

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-73-79>



Поражения глаз при рецидиве острого лейкоза у детей: особенности диагностики и лечения

Г.А. Раджабова¹, В.Д. Машиц², Л.В. Науменко³, Т.Т. Валиев^{1, 4, 5}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; Республика Беларусь, 223053 Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

³ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 155522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Галимат Абдулхаликовна Раджабова galimatradjabova2001@gmail.com

С развитием современной химиотерапии прогноз для детей с острым лейкозом (ОЛ) существенно улучшился, что позволило достичь высоких показателей выживаемости. Однако, несмотря на эти достижения, рецидивы и рефрактерное течение ОЛ не являются редкостью. Особенную сложность в диагностике вызывают экстрамедуллярные рецидивы с поражением почек, гонад, мягких тканей, центральной нервной системы и глаз.

Клинические проявления поражения глаз при ОЛ могут быть представлены снижением зрения, отеком диска зрительного нерва, экзофтальмом в результате инфильтрации зрительного нерва и интраорбитальных тканей лейкоэмическими бластными клетками. Настороженность детских онкологов, офтальмологов в отношении возможности развития рецидивов ОЛ с поражением глаз должна диктовать объем обследования, включающий магнитно-резонансную томографию, осмотр на ретинальной камере, проведение спинномозговой пункции и морфоиммунологическую верификацию патологического процесса. К сожалению, в настоящее время интраокулярные рецидивы ОЛ часто имеют крайне неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, интраокулярный рецидив, дети

Для цитирования: Раджабова Г.А., Машиц В.Д., Науменко Л.В., Валиев Т.Т. Поражения глаз при рецидиве острого лейкоза у детей: особенности диагностики и лечения. Онкогематология 2025;20(1):73–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-73-79>

Ocular involvement in pediatric patients with acute leukemia relapse: points of diagnosis and treatment

G.A. Radzhabova¹, V.D. Mashchyts², L.V. Naumenko³, T.T. Valiev^{1, 4, 5}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsk Region 223053, Republic of Belarus;

³N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 155522, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Galimat Abdulkhalikovna Radzhabova galimatradjabova2001@gmail.com

In consequence of the development of modern chemotherapy protocols, the prognosis for children with acute leukemia (AL) has significantly improved, which has allowed achieving high survival rates. However, despite these achievements, relapses and refractory course of AL are not uncommon. Extramedullary relapses with the kidneys, gonads, soft tissues, central nervous system and eyes involvement are especially difficult to diagnose.

Clinical manifestations of eye involvement in AL can be represented by decreased vision, swelling of the optic disc, exophthalmos, due to infiltration of the optic nerve and intraorbital tissues by leukemic blasts. The alertness of pediatric oncologists and ophthalmologists regarding the possibility of AL relapses with eye localization should determine the scope of examination, including MRI, retinal camera examination, spinal tap and morphological and immunological verification of the pathological process. Unfortunately, intraocular AL relapses currently often have an extremely poor prognosis.

Keywords: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, intraocular relapse, children

For citation: Radzhabova G.A., Mashchyts V.D., Naumenko L.V., Valiev T.T. Ocular involvement in pediatric patients with acute leukemia relapse: points of diagnosis and treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):73–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-73-79>

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным вариантом лейкоза у детей, составляя около 75 % всех случаев [1]. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) встречается реже — в 15–20 % случаев — и характеризуется более высокой частотой рецидивов и худшим прогнозом по сравнению с ОЛЛ, особенно у детей старшего возраста [2].

По данным ряда исследований, общая выживаемость при ОЛЛ может превышать 90 % [3], тогда как для ОМЛ, несмотря на значительный прогресс в понимании процессов онкогенеза, интенсификацию современных протоколов терапии с широким применением высокодозных режимов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 5-летняя общая выживаемость остается невысокой — 74 ± 2 % [4]. Основными неблагоприятными факторами, влияющими на общую и бессобытийную выживаемость при ОМЛ, являются рефрактерность опухолевых клеток к проводимой терапии (3–19 % случаев) и рецидивы заболевания (30–40 %) [5].

Важно отметить, что рецидивы острых лейкозов (ОЛ) могут возникать не только в костном мозге, но и экстрамедулярно, в том числе в структурах зрительного анализатора. По данным литературы, поражение глаз при рецидиве ОЛЛ развивается всего в 2,2 % случаев и может представлять собой как изолированный рецидив, так и сочетание с рецидивом другой локализации (центральная нервная система (ЦНС), костный мозг, почки, лимфатические узлы и др.) [6].

Патологические механизмы глазных нарушений при ОЛ включают:

- 1) непосредственную инфильтрацию структур глаза и орбиты неопластическими клетками;
- 2) сосудистые аномалии, затрагивающие сетчатку;
- 3) нейроофтальмологические нарушения [7].

В 1-м случае могут наблюдаться инвазия хориоидеи, гифема, гипопион, гетерохромия радужки, вторичная глаукома, экзофтальм и эписклерит [8, 9]; во 2-м — кровоизлияния в сетчатку, пятна Рота, окклюзия сосудов, отслойка сетчатки, микроаневризмы, а также расширение и извитость вен [8, 9]; в 3-м случае инфильтрация зрительного нерва может привести к параличу черепно-мозговых нервов и отеку диска

зрительного нерва [10]. Наиболее частой является инфильтрация сосудистой оболочки, составляющая 50–82 % случаев глазных рецидивов при ОЛ [7].

Офтальмологические проявления ОЛЛ и ОМЛ варьируют, но в каждом случае они могут существенно влиять на качество жизни пациентов и приводить к необратимой слепоте или фатальному исходу без лечения. При ОЛЛ чаще отмечают экстравазкулярные проявления в виде лимфобластного инфильтрата, который может приводить к перипапиллярному отеку, экзофтальму и даже невриту зрительного нерва [11]. У детей с ОЛЛ и поражением глаз наблюдаются такие симптомы, как диплопия, покраснение глаз и снижение остроты зрения. В отличие от этого, ОМЛ чаще проявляется в виде геморрагических симптомов, таких как ретинальные кровоизлияния и петехии. Это связано с более выраженной тромбоцитопенией, характерной для ОМЛ [12]. Глазные проявления могут включать не только геморрагии, но и инфильтрацию миелобластами тканей глаза, что может приводить к серьезным осложнениям вплоть до слепоты. У пациентов с ОЛЛ, как правило, лучший прогноз в отношении глазных проявлений благодаря более высокой общей выживаемости и возможности эффективной терапии. При ОМЛ же глазные проявления могут указывать на выраженную диссеминацию опухолевого процесса с массивным поражением экстрамедуллярных зон и худший прогноз.

Клинический случай 1

Пациент М., 2006 года рождения, заболел в начале января 2022 г. Дебют заболевания — появление болевого синдрома в правой околоушной области с распространением боли по ходу лицевого нерва и снижением активности мышц лица справа. При осмотре пациента лор-патологии не обнаружено, рекомендована консультация врача-невролога, который назначил терапию преднизолоном и иглоукалывания.

В динамике у пациента отмечалось затруднение дыхания, в связи с чем 08.02.2022 проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой в переднем-верхнем средостении выявлено новообразование размерами $85 \times 118 \times 94$ мм с наличием справа плеврального выпота 300 мл. Пациент был

экстренно госпитализирован в Российскую детскую клиническую больницу, где заподозрена лимфома.

При осмотре — состояние больного тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью. Температура тела нормальная. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Частота дыхания 21 в минуту, артериальное давление 122/73 мм рт. ст., пульс 89 уд/мин. Печень при пальпации +1 см из-под края реберной дуги, плотно-эластической консистенции, селезенка +1 см аналогичных свойств.

В общем анализе крови уровень гемоглобина 92 г/л, эритроцитов $3,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов 72×10^9 /л, лейкоцитов 9×10^9 /л (лимфоциты 29 %, сегментоядерные нейтрофилы 19 %, палочкоядерные нейтрофилы 4 %, моноциты 7 %, эозинофилы 3 %, бластные клетки 38 %). По данным биохимического анализа крови уровень лактатдегидрогеназы 490 Ед/л.

В рамках протокола обследования выполнена костномозговая пункция. В миелограмме отмечено увеличение количества бластных клеток до 30 %. По результатам иммунофенотипирования (ИФТ) бластные клетки характеризовались экспрессией следующих маркеров: CD1a — 51 %, CD2 — 100 %, CD3 — 54 %, CD4 — 16 %, CD5 — 100 %, CD7 — 100 %, CD8 — 16 %, CD56 — 0 %, cytCD3 — 71 %, CD45 — 100 %, CD48 — 0 %. В-линейные антигены на бластной популяции клеток не определялись. В соответствии с данными ИФТ диагностирован Т-III (кортикальный) вариант ОЛЛ.

Признаков поражения ЦНС при клиническом осмотре, исследовании ликвора и магнитно-резонансной томографии (МРТ) не выявлено.

В феврале 2022 г. инициировано лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009. После 1-й фазы I протокола программного лечения по данным костномозговой пункции на 15-й и 33-й дни, а также по результатам КТ органов грудной клетки у пациента отмечен полный ответ. В марте 2022 г. достигнут отрицательный статус минимальной остаточной болезни (МОБ).

При проведении дальнейшего лечения 2-й фазы протокола I отмечены снижение остроты зрения, появление головных болей. Заподозрен ранний рецидив Т-клеточного ОЛЛ (Т-ОЛЛ). По данным морфоиммунологического исследования костного мозга признаков рецидива не выявлено. При цитологическом и ИФТ-исследовании ликвора количество бластных клеток составило 60 % (Т-III иммунофенотип). По данным МРТ головного мозга данных о поражении вещества и оболочек головного мозга не выявлено. Дальнейшее лечение включало проведение блоков интенсивной химиотерапии с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитарабин, преднизолон). После завершения 1-го блока терапии головные боли у пациента регрессировали, острота зрения восстановилась.

При осмотре офтальмологом отмечена отечность диска зрительного нерва справа.

В соответствии с протоколом лечения перед 2-м блоком полихимиотерапии ребенку снова выполнены спинномозговая пункция с интратекальным введением химиопрепаратов, костномозговая пункция и определение МОБ-статуса. В ликворе бластные клетки не обнаружены, статус МОБ — отрицательный (13.07.2022). В костном мозге сохранялась морфоиммунологическая ремиссия.

Однако через месяц на фоне продолжающегося противоопухолевого лекарственного лечения по блоковой программе протокола ALL IC-BFM 2009 отмечена резкая отрицательная динамика в виде появления слезотечения и ухудшения зрения. Проведена спинномозговая пункция с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона. При цитологическом исследовании ликвора количество бластных клеток составило 96 %. Признаков поражения костного мозга по результатам миелограммы и ИФТ не выявлено. 15.08.2022 проведена МРТ с внутривенным контрастированием: выраженный отек зрительного нерва, картина в большей степени соответствует лейкомической инфильтрации дисков зрительных нервов и самих зрительных нервов с обеих сторон, правого преддверно-улиткового нерва.

В связи с признаками изолированного прогрессирования Т-ОЛЛ по ЦНС принято решение о проведении спинномозговых пункций с интратекальным введением триплета (метотрексат, цитарабин и преднизолон) каждый 5-й день в течение 3 нед. Санация ликвора достигнута после 4 интратекальных введений цитостатиков. В костном мозге к 30.08.2022 сохранялись цитологическая ремиссия (количество бластных клеток 0,6 %) и МОБ-отрицательный статус (Т-линейные предшественники с aberrантным иммунофенотипом составляли 0,00057 %). Тем не менее по данным МРТ отмечены патологические изменения со стороны стекловидного тела справа и уменьшение степени инфильтрации дисков зрительных нервов с обеих сторон и правого преддверно-улиткового нерва. Для уточнения характера патологических изменений в стекловидном теле проведено микрохирургическое вмешательство — трансконъюнктивальная частичная витрэктомия (для морфологического и ИФТ-исследования).

14.09.2022 выполнена биопсия стекловидного тела, по результатам цитологического исследования среди эритроцитов и бесструктурных крошечных масс визуализируются единичные клетки типа макрофагов, а также немногочисленные лимфобласты. Цитологическая картина соответствует лимфопролиферативному заболеванию. Проведено иммунологическое исследование опухолевого субстрата методом непрямой иммунофлуоресценции, по результатам которого подтверждена Т-линейная природа бластных клеток. Следовательно, констатируется прогрессирование Т-ОЛЛ с поражением зрительного и преддверно-улиткового нервов, стекловидного тела справа.

За период с 17.09.2022 по 19.09.2022 у пациента отмечено резкое возрастание уровня лейкоцитов в общем

анализе крови до $90 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $25 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле количество бластных клеток 72 %. 19.09.2022 появились жалобы на онемение подбородка, отмечены заторможенность, слабость. По данным костномозговой пункции количество бластных клеток составило 95 %. При цитологическом исследовании ликвора количество бластных клеток 43 %. Полученные данные позволили констатировать дальнейшее прогрессирование Т-ОЛЛ по ЦНС и костному мозгу.

В качестве терапии 2-й линии проведена схема FLAI (флударабин, цитарабин и идарубицин), но терапевтический эффект не получен. Летальный исход констатирован в октябре 2022 г.

Клинический случай 2

Пациент К., 2007 года рождения, в декабре 2022 г. получал стационарное лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции. На 3-й день терапии ребенок пожаловался на острую боль в левой ноге. При осмотре обнаружен отек, в связи с чем пациент переведен в хирургическое отделение с направительным диагнозом «левосторонний илеофemorальный флеботромбоз». В течение 2 дней больной получал антикоагулянтную терапию фраксипарином в дозе 86 МЕ/кг 2 раза в сутки подкожно, но после обнаружения моноцитоза 54 %, метамиелоцитов 3 % и скорости оседания эритроцитов 61 мм/ч в общем анализе крови переведен в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь) для дообследования и лечения. При поступлении клинические признаки тромбоза отсутствовали. Температура тела была нормальной, периферической лимфаденопатии не выявлено, размеры печени и селезенки при пальпации и перкуссии были нормальными.

В общем анализе крови обнаружены бластные клетки — 44 % (уровень лейкоцитов $20,78 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов 2 %, сегментоядерных нейтрофилов 5 %, лимфоцитов 26 %, моноцитов 23 %).

По данным миелограммы количество бластных клеток составляло 92 %: крупные с высоким и средним ядерно-цитоплазматическим соотношением, нежной структурой хроматина и умеренно базофильной цитоплазмой. При цитохимическом исследовании бластных клеток:

- реакция на миелопероксидазу — 53 %, положительная;
- реакция на гликоген — 4 %, положительная, диффузная;
- реакция на липиды — 61 %, положительная.

Согласно критериям FAB-классификации по морфологическим и цитохимическим особенностям бластные клетки соответствовали М5-варианту ОМЛ.

По результатам ИФТ костного мозга выделена популяция атипичных клеток (74 %) с фенотипом монобластов, CD64 — 100 %.

Рearанжировки BCR/ABL1, CBFB/MYH11, AML1/ETO, PML/RAR α , FLT-ITD, MLL, NUP98 в бластных клетках не найдены.

Согласно полученным данным установлен диагноз ОМЛ, М5-вариант, начато лечение по протоколу ОМЛ-ММ 2020. После блока ADE-HAM, а затем HD-ARA-C+IDA достигнуты морфологическая ремиссия и МОБ-отрицательный статус. Последующие курсы терапии включали 2 блока химиотерапии в соответствии с протоколом. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с учетом анамнеза не показано, и в июне 2023 г. пациент был выписан из отделения под динамическое наблюдение детского онколога и педиатра.

В конце августа 2023 г., через 2 мес после окончания лечения, ребенок пожаловался на ноющие боли в нижней части грудного отдела позвоночника и снижение зрения в левом глазу. В этот же день выполнена КТ органов грудной клетки, по данным которой отмечены КТ-признаки прогрессирования основного заболевания (ОМЛ): появление опухолевой инфильтрации павертебральной клетчатки на уровне позвонков Th7–10; немногочисленные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы; многочисленные узловые образования (инфильтраты?) по паракостальной плевре. После оценки результатов КТ пациент был госпитализирован и ему проведена костномозговая пункция, по данным которой бластные клетки не обнаружены. Однако после выполнения МРТ в заднем полюсе стекловидного тела левого глазного яблока обнаружено образование вытянутой формы с неровными контурами, не накапливающее контрастный препарат (лейкемическая инфильтрация?) (рис. 1).

Выполнена биопсия образования стекловидного тела (рис. 2). При морфологическом исследовании клеточность стеклопрепаратов средняя, зона осаждения контурирована нерезко. По результатам цитогенетического



Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга, T2-взвешенный режим (turbo-spin echo T2). Слева в проекции стекловидного тела в заднем полюсе определяется образование с неровными контурами размерами $13 \times 4 \times 13$ мм, не накапливающее контрастное вещество, с ограничением диффузии

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain, T2 weighted mode (turbo-spin echo T2). In the projection of the left vitreous body, in its posterior pole, formations with uneven contours measuring $13 \times 4 \times 13$ mm, not accumulating contrast agent, with diffusion limitation were identified

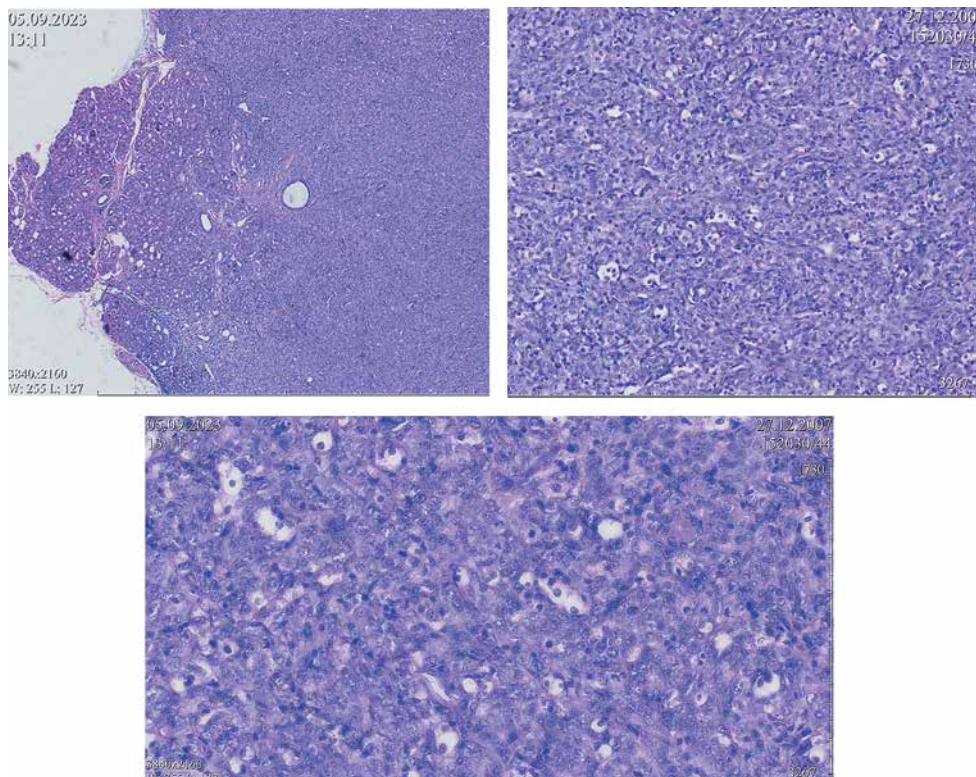


Рис. 2. Результаты гистологического исследования биоптата стекловидного тела. Отмечается полное стирание структуры пораженной ткани за счет мономорфной пролиферации миелоидных бластных клеток
Fig. 2. Histological examination of vitreous body biopsy. Complete erasure of the affected tissue structure due to monomorphic proliferation of myeloid blast cells is observed

исследования в клетках опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки, выявлена реаранжировка гена NUP98.

После проведения консилиума, с учетом экстрамедуллярного рецидива ОМЛ, М5-вариант по FAB-классификации, принято решение о проведении 2 блоков химиотерапии (FLAG+IDA, FLAG) с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — протокол Relapse AML 2001. После проведенного лечения по результатам КТ органов грудной клетки и МРТ головного мозга отмечена стабилизация опухолевого процесса (октябрь 2023 г.).

14.11.2023 у ребенка диагностирована инфекция COVID-19, по поводу которой он получал лечение в профильном стационаре.

11.12.2023 констатируется прогрессирование ОМЛ: по данным МРТ выявлены диффузное поражение костей мозгового и лицевого черепа с параоссальными мягкоткаными компонентами, диффузная (лейкемическая?) инфильтрация костей (тел всех позвонков, ребер, грудины, костей таза), утолщение паравerteбральной клетчатки (лейкемическое поражение?) на уровне позвонка Th9 с отрицательной динамикой, множественные опухолевые (лейкемические?) поражения в подкожной клетчатке спины и поясничной области, многоочаговое поражение почек.

В рамках противоопухолевого лекарственного лечения проведен курс цитарабина и даунорубицина в течение

5 дней, однако наблюдалась отрицательная динамика. В связи с персистирующей инфекцией COVID-19, ухудшением состояния и рефрактерностью течения основного заболевания пациенту присвоен паллиативный статус. В январе 2024 г., спустя полгода после подтверждения рецидива, пациент умер от прогрессирования основного заболевания и имеющихся осложнений.

Обсуждение

Применение современных риск-адаптированных протоколов химиотерапии, реализация программ иммуно- и таргетного противоопухолевого лекарственного лечения позволили достичь многолетней общей выживаемости детей с ОЛЛ >90 %. Тем не менее у некоторых пациентов заболевание приобретает рефрактерное или рецидивирующее течение с мультисистемным поражением. Согласно результатам различных исследований, распространенность поражения глаз у пациентов с ОЛ широко варьирует и составляет 9–90 % [13]. Подобное расхождение обусловлено отсутствием единых критериев определения поражения глаз при ОЛ, субъективными причинами, зависящими от квалификации офтальмолога при осмотре глазного дна и на ретинальной камере, невозможностью в большинстве случаев подтвердить лейкемическое поражение морфоиммунологически путем проведения микрохирургических офтальмологических вмешательств. В результате анализа данных офтальмологических осмотров

глазного дна показано, что до 69 % всех пациентов с лейкозами демонстрируют изменения глазного дна на том или ином этапе течения заболевания [14].

Поражение структур глазницы и зрительного анализатора является 3-м по частоте при ОЛ после вещества головного мозга/мозговых оболочек и яичек [15], что диктует необходимость обязательного проведения офтальмологического осмотра пациентам с ОЛ. V. Russo и соавт. изучили офтальмологические проявления у 180 детей с ОЛ и обнаружили, что глазные проявления встречались с большей частотой у пациентов с ОМЛ (66 %), чем с ОЛЛ (15,1 %). Кроме того, показано, что рецидивы ОЛ с поражением ЦНС и костного мозга чаще развивались у пациентов со специфическими глазными проявлениями ОЛ (63,1 %), чем с неспецифическими поражениями глаз (42 %) или без орбитальных или глазных поражений (29,2 %) [16].

В представленных клинических наблюдениях оба пациента с глазными проявлениями рецидивов ОЛЛ и ОМЛ были почти одного возраста (2006 и 2007 года рождения соответственно), на момент дебюта заболевания им было по 15 лет. Во многих исследованиях изучалось влияние возраста на вероятность поражения структур орбиты и зрительного анализатора при ОЛ и обнаружено, что частота офтальмологических проявлений ОЛ увеличивалась с возрастом у детей, особенно при ОЛЛ, тогда как в группе больных ОМЛ подобных корреляций не отмечено. Данные выводы сделаны в рамках проведенного моноцентрового исследования, но с учетом редкой частоты встречаемости поражений структур зрительного анализатора при ОЛ у детей необходима проверка полученных данных в многоцентровом исследовании [17, 18].

Особенно следует отметить, что назначение глюкокортикостероидов недопустимо без предварительного полного исключения ОЛ. В 1-м клиническом наблюдении врачом-неврологом назначен преднизолон по поводу выявленной профильной патологии, но остается неясным, был ли полностью исключен ОЛ (данные общего анализа крови на момент обращения

к неврологу не представлены). Глюкокортикостероиды обладают противовоспалительными, иммуносупрессивными и антилейкемическими эффектами, поэтому их назначение вне протокола лечения ОЛЛ влечет за собой формирование рефрактерных опухолевых субклонов, что значительно ухудшает прогноз даже при проведении последующего программного лечения.

Поражение анатомических структур глаза при рецидиве ОЛ является фактором неблагоприятного прогноза, что и было отмечено в наших клинических примерах, когда после инициально успешного лечения развился окулярный рецидив с последующей диссеминацией опухолевого процесса за счет формирования резистентности ОЛ к проводимой терапии. Возможно, более направленная доставка химиопрепаратов к пораженному органу зрения сможет улучшить результаты лечения интраокулярных рецидивов ОЛ. Например, проведение селективной интраартериальной химиотерапии может повысить эффективность лечения, но слишком стремительное развитие рецидива и недоступность подобного метода в большинстве специализированных клиник являются ограничивающими факторами его практического применения.

Заключение

Поражения глаз при ОЛ как в случаях инициальной диагностики, так и при рецидиве заболевания являются фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с возможностью поражения ЦНС и генерализованных рецидивов, что диктует необходимость обязательного осмотра офтальмологом всех больных ОЛ. В случае обнаружения поражения глаз при ОЛ необходимо совместное ведение больного детским онкологом/гематологом и офтальмологом с привлечением микрохирурга для своевременной биопсии и морфоиммунологической верификации диагноза при изолированном поражении органа зрения. Развитие технологии интраартериальной химиотерапии, возможно, позволит повысить результаты лечения интраокулярных поражений при ОЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mohammadian-Hafshejani A., Farber I.M., Kheiri S. Global incidence and mortality of childhood leukemia and its relationship with the Human Development Index. *PLoS One* 2024;19(7):e0304354. DOI: 10.1371/journal.pone.0304354
2. Mamo W., Moges A., Yesuf S.A. et al. Treatment outcomes of pediatric acute myeloid leukemia (AML) and associated factors in the country's tertiary referral hospital, Ethiopia. *BMC Cancer* 2024;24(1):640. DOI: 10.1186/s12885-024-12404-5
3. PDQ pediatric treatment editorial board. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®): health professional version. 2024. In: PDQ cancer information summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002—.
4. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122(1):37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097
5. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. *Онкогематология* 2020;15(1):10–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):10–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
6. Gillette T.B., Cabrera M.T., Tarlock K. et al. Rapidly progressive, isolated subretinal leukemic relapse: a case report. *Ocul Oncol Pathol* 2018;4(4):220–4. DOI: 10.1159/000484054

7. Yalcinbayir O., Baytan B., Gelisken O. et al. Spectral domain optical coherence tomography findings of patients under treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J AAPOS* 2017;21(2):131–5.e1. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.12.002
8. Chaudhuri T., Roy S., Roy P. Ischaemic optic neuropathy induced sudden blindness as an initial presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34(4):335–6. DOI: 10.4103/0971-5851.125266
9. Sharma T., Grewal J., Gupta S., Murray P.I. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)* 2004;18(7):663–72. DOI: 10.1038/sj.eye.6701308
10. De Queiroz Mendonca C., Freire M.V., Viana S.S. et al. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: a five-year cohort study of pediatric patients. *Leuk Res* 2019;76:24–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.11.017
11. Azad S.V., Banerjee M., Parmanand K., Venkatesh P. Isolated optic nerve involvement in acute lymphoblastic leukaemia: a red flag for early relapse. *BMJ Case Rep* 2021;14(6):e243689. DOI: 10.1136/bcr-2021-243689
12. Yabas Kiziloglu O., Mestanoglu M., Totuk Gedar O.M. et al. Recurrence of acute lymphoblastic leukemia manifesting as serous retinal detachments and optic disc swelling. *Int Ophthalmol* 2018;38(4):1791–5. DOI: 10.1007/s10792-017-0648-6
13. Wang L., Ashraf D.C., Kinde B. et al. Hypodiploid B-lymphoblastic leukemia presenting as an isolated orbital mass prior to systemic involvement: a case report and review of the literature. *Diagnostics (Basel)* 2020;11(1):25. DOI: 10.3390/diagnostics11010025
14. Koshy J., John M.J., Thomas S. et al. 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
15. Mozaheb Z., Khoei A. Bilateral conjunctival infiltration as an extramedullary relapse of AML. *Case Rep Hematol* 2018;2018:9590469. DOI: 10.1155/2018/9590469
16. Russo V., Scott I.U., Querques G. et al. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(4):619–23. DOI: 10.1177/112067210801800420
17. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Riberio R.C. Acute myeloid leukemia. In: *Childhood leukemia*. Ed.: C.H. Pui. 2nd edn. USA, 2006. Pp. 499–540.
18. Orhan B., Malbora B., Akça B. et al. Ophthalmologic findings in children with leukemia: a single-center study. *Turk J Oftalmol* 2016;46(2):62–7. DOI: 10.4274/tjo.03880

Вклад авторов

Г.А. Раджабова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, предоставление и анализ клинично-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи;
В.Д. Машиц, Л.В. Науменко: предоставление и анализ клинично-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

G.A. Radzhabova, T.T. Valiev: concept and design development, literature review, provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval;
V.D. Mashchyts, L.V. Naumenko: provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Раджабова / G.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0009-0008-8297-3629>
В.Д. Машиц / V.D. Mashchyts: <https://orcid.org/0009-0005-7523-069X>
Л.В. Науменко / L.V. Naumenko: <https://orcid.org/0000-0002-1875-9176>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of children's data.