

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-85-91

Гемаза в терапии интравитреальных кровоизлияний и гемофтальма при тромбоцитопении вследствие острого миелоидного лейкоза у детей

А.О. Копосова, А.Б. Петухова, И.И. Калинина, К.С. Антонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Интравитреальные кровоизлияния – наиболее распространенное поражение зрительного анализатора у пациентов с гемобластозами. Такие пациенты имеют более низкие показатели гемоглобина и тромбоцитов по сравнению с теми, у кого геморрагий не выявлено. Гемофтальм – это проникновение крови в стекловидное тело или в одно из сформированных вокруг него пространств. Причиной этого может быть повреждение сосудов сетчатки при ее разрыве или новообразованных сосудов сетчатки, более хрупких по сравнению с нормальными. Тромбоцитопения – значительное снижение числа циркулирующих тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), которое приводит к кровотечениям. При острых лейкозах на фоне тромбоцитопении могут возникнуть офтальмологические проблемы, которые в свою очередь могут затронуть любые анатомические структуры глаза. Установлена зависимость между гематологическими показателями и характером изменений на глазном дне. В статье представлен разбор двух клинических случаев гемофтальма у пациентов с острым миелоидным лейкозом и описание динамики лечения на фоне терапии препаратом Гемаза. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гемофтальм, лейкоз, интравитреальные кровоизлияния, интравитреальные кровоизлияния, тромбоцитопения, острый миелоидный лейкоз, дети

Копосова А.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 85–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-85-91

Gemase for treatment of intraretinal hemorrhages and hemophthalmia at thrombocytopenia due to acute myeloid leukemia in children

A.O. Kopusova, A.B. Petukhova, I.I. Kalinina, K.S. Antonova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Intraretinal hemorrhages are the most common eye lesion in patients with hemoblastosis. Such patients have lower hemoglobin and platelet counts than those who haven't hemorrhages. Hemophthalmia is the penetration of blood into the vitreous body or into one of the spaces formed around it. The reason for this may be vessels damage of the retina or newly formed vessels of the retina, that are more fragile compared to normal. Thrombocytopenia is one of the most common hematological symptoms in different blood diseases. Thrombocytopenia is a significant decrease in the number of circulating platelets (less than $100 \times 10^9/\text{l}$), which leads to bleeding. Ophthalmic problems can occur in acute leukemia with thrombocytopenia, which can affect any anatomical structures of the eye. The relationship between hematological parameters and the nature of changes in the fundus has been established. The article provides analysis of two clinical cases of hemophthalmia in pediatric patients with acute myeloid leukemia and description of positive dynamics on therapy with Gemase. Parents gave their consent to use information about the child, including fotos, in the article.

Key words: hemophthalmia, leukemia, intraretinal hemorrhages, intravitreal hemorrhages, thrombocytopenia, acute myeloid leukemia, children

Kopusova A.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 85–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-85-91

При острых лейкозах на фоне тромбоцитопении могут возникнуть офтальмологические проблемы, которые в свою очередь могут затронуть любые анатомические структуры глаза. Вовлечение в процесс сетчатки наблюдается при остром миелоидном лейкозе чаще, чем при остром лимфобластном лейкозе. Ретинопатия часто развивается при рецидивах заболевания [1]. В основе ретинопатии может лежать лейкоэмическое поражение сетчатки, а также ее изменения вследствие анемии, тромбоцитопении или тромбоза сосудов сетчатки [1].

Наблюдаются преретинальные и интравитреальные кровоизлияния. В литературе описаны случаи, когда симптомы со стороны зрительной системы были первым проявлением рецидива заболевания [2–5]. При инициальной диагностике пациентов изменения на глазном дне выявляют лишь в 10% случаев [2].

Особенность состояния глазного дна при лейкозах заключается в ступенчатости границ диска зрительного нерва вследствие перипапиллярного отека сетчатки. Отмечается расширение и извитость вен сетчатки, неравномерность их калибра. Появ-

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.11.2019
Принята к печати 27.01.2020

Контактная информация:

Копосова Анастасия Олеговна, ординатор второго года обучения по специальности «гематология» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1.
E-mail: anastasiakopusova@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.11.2019
Accepted 27.01.2020

Correspondence:

Anastasiia O. Kopusova, the resident of Hematology (2nd year), Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: anastasiakopusova@gmail.com

ляются кровоизлияния в разных слоях сетчатки, микроаневризмы, артериовенозные анастомозы, множественные поля неоваскуляризации, кровоизлияния в стекловидное тело [6–8]. Возможно развитие экссудативной отслойки сетчатки в макулярной области, которое приводит к значительному снижению зрения [9, 10]. У детей с лейкозом офтальмологические симптомы возникают редко, особенно в дебюте заболевания [7, 8, 11]. Однако S.C. Redy и B.S. Menon еще в 1998 году сообщали о большом проценте бессимптомно протекающей ретинопатии у детей. Жалобы на снижение зрения предъявляли только 3 из 14 пациентов с лейкозом, у которых отметили изменения на глазном дне [9].

При гемофтальме происходят перестройка коллоидной структуры стекловидного тела, разжижение, организация крови с швартообразованием, которое часто приводит к тракционной отслойке сетчатки и гибели глаза. Поэтому своевременное лечение внутриглазных кровоизлияний – актуальная проблема в офтальмологии.

Стекловидное тело (витреум) на 99% состоит из воды; 1% составляют коллаген и гиалуроновая кислота, ионы, белки. У взрослых витреум обычно занимает 80% глазного яблока (около 4 мл). Выделяют переднюю и заднюю гиалоидные мембраны, которые окутывают витреум снаружи. Сзади и сбоку стекловидное тело ограничено внутренней пограничной мембраной сетчатки, спереди и сбоку – непигментированным эпителием цилиарного тела, спереди – цинновыми связками и задней капсулой хрусталика. Между передней гиалоидной мембраной и задней капсулой хрусталика имеется ретролентальное пространство, а между волокнами цинновых связок, идущими от ресничного тела к хрусталику, – петитов канал, разделяемые в свою очередь гиалоидокапсулярной связкой [1, 10, 12], (рисунок 1).

Пациенты с гемофтальмом предъявляют жалобы на помутнения, появление теней, «мушек» или паутины перед глазом. Обычно гемофтальм не сопровождается болевыми ощущениями, за исключением случаев неоваскулярной глаукомы или травмы.

Патологические механизмы гемофтальма включают кровотечение из сосудов патологически измененной, травмированной сетчатки и/или его распространение на сетчатку или стекловидное тело из других внутриглазных структур. Другой часто встречающийся патофизиологический механизм гемофтальма – повреждение ретинальных сосудов, вызванное разрывом самой сетчатки или отслойкой задней гиалоидной мембраны в местах, где стекловидное тело более плотно прикрепилось к сосудам.

Очень важен тщательный сбор анамнеза заболевания (наличие сопутствующих глазных и системных заболеваний, травм и т.д.). Офтальмологическое

обследование выявляет наличие крови в стекловидном теле и/или в формируемых им пространствах. В зависимости от локализации гемофтальма картина глазного дна различна. При невозможности осмотра сетчатки (катаракта, выраженное кровоизлияние, помутнение роговицы) выполняют ультразвуковое исследование глазного яблока. В некоторых случаях для уточнения источника кровотечения проводят флюоресцентную ангиографию. При массивном кровоизлиянии возможно выявление относительного афферентного зрачкового дефекта.

В качестве профилактики интравитреальных кровоизлияний необходим контроль уровня тромбоцитов и своевременная коррекция показателей гемостаза. Пациент должен находиться под динамическим наблюдением офтальмолога, важно своевременное назначение ферментативных препаратов для лизиса кровоизлияний.

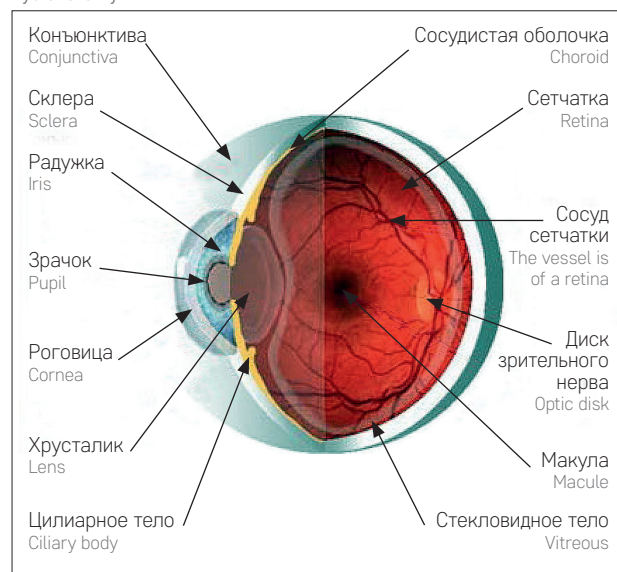
Витреальная хирургия – метод выбора при травматических массивных кровоизлияниях у пациентов без патологии гематологического статуса. Осложнения при витрэктомии происходят в 20–30% случаев. Существует препарат с доказанной эффективностью для лечения гемофтальмов – Гемаза; его активное вещество – рекомбинантный фибринолитический профермент проурокиназа, продуцируемый генетически трансформированной бактерией *Escherichia coli*. Механизм действия состоит в том, что урокиназа под действием малых доз плазмينا переходит в активную форму активатора плазминогена – урокиназу, которая в свою очередь катализирует превращение плазминогена в плазмин. Плазминоген и плазмин, содержащиеся в области витреоретинального соединения, создают субстрат

Рисунок 1

Анатомия глаза

Figure 1

Eye anatomy



для действия Гемазы и запуска механизма: Гемаза > урокиназа > плазминоген > плазмин > лизис фибриновых сгустков.

Для лечения больных ферментативным методом предложена следующая схема, включающая препарат Гемаза: каждые 24 ч под конъюнктиву травмированного глаза делают инъекцию 5000 МЕ препарата, растворимого в 0,5 мл физиологического раствора; через 4–6 ч – субконъюнктивальную инъекцию 20 мг дексаметазона. Одновременно 4 раза в день проводят инстилляцию глазных капель антибактериального и противовоспалительного действия.

Е.Р. Болквядзе показала высокую эффективность лечения внутриглазных кровоизлияний с помощью препарата Гемаза в своей диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Гемаза в лечении внутриглазных травматических кровоизлияний» [13]. По результатам работы полное рассасывание частичного гемофтальма было достигнуто у всех больных; субтотального гемофтальма – у 83,3% больных и тотального гемофтальма – у 40% больных. Установлено, что Гемаза в сравнении с традиционным методом лечения наиболее эффективна при сочетанных кровоизлияниях в переднюю камеру и стекловидное тело глаза: частичный гемофтальм рассосался полностью у всех больных (традиционным методом этот же результат получен при гифеме у 71% больных, при частичном гемофтальме – у 33%); субтотальный гемофтальм

рассосался у 75% больных (в группе сравнения – у 17,6%), тотальный – у 67% больных (в группе сравнения – у 11%).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Девочка В., 12 лет, в декабре 2018 года поступила в стационар с жалобами на слабость, вялость, резкое снижение остроты зрения на протяжении последних трех недель, появление пелены перед правым глазом. В гемограмме: лейкоциты – 1,13 тыс./мкл; нейтрофилы – 0,17 тыс./мкл; гемоглобин – 95 г/л; тромбоциты – 31 тыс./мкл.

По результатам проведенного исследования 03.12.2018 установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз, М2-М4 вариант, трисомия 8, ЦНС-статус 0, первый острый период. Специфическая терапия по протоколу ОМЛ–MRD–2018 начата 13.12.2018, индукция АМ42Е.

Пациентку с первых дней госпитализации взял под контроль врач-офтальмолог. При первичном осмотре (14.12.2018) диагностированы массивные центральные преретинальные кровоизлияния вокруг диска зрительного нерва на обоих глазах, а также крупные очаги кровоизлияний по ходу сосудистых аркад; на правом глазе – преретинальные кровоизлияния с парамакулярной локализацией (рисунки 2).

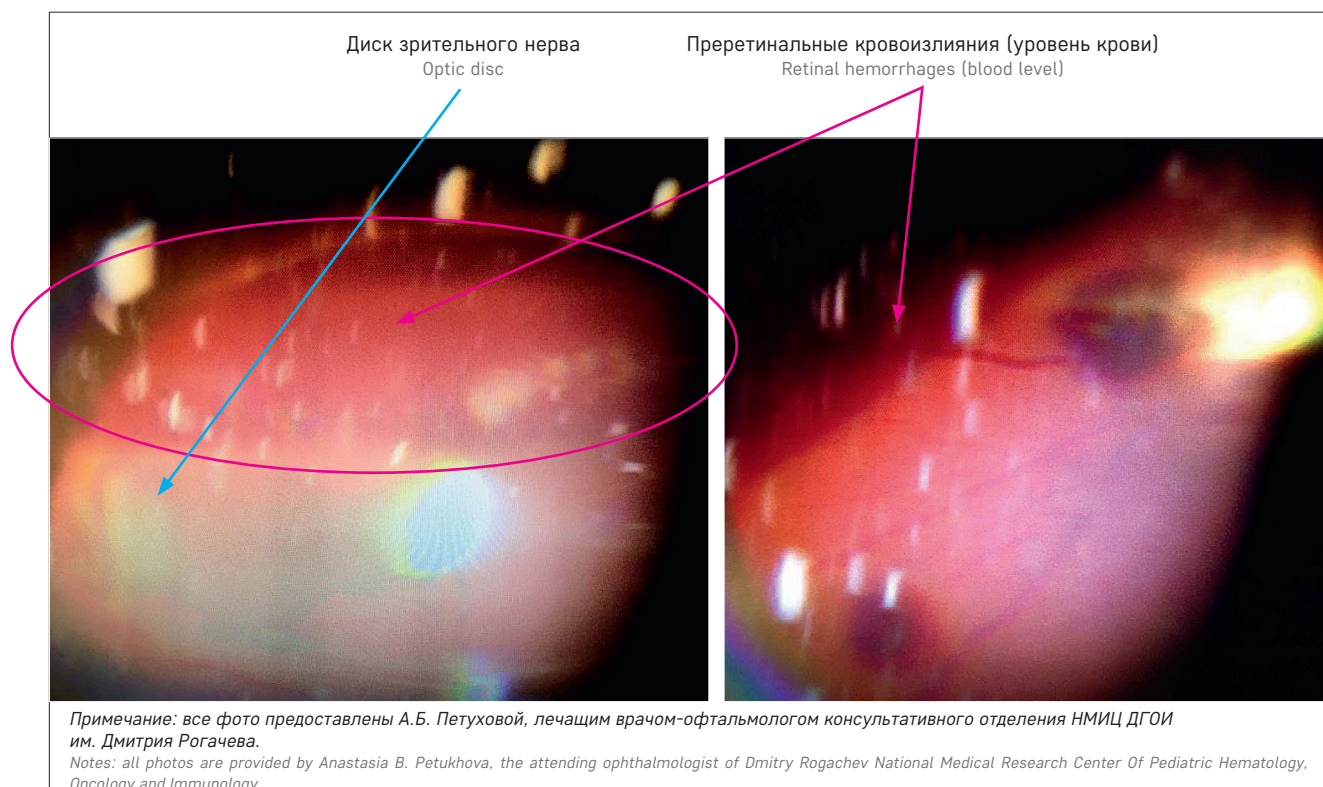
По данным УЗИ 14.12.2018) отмечено локальное утолщение оболочек заднего полюса, проминирование в полость стекловидного тела (очаги крово-

Рисунок 2

Обратная офтальмоскопия

Figure 2

Reverse ophthalmoscopy



излияний). На обоих глазах визуализировались центральные преретинальные кровоизлияния вокруг диска зрительного нерва, по ходу сосудистых аркад; риск развития тракционного синдрома сетчатки; на правом глазу – преретинальные кровоизлияния с парамакулярной локализацией (рисунок 3).

Было принято решение о выборе разных тактиках лечения на правом и левом глазах. Проводили инстилляции каплями Гемаза и дексаметазон – форсаж в оба глаза по схеме: 6 инстилляций за один час, 2 раза в день; в правый глаз дополнительно трехкратно интравитреально вводили препарат Альтеплаза (2,5 мкг/0,1 мл) с интервалом в 2 недели.

Через 12–14 дней на фоне консервативного и инвазивного методов терапии наблюдалась положительная динамика на обоих глазах. Пациентка стала отмечать улучшение зрения. При осмотре площадь очагов кровоизлияний уменьшилась в динамике, новые очаги не отмечены. В макулярной зоне правого глаза очаг кровоизлияния приобрел форму полукруга (рисунок 4), освободив от кровоизлияния половину центральной области.

Через 4 недели терапии Гемазой преретинальные кровоизлияния находились в стадии лизиса, острота зрения увеличилась (рисунок 5). Через 1,5 мес. зрение удалось восстановить до 0,9 на правом глазу и 0,8 – на левом. При осмотре глазного дна отмечена положительная динамика: все очаги преретинальных кровоизлияний стали меньше по площади и менее интенсивны по окраске (рисунок 6).

При осмотре через 4,5 мес. (30.04.2019): предметное зрение обоими глазами с 5 метров. Диск зрительного нерва – с четкими границами, бледно-розовый; положение сосудистого пучка – центральное; ход и калибр – в норме; в макулярной зоне и на периферии – без грубой очаговой патологии. Несмотря на проводимую полихимиотерапию, заместительные трансфузии тромбоконцентрата, лечить кровоизлияния не прекращали, благодаря чему зрение удалось сохранить.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Мальчик А., 12 лет, в декабре 2018 года поступил в стационар с диагнозом «острый миелоидный лейкоз», M2–M4 вариант с коэкспрессией CD7 для продолжения специфической терапии. Из анамнеза заболевания: ребенок болен с 30.09.2018; по данным гемограммы: лейкоцитоз – до 180 тыс./мкл; бластоз – 80%; гемоглобин – 80 г/л; тромбоцитопения – до 32 тыс./мкл. По месту жительства проведены курс индукции ADE по протоколу ОМЛ–2007 (с 08.10.2018 по 15.10.2018) и курс НАМ (с 21.11.2018 по 24.11.2018). По данным миелограммы (13.11.2018), бласты – 0,5%. При поступлении в стационар ребенок также предъявлял жалобы на резкое снижение зрения

Рисунок 3

Обратная офтальмоскопия: преретинальные кровоизлияния с парамакулярной локализацией

Figure 3

Reverse ophthalmoscopy: preretinal hemorrhages with paramacular localization

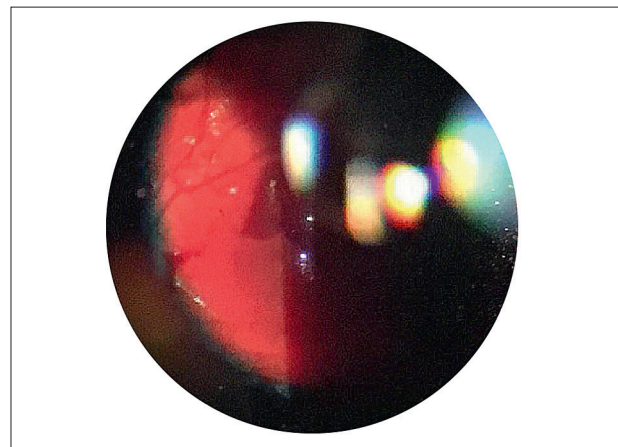


Рисунок 4

Обратная офтальмоскопия (правый глаз): очаг кровоизлияния в форме полукруга

Figure 4

Reverse ophthalmoscopy (right eye): hemorrhage in semicircular form

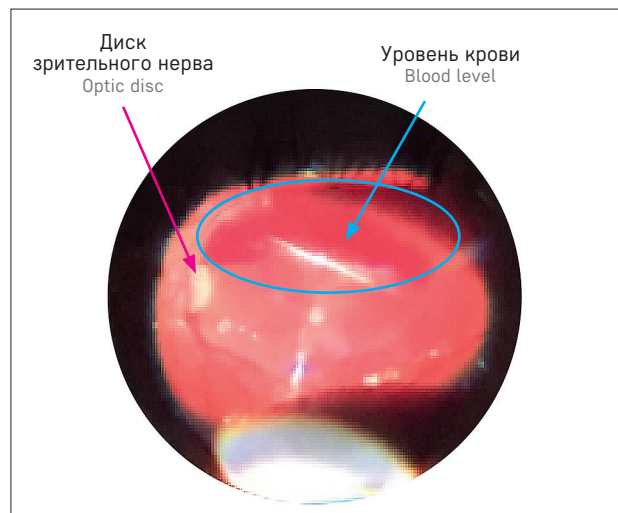


Рисунок 5

Кровоизлияния в стадии лизиса (через 4 недели терапии Гемазой)

Figure 5

Hemorrhages in the lysis stage (after 4 weeks of Hemase therapy)

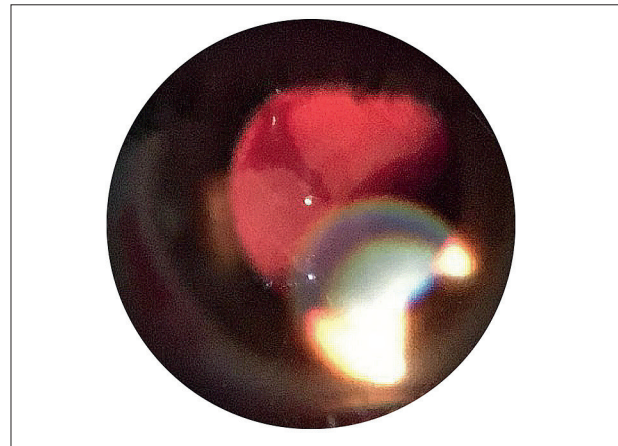
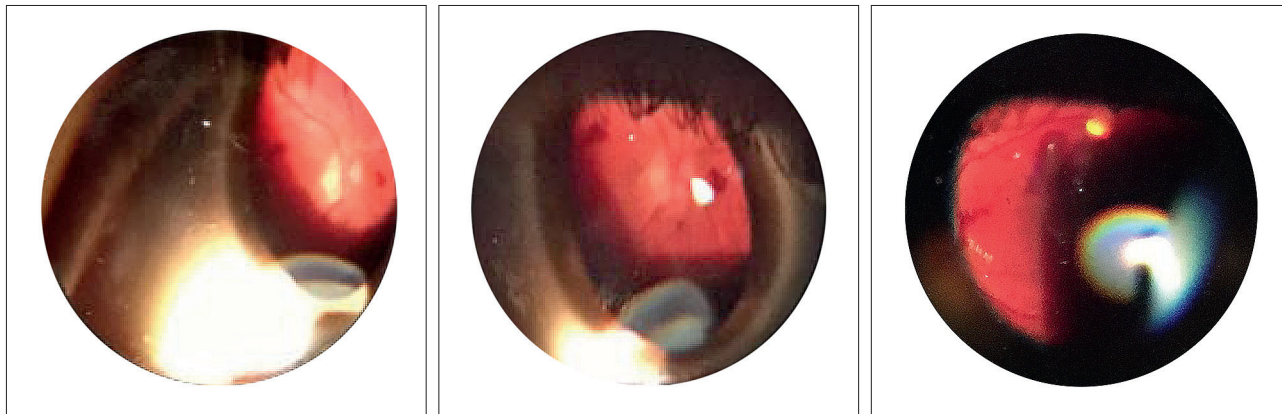


Рисунок 6

Все очаги преретинальных кровоизлияний в динамике уменьшились по площади и стали менее интенсивны по окраске (через 1,5 мес. терапии, стадия лизиса)

Figure 6

Hemorrhages have become smaller in area and less intense in color (1.5 months of therapy. Lysis stage)



после проведения первого блока химиотерапии по месту жительства, зрение не восстановилось.

По данным УЗИ (В-скан, 12.12.2018), у ребенка имела место субтотальная отслойка сетчатки правого глаза, а также частичный гемофтальм, ретинальное кровоизлияние левого глаза (рисунок 7). Консилиум гематологов и офтальмологов принял решение проводить инстилляции капель Гемаза + дексаметазон по схеме: Тауфон 4% – форсаж в оба глаза, а на правый глаз выполнить оперативное вмешательство по поводу субтотальной отслойки сетчатки. Витрэктомию правого глаза офтальмолог-хирург выполнил 14.12.2018.

Рисунок 7

Ультразвуковое исследование: клинический случай № 2. Ультразвуковой сканер В-scan

Figure 7

Ultrasound (the 2nd clinical case). B-scan (Ophthalmic Ultrasound)



Через месяц после окончания терапии в правом глазу пациента, по данным УЗИ, – преретинально фиксированные шварты стекловидного тела; в левом – помутнения в виде взвеси и вуалей в передних слоях стекловидного тела (рисунок 8).

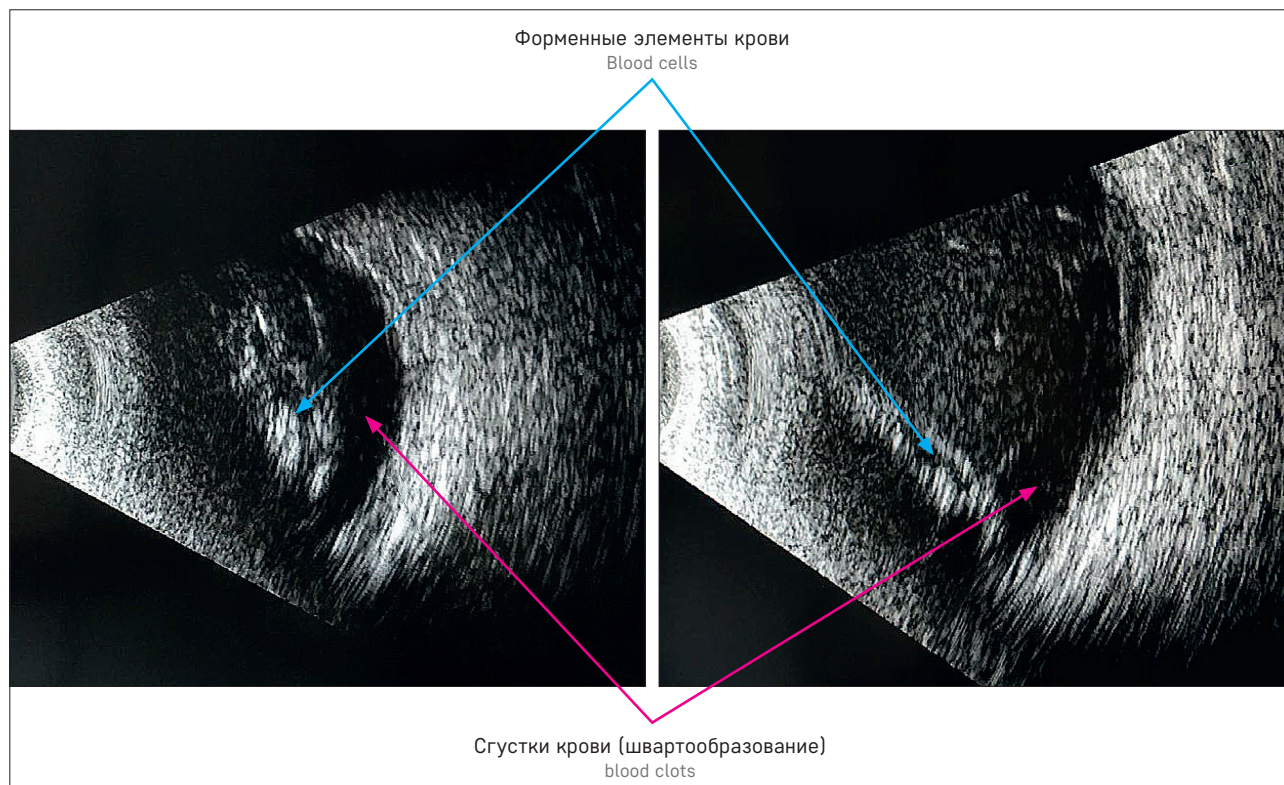
Через 1,5 мес., со слов пациента, левым глазом он видел лучше, чем правым. Зрение правым глазом – нечеткое; счет пальцев с 2 м; левым глазом – зрение предметное, видно четче, счет пальцев с 3 м. По данным УЗИ: положительная динамика в виде лизиса гемофтальма, уплотнение задних слоев над диском зрительного нерва и кнутри от него (рисунок 9).

Рисунок 8

Преретинально фиксированные шварты стекловидного тела в правом глазу пациента через 1 мес. после терапии

Figure 8

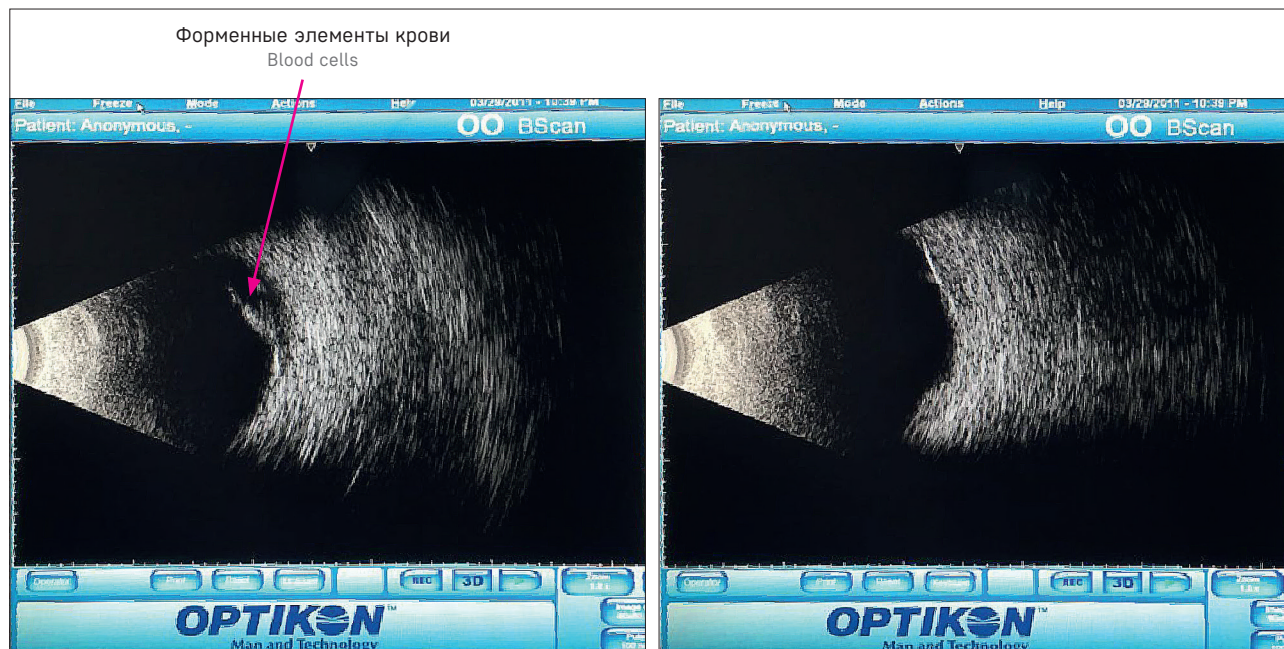
The patient has preretinally fixed vitreous blood clots in his right eye one month after therapy (blood cells, blood clots)

**Рисунок 9**

Лизис гемофтальма

Figure 9

Lysis of hemophthalmus



При осмотре через 2 мес.: предметное зрение правым глазом с 5 м, как через вуаль; такое же предметное зрение левым глазом с 5 м. Диск зрительного нерва правого глаза – за флером, видно плохо; очаги преретинального кровоизлияния около диска

зрительного нерва – на 3 и 9 ч; в левом глазу – старые очаговые преретинальные кровоизлияния; парафовеолярно в нижней трети – уровень крови, нежные шварты в стекловидном теле над диском зрительного нерва; на периферии – без грубой очаговой патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении эффективности консервативной терапии Гемазой и инвазивного вмешательства (интравитреальные введения Альтеплазы в первом и витрэктомия – во втором клиническом случае) показана эффективность обоих методов терапии. Скорость рассасывания кровоизлияний была одинаковой в обоих глазах и при инстилляциях капель, и при интравитреальных введениях, однако консервативный метод лечения лидирует с учетом его безопасности, доступности и простоты в использовании. Интравитреальное введение – сложное инвазивное вмешательство с высоким риском осложнения в виде развития кровотечения, а при наличии тромбоцитопении риск увеличивается. Для данного вида хирургического вмешательства нужны стабильные показатели гемограммы, а потенциальная польза должна быть выше, чем риск от манипуляции. Учитывая юный возраст пациентов и тяжесть их состояния, необходим взвешенный подход при выборе метода терапии для лечения кровоизлияний с оценкой критериев эффективности, безопасности, максимальной пользы и минимального вреда.

ВЫВОДЫ

Существует зависимость между гематологическими показателями и изменениями на глазном дне. Интравитреальные кровоизлияния – это распространенное поражение сосудов глазного дна у пациентов с тромбоцитопенией. Поражение сетчатки при лейкозе ведет к снижению остроты зрения и, как следствие, к снижению качества жизни пациента. Своевременное выявление глазной патологии у пациентов с тромбоцитопенией и назначение адекватной терапии улучшают качество жизни пациентов, а зачастую позволяют избежать полной потери зрения у больных гемобластозами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Koposova A.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>

Petukhova A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5145-7874>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Antonova K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6603-5749>

Литература

- Koshy J., John M.J., Thomas S., Kaur G., Batra N., Xavier W.J. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63 (8): 659–64. DOI: 10.4103/0301-4738.169789
- Reddy S.C., Jackson N., Menon B.S. Ocular involvement in leukemia – a study of 288 cases. *Ophthalmologica* 2003; 217 (6): 441–5.
- Lin A.L., Burnham J.M., Pang V., Idowu O., Iyer S. Ocular manifestations of primary myelofibrosis. *Retin Cases Brief Rep* 2016; 10 (4): 3647. DOI: 10.1097/ICB
- Salazar Mendez R., Fonolla Gil M. Unilateral optic disk edema with central retinal artery and vein occlusions as the presenting signs of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2014; 89 (11): 454–8. DOI: 10/1016/j.oftal.2013.10.011
- Hara Y., Kamura Y., Oikawa A., Shichino H., Mugishima H., Goto H. Case of pediatric chronic myeloid leukemia with bilateral visual loss onset. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2010; 114 (5): 459–63.
- Fackler T.K., Bearely S., Odom T., Fekrat S., Cooney M.J. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral serous macular detachments. *Retina* 2006; 26 (6): 710–2. DOI: 10.1097/01.iae.0000236484.24808.bb
- Kincaid M.C., Green W.R., Kelley J.S. Acute ocular leukemia. *Am J Ophthalmol* 1979; 87 (5): 698–702.
- Malik R., Shah A., Greaney M.J., Dick A.D. Bilateral serous macular detachment as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15 (2): 284.
- Reddy S.C., Menon B.S. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukemia. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76 (6): 700–3. DOI: 10.1034/j.1600-0420.1998.760614.x
- Российская офтальмология онлайн. Избранные лекции по офтальмологии в 3-х томах; т. III, лекция № 15.
- Гусева М.Р. Изменения органа зрения у детей при общих заболеваниях. *Клиническая офтальмология* 2001; 4: 135.
- Офтальмологический портал: <https://vseoglazah.ru/eye-diseases/intraocular-hemorrhage/>
- Болквядзе Е.Р. Гемаза в лечении внутриглазных травматических кровоизлияний. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2012.