

Изменения на глазном дне у больных острым лейкозом. У кого, когда и почему?



Т.А. Митина



П.И. Семенихина



Е.Е. Гришина



З.М. Харасова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(4):668–673

Острые лейкозы являются грозным заболеванием, которое часто приводит к смерти пациента от основной болезни или последствий тяжелого химиотерапевтического лечения. На сегодняшний день известны многие прогностически неблагоприятные факторы, в том числе генетические и эпигенетические. Обзор посвящен прогностическому значению изменений на глазном дне у больных острыми лейкозами. Согласно различным литературным источникам офтальмологические проявления лейкозов могут наблюдаться в 9–90 % случаев. Данные получены из источников: eLIBRARY.RU, международная база PubMed, а также на электронных сайтах профильных научных журналов. Кровоизлияния сетчатки, согласно сведениям различных авторов, связаны с изменениями периферической крови. В настоящий момент нет единого мнения, является ли поражение глаза при острых лейкозах плохим прогностическим признаком. Связаны ли изменения в периферической крови с патологией на глазном дне. Неясно, в каком случае и у каких пациентов они могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе. Есть ли взаимосвязь поражения глазного дна при острых лейкозах с уже известными генетическими и эпигенетическими неблагоприятными прогностическими факторами. Все эти нерешенные вопросы требуют дальнейшего детального исследования у пациентов с острыми лейкозами и изменениями на глазном дне.

Ключевые слова: острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, нейрорлейкоз, ретинальные кровоизлияния, лейкоэмическая инфильтрация сетчатки и зрительного нерва

Для цитирования: Митина Т.А., Семенихина П.И., Гришина Е.Е., Харасова З.М. Изменения на глазном дне у больных острым лейкозом. У кого, когда и почему? *Офтальмология*. 2024;21(4):668–673. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-668-673>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Lesions in the Fundus of the Eye in Patients with Acute Leukemia. Who Has, When and Why?

T.A. Mitina, P.I. Semenikhina, E.E. Grishina, Z.M. Kharasova

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):668–673

Acute leukemia is a formidable disease that often leads to the death of the patient from the underlying disease or the consequences of severe chemotherapy treatment. Many prognostically unfavorable factors are known, including genetic and epigenetic ones.

The review is devoted to the prognostic significance of changes in the fundus in patients with acute leukemia. According to various literature sources, ophthalmic manifestations of leukemia can be observed in 9–90% of cases.

The data is obtained from the sources: eLibrary.RU, in the international PubMed database, as well as on the electronic websites of specialized scientific journals.

Retinal hemorrhages, according to various authors, are associated with changes in peripheral blood. At the moment, there is no consensus on whether eye damage in acute leukemia is a bad prognostic sign. Are changes in peripheral blood related to pathologies on the fundus? It is not clear in which case, and in which patients, they may indicate an unfavorable prognosis. Is there a relationship between fundus lesions in acute leukemia and already known genetic and epigenetic adverse prognostic factors?

All these unresolved issues require further detailed research of patients with acute leukemia and changes in the fundus.

Keywords: acute leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukosis, retinal hemorrhages, leukemic infiltration of the retina and optic nerve

For citation: Mitina T.A., Semenikhina P.I., Grishina E.E., Kharasova Z.M. Lesions in the Fundus of the Eye in Patients with Acute Leukemia. Who Has, When and Why? *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):668–673. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-668-673>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Острые лейкозы (ОЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови — гемобластозов, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением ими нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией различных тканей и органов [1].

Острые лейкозы являются грозным заболеванием, которое часто приводит к смерти пациента от основной болезни или последствий тяжелого химиотерапевтического лечения.

У взрослого населения чаще встречаются острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) [2], чем острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ), которые более характерны для детей. При этом острые лимфобластные лейкозы протекают во взрослом возрасте с более грозными осложнениями и смерть в исходе заболевания наступает чаще, чем при острых миелоидных лейкозах [3].

Этиология острых лейкозов в настоящее время неизвестна [4]. Описаны факторы риска развития ОЛ, такие как: генетические аномалии, иммуносупрессия, курение, высокие дозы ионизации, отравление бензолами, предшествующая химиотерапия, наличие лимфопролиферативных заболеваний у родственников, генетические трансформации, ожирение [5].

На сегодняшний день уже известны многие прогностически неблагоприятные факторы: гиперлейкоцитоз

в дебюте заболевания, возраст старше 60 лет. Кроме того, существуют генетические и эпигенетические прогностически неблагоприятные факторы. Их делят в зависимости от вида ОЛ. Одни факторы применимы для ОМЛ, другие для ОЛЛ.

Кодируемый белок FLT3 относится к классу III семейства рецепторных тирозинкиназ, включающих FMS, c-KIT, рецептор фактора роста тромбоцитов альфа и рецептор фактора роста тромбоцитов бета-2. Высокий уровень экспрессии гена FLT3 обнаруживается в бластных клетках при ОМЛ в 70–100 % случаев, и частота встречаемости мутаций в гене FLT3 значительно увеличивается при рецидивах заболевания [6]. До появления ингибиторов FLT3 у пациентов с позитивным FLT3 общая выживаемость и безрецидивная выживаемость были хуже по сравнению с пациентами без FLT3 [7]. Имеются работы, в которых наблюдали связь мутации FLT3 с лейкоцитозом и высоким уровнем бластога костного мозга (КМ) (более 71 %) у пациентов с ОМЛ [8].

Одновременное наличие FLT3 и CD7⁺ является прогностически неблагоприятным фактором при ОМЛ [9]. Однако нет доказательств влияния изолированной экспрессии CD7 на течение и прогноз у пациентов с ОМЛ [10]. По мнению одних авторов, экспрессия CD7 при ОМЛ коррелирует с высоким риском возникновения экстрамедуллярных очагов болезни, а также с более редким достижением полной ремиссии [11], но другие авторы это отрицают [12, 13].

Описывается также взаимосвязь CD7⁺ при ОМЛ с высоким уровнем лейкоцитов (более $100 \times 10^9/\text{л}$), худшим ответом на химиотерапевтическое лечение и достижение длительной ремиссии, а также низким уровнем общей выживаемости (ОВ) в сравнении с CD7⁻ пациентами [14, 15].

В работе N. Tiftik и соавт. сообщается, что пациенты с ОЛ и положительными CD7 и CD56 имели короткую безрецидивную выживаемость (БВП) и более низкий процент ОВ [16]. Метаанализ от 2020 года выявил, что CD56⁺ и CD7⁺ при ОМЛ связаны с плохим прогнозом течения заболевания [17]. J.M. Peters и соавт. указывают на то, что экспрессия CD56⁺ может свидетельствовать о худшем прогнозе ОМЛ [18]. Наряду с этим описывается негативное влияние CD56⁺ в педиатрической практике при ОМЛ. Отмечается, что у детей с данным маркером чаще случались рецидивы, продолжительность жизни была короче [19]. Описывается плохой прогноз течения и исход болезни при экспрессии CD56 на фоне ОЛЛ [20, 21].

Согласно литературным источникам CD34 положительный иммунофенотип у взрослых на фоне ОЛЛ указывал на прогностически неблагоприятный прогноз течения болезни и исход. Вместе с CD34⁺ авторы наблюдали лейкоцитоз, высокий уровень бластоэриферической крови, а также выраженную тромбоцитопению [19]. В то время как у детей экспрессия CD34 на фоне ОЛЛ является прогностически благоприятным фактором [22, 23]. Экспрессия CD34 на фоне ОМЛ также описывается как неблагоприятный фактор исхода заболевания с меньшей продолжительностью жизни [24].

В своей работе авторы описывают негативное влияние экспрессии CD4 на продолжительность жизни у пожилых пациентов (старше 60 лет) с ОМЛ [25]. CD4⁺ при ОМЛ коррелирует с высоким риском возникновения внекостномозговых очагов (поражение кожи, десен и мозговых оболочек), такие же заключения авторы высказывают по отношению к экспрессии CD2, CD7 и CD56 [26].

Согласно различным литературным источникам офтальмологические проявления лейкозов могут наблюдаться в 9–90 % случаев [27–29].

Литература, посвященная изучению прогностического значения офтальмологических изменений у больных острыми лейкозами, была изучена посредством поиска данных в научной электронной библиотеке России — eLIBRARY.RU, в международной базе PubMed, а также на электронных сайтах профильных научных журналов. Нами проанализированы работы, опубликованные с начала 1990-х годов по настоящее время. Изучены работы, которые были найдены по следующим ключевым словам: острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, нейрорлейкоз, ретинальные кровоизлияния, лейкоэмическая инфильтрация сетчатки и зрительного нерва. В обзор включены исследования

в упомянутых выше базах данных с полным текстом. Все найденные публикации подробно изучались. В список включены только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

По мнению L.S. Skarsgård и соавт. поражение глаз чаще наблюдается при острых лейкозах по сравнению с хроническими лейкозами [30] и преимущественно описывается на фоне ОМЛ [31, 32].

M.U. Hafeez и соавт. обследовали 97 пациентов с острыми лейкозами, у 42 (43,3 %) пациентов диагностировали ОЛЛ, у 55 (56,7 %) — ОМЛ. Офтальмологические проявления были выявлены в 47 (48,45 %) случаях. Изменения структур глаза зачастую выявлялись офтальмологом в дебюте ОЛ [33]. Патология глаза может наблюдаться также на фоне рецидива ОЛ [29].

При острых лейкозах с вовлечением органа зрения могут поражаться как передний, так и задний отделы глаза [34, 35]. D. Silva и соавт. описывают клинический случай 15-летней девушки, у которой в анамнезе ОЛЛ-В в состоянии ремиссии в течение последних 2-х лет, а также перенесенный туберкулез легких. Пациентка обратилась к офтальмологу с выраженным снижением остроты зрения. При обследовании обнаружен гипопион в передней камере (ПК) глаза с плотным большим конгломератом в стекловидном теле. На МРТ выявлена плотная ткань в стекловидном теле, которая накапливала контрастное вещество. Пациентке было выполнено иммунофенотипическое исследование влаги ПК и биоптата стекловидного тела при помощи проточной цитометрии, которая подтвердила рецидив ОЛЛ. При этом по данным МРТ не было изменений структур головного мозга и спинномозговой жидкости. Проводилась также дифференциальная диагностика с увеитом туберкулезной этиологии [36].

B. Orhan и другие исследователи описывают различные поражения заднего отрезка глаза у детей с ОЛ, такие как ретинальные кровоизлияния, вторичные отслойки сетчатки, ретиниты и изменения орбиты [28]. Наиболее частыми изменениями являются кровоизлияния в различных слоях сетчатки [34, 37].

Кровоизлияния сетчатки, согласно сведениям различных авторов, сопряжены с изменениями периферической крови, касающимися уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, или непосредственно связаны с прямой лейкоэмической инфильтрацией тканей глазного яблока, в том числе сетчатки [29]. При этом единое мнение в данном вопросе в настоящее время отсутствует.

G. Bitirgen и соавт. сообщают, что кровоизлияния на глазном дне наблюдались чаще при ОМЛ. Уровень летальности был выше у пациентов с ОМЛ по сравнению с больными ОЛЛ, но, по данным этих авторов, ретинальные кровоизлияния не имели прогностического значения. Авторы получили также достоверную статистическую информацию о влиянии низкого уровня тромбоцитов на возникновение кровоизлияний

на глазном дне, при этом взаимосвязь с анемией и лейкоцитозом не отмечалась [38].

R. Dhasmana и соавт. в своем исследовании описывают связь кровоизлияний сетчатки с низким уровнем гемоглобина, тромбоцитов и высоким уровнем лейкоцитов. Исследователи считают, что поражение глаза в виде кровоизлияний в сетчатку является индикатором неблагоприятного прогноза заболевания [39].

S.C. Reddy, N. Jackson сообщили, что при обследовании 127 пациентов с ОЛ и у пациентов с ОМЛ (83 человека) и высоким уровнем лейкоцитов ($84,1 \times 10^9/\text{л}$) чаще наблюдались ретинальные кровоизлияния, а у пациентов с ОЛЛ (44 человека) кровоизлияния были связаны с низким уровнем тромбоцитов ($47,8 \times 10^9/\text{л}$). Связи интравитреальных кровоизлияний со степенью анемии найдено не было ни в одной группе ОЛ [40]. Зачастую кровоизлияния сетчатки клинически себя никак не проявляют и являются случайной находкой во время профилактического офтальмологического обследования [33, 34]. Жалобы на снижение зрения пациенты предъявляют в тех случаях, когда кровоизлияния локализуются в области макулы [41]. Кровоизлияния на глазном дне могут резорбироваться на фоне химиотерапевтического лечения ОЛ [42, 43].

Существует определенный вид округлых кровоизлияний с белым центром (пятна Рота), которые в то же время описывают при таких заболеваниях, как гипертоническая ангиопатия сетчатки, диабетическая ретинопатия, анемия, преэклампсия, лейкоз и др. Данный вид кровоизлияний локализуется во внутренних слоях сетчатки и связан с изменением эндотелия сосудов, вследствие этого происходит разрушение капилляров [44]. Как правило, пятна Рота являются прогностически неблагоприятным фактором исхода основного заболевания [45]. Авторы связывают «белоцентровые» геморрагии с низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем лейкоцитов [46]. Однако при этом не обнаруживается связь с тромбоцитопенией [44]. Пятна Рота могут быть проявлением лейкемической инфильтрации сетчатки [47].

Одним из наиболее грозных осложнений острого лейкоза является нейрорлейкоз (НЛ). Нередко он диагностируется в период ремиссии основного заболевания и может являться первым и единственным признаком рецидива, также может наблюдаться и в дебюте ОЛ. Данная патология ранее часто осложняла течение основного заболевания, но с началом применения интравитреальной профилактики НЛ стал встречаться гораздо реже. Патогенез НЛ связан с метастатическим поражением нервной ткани бластными клетками [48]. В неврологической практике НЛ в виде поражения периферических нервов чаще описывается на фоне ОМЛ [49].

Согласно литературным источникам, нейрорлейкоз с поражением глаза часто наблюдается на фоне ОЛЛ [50, 51]. Однако имеются статьи, в которых предоставлены фотоотчеты с картиной лейкемической инфильтрации ДЗН при ОМЛ [35].

В офтальмологической практике нейрорлейкоз может проявляться в виде увеита, поражения сетчатки и зрительного нерва [52]. Ранее офтальмологами лейкемическая инфильтрация диска зрительного нерва (ДЗН) описывалась как застойные явления зрительного нерва [53]. В настоящий момент есть данные о косвенных признаках наличия лейкемической ткани в толще сетчатки или диске зрительного нерва, что выявляется с помощью оптической когерентной томографии [54]. K. Yoshida и соавт. описали гистологическую картину опухолевой инвазии энуклеированного глазного яблока у трехлетнего ребенка с рецидивом ОЛЛ [55].

Е.М. Azik и соавт. продемонстрировали случай лейкемической инфильтрации с вторичной экссудативной отслойкой сетчатки, что было единственным признаком рецидива ОЛ, при этом не отмечался цитоз в спинномозговой жидкости или изменения структур головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [56].

Описывается клинический пример нейрорлейкоза в дебюте ОЛЛ с поражением глазного яблока в виде лейкемической инфильтрации зрительного нерва [57].

Согласно национальному руководству по гематологии, гиперлейкоцитоз (более $50 \times 10^9/\text{л}$ при ОЛЛ и более $100 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ) в дебюте заболевания является прогностически неблагоприятным фактором течения ОЛ [58]. Некоторые авторы указывают на связь лейкемической инфильтрации сетчатки и зрительного нерва с высоким уровнем лейкоцитов [59].

У пациентов с НЛ могут развиваться такие осложнения, как тромбоз центральной вены сетчатки или окклюзия центральной артерии сетчатки [60, 61]. Данные патологические изменения приводят к выраженному стойкому снижению остроты зрения, вплоть до слепоты, и часто описываются как осложнения на фоне «заккупорки» сосудов лейкемическими опухолевыми клетками [62].

В исследовании K. Ohkoshi и W.G. Tsiaras описана группа детей (63 ребенка) с ОЛ, у 28 из них наблюдались патологические изменения глаз, при этом 27 пациентов (96,4 %) умерли в течение последующих 28 месяцев с момента выявления офтальмологических изменений. 5-летняя выживаемость у детей с ОЛ составила 21,4 %, что было значительно ниже выживаемости пациентов без вовлечения в процесс глаз [63].

В настоящий момент нет единого мнения, является ли поражение глаза при ОЛ плохим прогностическим признаком. Один авторы считают, что кровоизлияния на глазном дне не свидетельствуют о плохом прогнозе заболевания, другие в своих исследованиях данную связь наблюдали [28, 39]. Нет единого мнения и о показателях периферической крови, при которых возникают те или иные изменения на глазном дне. Неясно, в каком случае и у каких пациентов они могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе. Есть ли взаимосвязь

поражения глазного дна при ОЛ с уже известными генетическими и эпигенетическими неблагоприятными прогностическими факторами? Все эти нерешенные вопросы требуют дальнейшего детального исследования при ОЛ изменений на глазном дне.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Семенихина П.И. — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание статьи;
Гришина Е.Е. — концепция и дизайн статьи, написание статьи;
Митина Т.А. — редактирование;
Харасова З.М. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2007. 1120 с. Clinical oncohematology. A manual for the physician. Ed. By M.A. Volkova. 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publ., 2007. 1120 p. (In Russ.)
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016 Jul 1;6(7):e441. doi: 10.1038/bcj.2016.50.
3. Yang X, Chen H, Man J, Zhang T, Yin X, He Q, Lu M. Secular trends in the incidence and survival of all leukemia types in the United States from 1975 to 2017. *J Cancer*. 2021 Feb 22;12(8):2326–2335. doi: 10.7150/jca.52186.
4. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Jun 1;10(6):a034819. doi: 10.1101/cshperspect.a034819.
5. Ilhan G, Karakus S, Andic N. Risk factors and primary prevention of acute leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006 Oct-Dec;7(4):515–517.
6. Раджабова АМ, Волошин СВ Мартынкевич ИС, Кузьяева АА, Шувяев В, Мотыко ЕВ, Кувшинов АЮ, Фоминых МС, Шмидт АВ, Полушкина ЛБ, Бакай МП, Тиранова СА, Потихонова НН, Зенина МН, Кудряшова С, Балашова ВА, Чубукина ЖВ, Успенская ОС, Карягина ЕВ, Богданов АН, Чететкин АВ. Роль мутаций гена FLT3 при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии. *Гены и Клетки*. 2019;14(1):55–61. doi: 10.23868/201903007.
- Radzhabova AM, Voloshin SV, Martynkevich IS, Kuzyaeva AA, Shuvaev V, Motyko EV, Kuvshinov AY, Fominykh MS, Schmidt AV, Polushkina LB, Bakay MP, Tiranova SA, Zenina MN, Potihonova NA, Kudryashova S, Balashova VA, Chubukina ZhV, Uspenskaya OS, Karyagina EV, Bogdanov AN, Chechetkin AV. Role of FLT3 gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Genes & Cells*. 2019;14(1):55–61 (In Russ.). doi: 10.23868/201903007.
7. Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, Amin K, Bewersdorf JP, Zeidan AM. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2022 Mar;52:100905. doi: 10.1016/j.blre.2021.100905.
8. Петрова ЕВ, Мартынкевич ИС, Полушкина ЛБ, Мартыненко ЛС, Иванова МП, Цыбакова НЮ, Клейна ЕВ, Шабанова ЕС, Чететкин АВ, Абдулкадыров КМ. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах FLT3, CKIT, NRAS и NPM1. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(2):72–80. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80.
- Petrova EV, Martynkevich IS, Polushkina LB, Martynenko LS, Ivanova MP, Cybakova NYU, Kleina EV, Shabanova ES, Chechetkin AV, Abdulkadyrov KM. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in FLT3, CKIT, NRAS and NPM1. *Hematology and transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfusiologiya)*. 2016;61(2):72–80 (In Russ.). doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80.
9. Rauser-Mills V, Chang KL, Gaal KK, Weiss LM, Huang Q. Aberrant expression of CD7 in myeloblasts is highly associated with de novo acute myeloid leukemias with FLT31TD mutation. *Am. J. Clin. Pathol*. 2009;129(4):624–629.
10. Грицаев СВ, Чубукина ЖВ, Мартынкевич ИС, Кострома ИИ, Глазанова ТВ, Петрова ЕВ, Мартыненко ЛС, Тиранова СА, Потихонова НА, Зюзгин ИА, Бубнова ЛН, Абдулкадыров КМ. Клинико-гематологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность острых миелоидных лейкозов с экспрессией CD7 на бластных клетках. *Клиническая онкогематология*. 2013;4(6):427–433. Gritsayev SV, Chubukina ZhV, Martynkevich IS, Kostroma II, Glazanova TV, Petrova EV, Martynenko LS, Tiranova SA, Potikhonova NA, Zyuzgin IS, Bubnova LN, Abdulkadyrov KM. Clinico-hematological and molecular genetic variability of acute myeloid leukemia with CD7 expression on blasts cells. *Clinical oncohematology*. 2013;4(6):427–433 (In Russ.).
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–5456.
12. Damlé RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840–1847.
13. Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Jabbour N, Xie XY, Mollidrem J, Barrett AJ, Venzon D, Rick ME. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):979–987. doi: 10.1182/blood.v98.4.979.
14. Del Poeta G, Stasi R, Venditti A, Cox C, Aronica G, Masi M, Bruno A, Simone MD, Buccisano F, Papa G. CD7 expression in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1995 Mar;17(1–2):111–119. doi: 10.3109/10428199509051710.
15. Del Poeta G, Stasi R, Venditti A, Suppo G, Aronica G, Bruno A, Masi M, Tabilio A, Papa G. Prognostic value of cell marker analysis in de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1994 Mar;8(3):388–394.
16. Tiftik N, Bolaman Z, Batun S, Ayyildiz O, Isikdogan A, Kadikoylu G, Muftuoglu E. The importance of CD7 and CD56 antigens in acute leukaemias. *Int J Clin Pract*. 2004 Feb;58(2):149–152. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.0018.x.
17. Pinheiro LHS, Trindade LD, Costa FO, Silva NL, Sandes AF, Nunes MAP, Correa CB, Almeida CAC, da Cruz GS, de Lyra Junior DP, Schimieguel DM. Aberrant Phenotypes in Acute Myeloid Leukemia and Its Relationship with Prognosis and Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2020 Oct 1;14(4):274–288. doi: 10.18502/ijhocr.v14i4.4484.
18. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis and Management of Acute Leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:44–54. doi: 10.5858/2010-0387-RAR.1.
19. Liang T, Peng Z, Li C, Huang J, Wang H, Bu C, Li J, Zheng Y, Feng X, Li H, Chen C. Evaluating the prognostic value of CD56 in pediatric acute myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2022 Dec 21;22(1):1339. doi: 10.1186/s12885-022-10460-3.
20. Aref S, Azmy E, EL-Bakry K, Ibrahim L, Mabed M. Prognostic impact of CD200 and CD56 expression in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Hematology*. 2018;23(5):263–270. doi: 10.1080/10245332.2017.1404276.
21. Ali Shah M, Ahmad U, Tariq Mahmood M, Ahmad AH, Abu Bakar M. Frequency of CD34 and CD10 Expression in Adolescent and Young Adult Patients Having Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Correlation With Clinical Outcomes: A Single-Center Study. *Cureus*. 2022 Jan 15;14(1):e21261. doi: 10.7759/cureus.21261.
22. Cascavilla N, Musto P, D'Arena G, Ladogana S, Matera R, Carotenuto M. Adult and childhood acute lymphoblastic leukemia: clinico-biological differences based on CD34 antigen expression. *Haematologica*. 1997 Jan-Feb;82(1):31–37.
23. Dakka N, Bellaoui H, Bouzid N, Khattab M, Bakri Y, Benjouad A. CD10 AND CD34 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia in Morocco: clinical relevance and outcome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Jun;26(4):216–231. doi: 10.1080/07357900902897557.
24. Myint H, Lucie NP. The Prognostic Significance of the CD34 Antigen in Acute Myeloid Leukaemia. *Leukemia & Lymphoma*. 1992;7(5–6):425–429. doi: 10.3109/10428199209049798.
25. Guo RJ, Atenafu EG, Schimmer AD, Minden MD, Chang H. Expression of CD4 is correlated with an unfavorable prognosis in wild-type NPM1, FLT3-ITD-negative cytogenetically normal adult acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2017 Aug;39(4):429–437. doi: 10.1111/ijlh.12649.
26. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2527–2541.
27. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, Markowitz JA, Braine H, Burke PJ, Karp JE, Graham M. Leukemic retinopathy. Relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96(6):860–864. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32809-0.
28. Orhan B, Malbora B, Akça Bayar S, Avci Z, Alioğlu B, Özbek N. Ophthalmologic Findings in Children with Leukemia: A Single-Center Study. *Turk J Ophthalmol*. 2016 Apr;46(2):62–67. doi: 10.4274/tjo.03880.
29. Koshy J, John MJ, Thomas S, Kaur G, Batra N, Xavier WJ. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Aug;63(8):659–664. doi: 10.4103/0301-4738.169789.
30. Skarsgård LS, Andersson MK, Persson M, Larsen AC, Coupland SE, Stenman G, Heegaard S. Clinical and genomic features of adult and paediatric acute leukaemias with ophthalmic manifestations. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019 Oct 3;4(1):e000362. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000362.
31. Ghanbarnia M, Sedaghat S, Rasoulinejad SA. Leukemic retinopathy presenting as concurrent bilateral subhyaloid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage in a patient with acute monocytic leukemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Dec 17;16(1):466. doi: 10.1186/s13256-022-03700-4.
32. Lang GE, Lang SJ. Augenveränderungen bei hämatologischen Erkrankungen [Ocular findings in hematological diseases]. *Ophthalmologe*. 2011 Oct;108(10):981–993; quiz 994. German. doi: 10.1007/s00347-011-2430-x.
33. Hafeez MU, Ali MH, Najib N, Ayub MH, Shafi K, Munir M, Butt NH. Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *Cureus*. 2019 Jan 7;11(1):e3837. doi: 10.7759/cureus.3837.
34. Bukhari ZM, Alzahrani A, Alqarni MS, Alajmi RS, Alzahrani A, Almarzouki H, Alqahtani AS. Ophthalmic Manifestations in Acute Leukemia Patients and Their Relation With Hematological Parameters in a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2021 Nov 8;13(11):e19384. doi: 10.7759/cureus.19384.
35. Bouazza M, Youssefi H, Bouanani N. Ocular Manifestations in Hematological Disorders. *Cureus*. 2022 Aug 12;14(8):e27941. doi: 10.7759/cureus.27941.
36. Silva D, Mota M, Bilé A, Ramalho M, Pinto S, Pires G, Teixeira S, Prieto I. Unilateral leukemic infiltration and acute angle closure as the first sign of B-cell acute

- lymphoblastic leukemia relapse. *GMS Ophthalmol Cases*. 2019 Apr 26;9:Doc16. doi: 10.3205/oc000105.
37. Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Nov;27(6):545–551. doi: 10.1097/ICU.0000000000000309.
 38. Bitirgen G, Belviranli S, Caliskan U, Tokgoz H, Ozkagnici A, Zengin N. Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;26(1):88–91. doi: 10.5301/ejo.5000647.
 39. Dhasmana R, Prakash A, Gupta N, Verma SK. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Ann Afr Med*. 2016 Jul-Sep;15(3):97–103. doi: 10.4103/1596-3519.188887.
 40. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Feb;82(1):81–85. doi: 10.1046/j.1600-0420.2003.00197.x.
 41. Ghanbarnia M, Sedaghat S, Rasoulinejad SA. Leukemic retinopathy presenting as concurrent bilateral subhyaloid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage in a patient with acute monocytic leukemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Dec 17;16(1):466. doi: 10.1186/s13256-022-03700-4.
 42. Lyu S, Zhang M, Gao Y. Acute bilateral retinal hemorrhages beneath internal limiting membrane: An unusual ophthalmological case report of acute leukemia during complete clinical remission. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7):e0000. doi: 10.1097/MD.00000000000010000.
 43. Berradi S, Daoudi R. White-centered retinal hemorrhage. *Pan Afr Med J*. 2014 Mar 27;17:233. doi: 10.11604/pamj.2014.17.233.4038.
 44. Ben Abdesslem N, Zaafrane N, Ben Abderazek A, Jabri A, Mahjoub A, Ben Youssef C, Mahjoub H, Krifa F, Mahjoub A. White-centered retinal hemorrhage revealing acute leukemia: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr 15;77:103632. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103632.
 45. Chaabani L, Doulami K. White-centred retinal hemorrhage revealing acute leukemia. *Tunis Med*. 2019 Jun;97(6):822–825.
 46. abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS, Ajarim DS. Correlation of fundus lesions and hematologic findings in leukemic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1996 Apr-Jun;6(2):167–172. doi: 10.1177/112067219600600213.
 47. Chandra A, Chakraborty U, Ganai S, Ray AK. Roth spots in acute myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep*. 2020 Sep 2;13(9):e238133. doi: 10.1136/bcr-2020-238133.
 48. Зырина ГВ. Нейролейкемия у больных острым лейкозом как неврологическая проблема. *Неврологический журнал*. 2012;17(5):6–19. Zyrina GV. Neuroleukemia in patients with acute leukemia as a neurological problem. *Neurological journal*. 2012;17(5):6–19 (In Russ.).
 49. Esteller D, Doncel-Moriano A, Claro M, Tardón L, Navarro-Otano J, Martínez-Hernández E, Suárez-Lledó M, Alejandre A. Isolated multiple neuropathy as clinical manifestation of leukemia relapse. *Rev Neurol*. 2022 Aug 16;75(4):93–95. doi: 10.33588/rn.7504.2021367.
 50. Yoshida K, Hasegawa D, Takusagawa A, Kato I, Ogawa C, Echizen N, Ohkoshi K, Yamaguchi T, Hosoya R, Manabe A. Bullous exudative retinal detachment due to infiltration of leukemic cells in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2010 Oct;92(3):535–537. doi: 10.1007/s12185-010-0683-9.
 51. Johnson JS, Lopez JS, Kavanaugh AS, Liang C, Mata DA. A 25-Year-Old Man with Exudative Retinal Detachments and Infiltrates without Hematological or Neurological Findings Found to Have Relapsed Precursor T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Ophthalmol*. 2015 Sep 15;6(3):321–327. doi: 10.1159/000439375.
 52. Patel AV, Miller JB, Nath R, Shih HA, Yoon MK, Freitag SK, Papaliodis G, Chen TC, Elliott D, Kim IK. Unilateral Eye Findings: A Rare Herald of Acute Leukemia. *Ocul Oncol Pathol* 1 April 2016;2(3):166–170. <https://doi.org/10.1159/000442951>.
 53. Густов АВ, Сигрианский КИ, Столярова ЖП. Практическая нейроофтальмология: 2-е изд. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003;1:57, 86–87. Gustov AV, Sigriansky KI, Stolyarova ZhP. Practical neuro-ophthalmology. 2nd ed. N. Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2003;1:57, 86–87 (In Russ.).
 54. Гришина ЕЕ, Рябцева АА, Андрюхина ОМ, Коврижжина АА. Роль оптической когерентной томографии в диагностике лейкоемической инфильтрации зрительного нерва и сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(4):46–51. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-46-51. Grishina EE, Ryabtseva AA, Andryukhina OM, Kovrizhkina AA. The role of optical coherence tomography in the diagnosis of the leukemic infiltration of the optic nerve and retina. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(4):46–51 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-46-51.
 55. Primack JD, Smith ME, Tychsen L. Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse: histopathology, MRI findings, treatment, and tumor-free follow up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995 Jul-Aug;32(4):253–256. doi: 10.3928/0191-3913-19950701-13.
 56. Azk FM, Akıncı A, Saylı TR, Culha VK, Teberik K, Teke MY, Gürbüz F. Unilateral exudative retinal detachment as the sole presentation of relapsing acute lymphoblastic leukemia. *Türk J Haematol*. 2012 Jun;29(2):181–184. doi: 10.5505/tjh.2012.72623.
 57. Гришина ЕЕ, Рябцева АА, Андрюхина ОМ, Мамонтов АО. Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва как первое проявление нейролейкемии. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(4):64–68. doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-64-68. Grishina EE, Ryabtseva AA, Andryukhina OM, Mamontov AO. Leukemic optic nerve infiltration as the first symptom of neuroleukemia. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(4):64–68 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-64-68.
 58. Гематология. Национальное руководство гематологии. Под ред. О.А. Румянцев. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2019;358–359. Hematology. National Guidelines for Hematology. Ed. by O.A. Rumyantsev. Moscow: GEOTAR-Media, 2019;358–359 (In Russ.).
 59. Гришина ЕЕ, Рябцева АА, Андрюхина ОМ, Коврижжина АА. Различные варианты нейролейкемии с поражением зрительного нерва. *Офтальмология*. 2020;17(3):375–381. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-375-381. Grishina EE, Ryabtseva AA, Andryukhina OM, Kovrizhkina AA. Various Types of Neuroleukemia with Optic Nerve Involvement. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):375–381 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-375-381.
 60. El Salloukh NA, Hage DG, Bashshur AZ, Kheir WJ. Early Ophthalmological Manifestations of Acute Myeloid Leukemia: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jul 1;16:2119–2127. doi: 10.2147/OPTH.S342720.
 61. Wang WY, Lin CW. Vitreous cytology as the only diagnostic evidence of central nervous system involvement in a patient with isolated leukemic infiltrative optic neuropathy. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021 Mar 9;12(3):339–342. doi: 10.4103/tjo.tjo_89_20.
 62. Uhr JH, Thau A, Chung C, Zhang XC. Rare presentation of bilateral central retinal vein occlusion and leukemic retinopathy in a young adult diagnosed with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cureus*. 2020;12(1):e6666. doi: 10.7759/cureus.6666.
 63. Ohkoshi K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol*. 1992 Nov;76(11):651–655. doi: 10.1136/bjo.76.11.651.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Семенikhina Полина Ивановна
аспирант
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0000-5442-4499>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Гришина Елена Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Митина Татьяна Алексеевна
доктор медицинских наук, профессор
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Харасова Залина М.
офтальмолог
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Semenikhina Polina I.
postgraduate
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0000-5442-4499>

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Grishina Elena E.
MD, Professor, Chief Researcher
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Mitina Tatyana A.
MD, Professor
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Kharasova Zalina M.
ophthalmologist
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>