагностичні аспекти.

Значно рідше виявляються специфічні офтальмологічні ураження на фоні хронічної лейкемії. Так, у дослідженні, проведеному в індійській популяції [25], на фоні хронічних лейкемій виявлено офтальмологічні прояви у 7,7% пацієнтів, за даними дослідників ці ушкодження асоціювались із важким ступенем анемії, лейкоцитозом і тромбоцитопенією, а найпоширенішими клінічними проявами. виявились внутрішньоретинальні крововиливи. В іншому дослідженні, проведеному в тій же популяції [4], очні зміни були значно ($p=0,01158$) частішими при мієлоїдних лейкеміях (52,9%), ніж лімфоїдних лейкеміях (28,6%). Також виявилось, що всі первинні лейкемічні прояви спостерігались у чоловіків.

При систематичному аналізі розвитку офтальмологічних ускладнень на фоні ХЛЛ [26] виявлено, що офтальмологічні симптоми є першим проявом ХЛЛ у 25,6% пацієнтів. Встановлено три основні причини розвитку офтальмологічних ознак: інфільтрація ХЛЛ (52,0%), лімфома (26,0%) та інфекція (15,4%) із специфічними клінічними та рентгенологічними характеристиками. ХЛЛ інфільтрація була переважно двосторонньою, тоді як лімфома зазвичай була односторонньою ($p=0,02$). Оптична нейропатія завжди була вторинною по відношенню до інфільтрації лейкемічними клітинами, і в цих випадках імунофенотипічне дослідження спинномозкової рідини було потенційною альтернативою інвазивній біопсії. Лімфома стандартно була представлена як додаткове залучення ($p=0,04$), особливо у ретробульбарному просторі. Інфекції виявлялись переважно у пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію ХЛЛ ($p<0,0001$), а основними клінічними

проявами були: задній увеїт ($p=0,0002$) та інфільтрати сітківки ($p<0,0001$). Загалом наявність офтальмологічних ушкоджень асоціюється з поганим прогнозом, оскільки 29,3% пацієнтів померли протягом 36 місяців після спостереження, а 26,1% мали часткову або повну втрату зору. Очні інфекції були пов'язані з найгіршим прогнозом, оскільки 47% пацієнтів померли протягом 6 місяців наступного спостереження.

При множинній меланомі офтальмологічні ушкодження можуть представляти собою солітарну пухлину, як початкову ознаку захворювання або як рецидив. Описуються [9] одиничні випадки, коли епібульбарна, орбітальна та іридоциліарна плазмодитома при вторинній глаукомі були ознаками неконтрольованої множинної мієломи.

Привертають увагу дані [27], що наявність васкулопатії сітківки за відсутності типових факторів ризику може свідчити про можливі гематологічні порушення. Небезпекою в такому випадку є розвиток фатальної гіперкоагуляції або синдром гіпервіскозності. Найчастішим клінічним проявом в такому випадку є оклюзія вен сітківки, однак можливі також порушення артеріальної системи, хоріоїдної залози та макули. Підкреслюється, що розлади зору можуть бути єдиним проявом основного процесу, що робить своєчасну діагностику офтальмологом критичною як для лікування, так і для тромботичної профілактики.

Варто окремо відзначити ураження зорового нерва у онкогематологічних пацієнтів. Проаналізовано 8 випадків [28], серед них: 3 випадки ММ, 1 випадок – ГЛЛ, 1 – випадок фолікулярної лімфоми та 3 випадки асоційованої зі СНІДом лімфоми. Шість випадків мали інвазію в зоровий нерв, два – паралітичний нервовий параліч, а в одному випадку – інвазію зорового нерва обох очей. Середня гострота зору очей при інвазії зорового нерва становила 0,885 логарифмічних одиниць мінімального кута роздільної здатності (logMAR). Кінцева гострота зору очей при інвазії в зоровий нерв становила 1,25 одиниць logMAR, а у пацієнтів із паралічем шостого нерва становила -0,1 logMAR одиниць. Шість пацієнтів загинули протягом п'ятирічного періоду спостереження, що вказує на поганий прогноз при діагностиці ураження зорового нерва.

Також описано [29] випадок рецидиву ММ у пацієнтки з повною ремісією, що мала наступні клінічні прояви: диплопію та дефіцит абдукції правого ока із легким проптозом. При проведенні орбітального МРТ виявлено ізольоване ексцентричне розширення правого бічного прямого м'яза. Було розпочато хіміотерапію з подальшим опромінюванням орбіти та трансплантацією стовбурових клітин для досягнення системного результату. Орбітальні симптоми проптозу та диплопії зникли протягом 1 місяця після лікування.

Також вказується, що венозні тромбози вважаються основною клінічною ознакою, що виникає на початковій стадії захворювання, тоді як центричні крововиливи є найбільш типовими проявами при лейкемічній

ретинопатії [30]. Ці ускладнення частіше проявляються, коли захворювання має виразні клінічні та гематологічні симптоми. В даному випадку описується випадок лейкоемічної ретинопатії як прояв рецидиву, коли початковими ознаками цього захворювання були двосторонні крововиливи, що відбулися під час повної клінічної ремісії під внутрішньою обмежувальною мембраною. Крім того, спостерігалися точкові крововиливи навколо оптичних дисків та/або вздовж судин за відсутності венозного переповнення. Всі ці зміни були присутні в ході повної клінічної ремісії. Клінічна ремісія була досягнута після ефективної системної хіміотерапії, яку застосовували при лейкоемії в гематологічному відділенні без офтальмологічного лікування із покращенням функції зору.

Подібний випадок описаний та проаналізований іншими дослідниками [31] із Тунісу. У пацієнта з двобічною пневмонією було виявлене суттєве зниження зору. При офтальмологічному обстеженні виявлені центричні крововиливи сітківки, які стали поштовхом для подальшого діагностичного пошуку із верифікацією діагнозу ГМЛ. Автори рекомендують виключати наявність онкогематологічних захворювань при наявності крововиливів в сітківку, оскільки вони є найбільш небезпечною групою захворювань серед потенційно можливих..

Також важливим фактором ураження органа зору у онкогематологічних пацієнтів є токсичне uszkodження на фоні цитостатичної терапії, яке описується від початку застосування системної терапії, [12] і ризик виникнення яких зберігається і при використанні сучасної таргетної терапії [32]. Широкий спектр офтальмологічних ускладнень, індукованих цитотоксичними препаратами хіміотерапії, включає зворотні та незворотні, гострі та хронічні розлади. Слабкі та помірні офтальмологічні ускладнення дуже поширені та оборотні після припинення цитостатичної терапії. Деякі прояви очної токсичності можуть вимагати зниження дози або припинення цитотоксичної хіміотерапії, щоб запобігти втраті зору [33]. Офтальмотоксичність можна лікувати або навіть запобігати, якщо її ознаки виявити достатньо рано. Стандартно рекомендується рутинне офтальмологічне обстеження для пацієнтів, які отримують цитозин арабінозид, 5-фторурацил, метотрексат або доцетаксел [34].

Важливо відмітити, що питання про офтальмотоксичність зростає при місцевій терапії цитостатиками. Описано ефективність та побічні дії інтравітреального використання метотрексату на фоні лейкоемічного ураження очей у 12 пацієнтів [35]. 12 пацієнтів включали 7 жінок та 5 чоловіків. Одинадцять очей 6 пацієнтів лікували інтравітреальними ін'єкціями МТХ. Показом до даного виду лікування була доведена результатами біопсії інфільтрація пухлинними клітинами органа зору, середня кількість ін'єкцій МТХ становила $3,37 \pm 5,35$ (діапазон 1–18). Середнє спостереження становило $27,08 \pm 36,79$ місяців (діапазон 1–93). Усі проліковані

очі показали поліпшення запальної реакції та зменшення інфільтрації пухлинними клітинами. Дослідники вважають інтравітреальні ін'єкції МТХ ефективним терапевтичним підходом для очей з внутрішньоочною лейкоемічною інфільтрацією пухлинними клітинами. Суттєвих побічних ефектів не відмічалось.

Навіть поява нових засобів таргетної терапії лейкоемій не відмінила проблему офтальмотоксичності і розробки діагностично-лікувальних заходів даної категорії пацієнтів. Описано [36] випадок ушкодження органа зору у пацієнта з ХМЛ і супутніми цукровим діабетом і глаукомою, що отримувив імаїніб. Після терапії імаїнібом спостерігалось швидке прогресування та повторне виникнення неоваскуляризації, що врешті-решт призвело до збою трабекулектомії правого ока та двосторонньої тяжкої втрати зору. Припускають, що призначення імаїнібу може бути пов'язане із погіршенням зору у пацієнтів із ХМЛ, особливо із наявним цукровим діабетом, і таким чином такі пацієнти повинні регулярно проводити ретельний офтальмологічний огляд доти, поки триває терапія імаїнібом.

Описано [37, 38] кілька випадків офтальмологічного ураження на фоні терапії гострої промієлоцитарної лейкоемії олл-транс ретиноевою кислотою з метою діагностичної диференціації. В одному повідомленні [38] описано двох пацієнтів із двостороннім зниженням гостроти зору на чотирнадцятий та десятий дні, відповідно, після початку терапії на додаток до розвитку інших системних проявів. Обидва пацієнти отримували однаковий хіміотерапевтичний режим, що включає як транс-ретиноеву кислоту, так і триоксид миш'яку, а також десять днів профілактики синдрому рутинної диференціації з пероральним преднізолоном. Спільним для обох випадків була наявність двостороннього зниження гостроти зору при мультифокальному серозному відшаруванні сітківки, що є вторинним щодо хоріоретинопатії. Швидка нормалізація гостроти зору та прозорості субретинальної рідини спостерігалась у одному випадку, коли терапія диференціювання тимчасово була відмінена під час гострої фази хвороби.

Моноклональні антитіла вважаються більш специфічними та менш токсичними, ніж традиційна цитотоксична хіміотерапія, однак їх використання виявилось пов'язаним з різними токсичностями, включаючи офтальмотоксичність. Багато молекул, націлених на рецептори пухлин, також експресуються в очних тканинах. Офтальмотоксичність була описана з численними схваленими цільовими агентами, а також пов'язана з декількома класами агентів, які зараз випробовуються в ранніх фазах клінічних досліджень [39]. Патогенез цих ускладнень пов'язаний із розвитком неспецифічного запалення. Підкреслюється, що постійна співпраця між онкологами та фахівцями з очних захворювань є вкрай важливою, оскільки використання молекулярно націлених агентів продовжує розширюватися та розробляються нові цільові комбінації лікарських засобів.

В проведеному аналізі [12] побічних офтальмологічних ефектів при використанні сучасних схем терапії онкогематологічних захворювань з 161 онкологічних пацієнтів, у 31 (19,3%) було визначено побічну реакцію на орган зору через нове або традиційне хіміотерапевтичне лікування. Найбільш частими препаратами з офтальмотоксичністю був інтерферон- α (2b) (IFN- α (2b)) (6/31, 19,4%); головний біль був типовим у цих пацієнтів (83,3%). Окулярна токсичність Ібрутинібу була другою за частотою (5/31, 16,1%), яка зазвичай спричиняла синдром червоного або сухого ока, тоді як у одного пацієнта розвилася оклюзія артерії сітківки. Аномалії сітківки, зафіксовані на МРТ, мали місце з IFN- α (2b), іпілімумабом, бініметинібом та доцетакселом. Запальні стани включали передній склерит внаслідок терапії золедроновою кислотою, вогнищеве запалення повік при терапії веліпарібом, двосторонній хемоз з використанням схеми R-CHOP, ірит та блефароспазм – при терапії IFN- α (2b). У двох пацієнтів (2/31, 6,5%) спостерігалася постійна втрата зору. Шість пацієнтів не перебували під подальшим спостереженням, і клінічний перебіг уражень органа зору був невідомим (6/31, 19,4%).

На сьогодні зроблено висновок, що випадки постійної втрати зору є рідкісним і у більшості побічних ефектів вони покращувалися за допомогою місцевої терапії та / або прийому ліків [40]. Підкреслюється необхідність подальших досліджень для з'ясування захворюваності та патофізіології цих побічних ефектів та максимального покращення якості життя пацієнтів.

Підводячи підсумок цього короткого огляду відносно офтальмологічних проявів у дорослих онкогематологічних пацієнтів, можемо констатувати необхідність виключення лейкемії при ураженнях органа зору, особливо у випадку геморагічних ускладнень, ураження сітківки та зорового нерва. Поряд з цим при огляді пацієнта, який перебуває в стані ремісії після терапії онкогематологічного захворювання, при будь-яких офтальмологічних проявах необхідно виключити можливість розвитку рецидиву. Також особливу настороженість треба виявити при огляді пацієнта під час проведення лікування традиційними цитостатичними засобами та при використанні таргетної терапії, коли будь-які офтальмологічні ураження можуть бути проявами офтальмотоксичності, що потребує негайного втручання або припинення терапії основного захворювання.

Література

1. **Schachat A. P.** et al. Ophthalmic manifestations of leukemia // *Archives of Ophthalmology*. – 1989. – Т. 107. – №. 5. – С. 697-700.
2. **Talcott K. E., Garg R. J., Garg S. J.** Ophthalmic manifestations of leukemia // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2016. – Т. 27. – №. 6. – С. 545-551.
3. **MacDonell-Yilmaz R. E.** et al. Leukemic Infiltration of the Optic Nerve // *JCO Oncology Practice*. – 2020. – Т. 16. – №. 3. – С. 139-141.
4. **Koshy J.** et al. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India // *Indian journal of ophthalmology*. – 2015. – Т. 63. – №. 8. – С. 659.
5. **Pulte D., Jansen L., Brenner H.** Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century // *Blood cancer journal*. – 2020. – Т. 10. – №. 5. – С. 1-8.
6. **Sharma H. et al.** A case of acute myeloid leukemia masquerading as unilateral exudative detachment // *American journal of ophthalmology case reports*. – 2016. – Т. 4. – С. 47-49.
7. **Lyu S., Zhang M., Gao Y.** Acute bilateral retina hemorrhages beneath internal limiting membrane: An unusual ophthalmological case report of acute leukemia during complete clinical remission // *Medicine*. – 2018. – Т. 97. – №. 7.
8. **Gillette T. B.** et al. Rapidly progressive, isolated subretinal leukemic relapse: a case report // *Ocular Oncology and Pathology*. – 2018. – Т. 4. – №. 4. – С. 220-224.
9. **Chin K. J.** et al. Ocular manifestations of multiple myeloma: three cases and a review of the literature // *Optometry-Journal of the American Optometric Association*. – 2011. – Т. 82. – №. 4. – С. 224-230.
10. **Saffra N.** et al. Diplopia and proptosis due to isolated lateral rectus plasmacytoma in a patient with multiple myeloma // *BMJ Case Reports CP*. – 2019. – Т. 12. – №. 7. – С. e229178.
11. **Hoehn M. E., Elder J. E., Estep J. H.** Hematologic Disorders of the Eye // *The Eye in Pediatric Systemic Disease*. – Springer, Cham, 2017. – С. 295-325.
12. **Kunkler A. L.** et al. Known and novel ocular toxicities of biologics, targeted agents, and traditional chemotherapeutics // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2019. – Т. 257. – №. 8. – С. 1771-1781.
13. **de Queiroz Mendonca C.** et al. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients // *Leukemia Research*. – 2019. – Т. 76. – С. 24-28.
14. **MacDonell-Yilmaz R. E.** et al. Leukemic Infiltration of the Optic Nerve // *JCO Oncology Practice*. – 2020. – Т. 16. – №. 3. – С. 139-141.
15. **Myers K. A.** et al. Neuro-Oncology Practice // *Neuro-Oncology Practice*. – 2017. – Т. 4. – №. 1.
16. **Smith A. G.** et al. Leukemia presenting as serous retinal detachment // *Retinal Cases and Brief Reports*. – 2014. – Т. 8. – №. 4. – С. 279-282.
17. **Rehak M.** et al. Retinabeteiligung bei hämatologischen Erkrankungen // *Der Ophthalmologe*. – 2018. – Т. 115. – №. 9. – С. 799-812.
18. **Hafeez M. U.** et al. Ophthalmic manifestations of acute leukemia // *Cureus*. – 2019. – Т. 11. – №. 1.
19. **Ilo O. T.** et al. Ocular manifestations of leukaemia: A teaching hospital experience // *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. – 2019. – Т. 26. – №. 4. – С. 205.
20. **Dhasmana R.** et al. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters // *Ann Afr Med*. – 2016. – ;15(3). – С. :97-103.
21. **Skarsgård L. S.** et al. Clinical and genomic features of adult and paediatric acute leukaemias with ophthalmic manifestations // *BMJ open ophthalmology*. – 2019. – Т. 4. – №. 1. – С. e000362.
22. **Kamoi K.** et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma-related ocular manifestations: analysis of the first large-scale nationwide survey // *Frontiers in microbiology*. – 2019. – Т. 9. – С. 3240.

23. Gillette T. B. et al. Rapidly progressive, isolated subretinal leukemic relapse: a case report // Ocular Oncology and Pathology. – 2018. – Т. 4. – №. 4. – С. 220-224.
24. Němčanská S., Stepanov A., Němčanský J. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias // Ceska a Slovenska Oftalmologie: Casopis Ceske Oftalmologicke Spolecnosti a Slovenske Oftalmologicke Spolecnosti. – 2018. – Т. 74. – №. 3. – С. 98-101.
25. Prakash A, Gupta N, Verma SK. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. // Ann Afr Med. – 2016. – 15(3). – С. 97-103.
26. Delestre F. et al. Ophthalmic involvement of chronic lymphocytic leukemia: a systematic review of 123 cases // Survey of Ophthalmology. – 2020. S0039-6257(20)30085-0.
27. Rajagopal R., Apte R. S. Seeing through thick and through thin: retinal manifestations of thrombophilic and hyperviscosity syndromes // Survey of ophthalmology. – 2016. – Т. 61. – №. 2. – С. 236-247.
28. Yoshida-Hata N., Katai N., Oshitari T. Ophthalmic manifestations of hematopoietic malignancy // Case reports in ophthalmological medicine. – 2016. – Т. 2016.
29. Saffra N. et al. Diplopia and proptosis due to isolated lateral rectus plasmacytoma in a patient with multiple myeloma // BMJ Case Reports CP. – 2019. – Т. 12. – №. 7. – С. e229178.
30. Lyu S., Zhang M., Gao Y. Acute bilateral retina hemorrhages beneath internal limiting membrane: An unusual ophthalmological case report of acute leukemia during complete clinical remission // Medicine. – 2018. – Т. 97. – №. 7.
31. Chaabani L., Doulami K. White-centred retinal hemorrhage revealing acute leukemia // La Tunisie medicale. – 2019. – Т. 97. – №. 6. – С. 822-825.
32. Bhatti M. T., Salama A. K. S. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer drugs // Eye. – 2018. – Т. 32. – №. 2. – С. 287-301.
33. Harman L. E. Ophthalmic complications related to chemotherapy in medically complex patients // Cancer Control. – 2016. – Т. 23. – №. 2. – С. 150-156.
34. Liu C.F., Pulido J., Abramson J., Ocular side effects of systemically administered chemotherapy // 2018. – <https://www.uptodate.com/contents/ocular-side-effects-of-systemically-administered-chemotherapy/>
35. Vishnevskia-Dai V. et al. ocular Manifestations of Leukemia and Results of treatment with intravitreal Methotrexate // Scientific Reports. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-7.
36. Roop P. et al. Uncontrolled neovascular glaucoma—an alarming manifestation of chronic myeloid leukemia on imatinib therapy—a case report and review of literature // Indian Journal of Ophthalmology. – 2019. – Т. 67. – №. 2. – С. 285.
37. Levasseur S. D., Tantiworawik A., Maberley D. A. L. All-trans retinoic Acid differentiation syndrome chorioretinopathy: a case of multifocal serous neurosensory detachments in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic Acid // Retinal Cases and Brief Reports. – 2013. – Т. 7. – №. 1. – С. 46-49.
38. Newman A. R. et al. Two cases of differentiation syndrome with ocular manifestations in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide // American journal of ophthalmology case reports. – 2018. – Т. 9. – С. 106-111.
39. Liu X. et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy // Thoracic Cancer. – 2020. – Т. 11. – №. 3. – С. 810-818.
40. Puzanov I. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group // Journal for immunotherapy of cancer. – 2017. – Т. 5. – №. 1. – С. 1-28.

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

Поступила 02.11.2020

Офтальмологические проявления у онкогематологических больных

Лысенко Д.А., Джигалюк О.В., Черешнюк Л.И.

Винницкий национальный медицинский университет; Винница (Украина)

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Офтальмологические проявления у взрослых онкогематологических пациентов могут возникать в качестве основного признака основного заболевания или рецидива ремиссии. Также возможно развитие повреждения органа зрения из-за анемии, тромбоцитопении, коагулопатии, развития инфекционных поражений в результате осложнений, которые развиваются у пациента. Также возможно развитие офтальмотоксичности с применением цитостатических препаратов и современной таргетной терапии. Анализ указывает на необходимость исключения лейкоза при поражении органа зрения, особенно в случае геморрагических осложнений, повреждения сетчатки и зрительного

нерва. Кроме того, при обследовании пациента, находящегося в стадии ремиссии после лечения онкогематологического заболевания, при любых офтальмологических проявлениях необходимо исключить возможность рецидива. Особую осторожность следует также соблюдать при обследовании пациента во время лечения традиционными цитостатическими средствами и при использовании целевой терапии, когда любые офтальмологические поражения могут быть проявлениями офтальмотоксичности, требующими немедленного вмешательства или прекращения основного заболевания.

Ключевые слова: лейкоз, онкогематологические заболевания, офтальмологические проявления, кровоизлияния, ретинопатия, зрительный нерв