

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-4-44-52>



Поражение орбиты в дебюте онкогематологических заболеваний у детей

Т.Л. Ушакова^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,2}, В.Г. Поляков¹⁻³, Ю.В. Артеменко¹, Т.Р. Панферова¹,
А.А. Малахова¹, Т.И. Бланкова³, В.Е. Власова⁴

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Опухолевое поражение орбиты встречается в клинике различных онкогематологических заболеваний у детей. Несвоевременное направление таких пациентов к онкологу отодвигает сроки необходимого лечения, ухудшая тем самым прогноз заболевания.

В обзоре литературы представлены особенности клинических проявлений патологии орбиты у детей в дебюте острого миелоидного лейкоза, миелоидной саркомы, лимфомы, лимфангиомы и нелимфангиомы гистиоцитоза. В статье приведены собственные наблюдения и выявлены факторы, негативно влияющие на своевременную диагностику онкогематологических заболеваний у данной категории пациентов.

Ключевые слова: дети, офтальмология, детская онкология, клиника и диагностика патологии орбиты, острый миелоидный лейкоз, миелоидная саркома, лимфомы, гистиоцитозы

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Малахова А.А., Бланкова Т.И., Власова В.Е. Поражение орбиты в дебюте онкогематологических заболеваний у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):44–52.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-код: 5956-7279

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медицинским архивом НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-код: 7388-7384

Т.И. Бланкова: ординатор кафедры офтальмологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

В.Е. Власова: ординатор кафедры глазных болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание, научное и литературное редактирование статьи

Т.Т. Валиев: научное и клиническое руководство, участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

В.Г. Поляков: научное и клиническое руководство, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова: интерпретация описания МРТ, КТ при первичной диагностике, коллекция иллюстративного материала с комментариями

А.А. Малахова: коллекция данных пациентов, участие в формировании и написании статьи

Т.И. Бланкова, В.Е. Власова: сбор информации, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании и написании статьи

Orbital impairment in the debut of oncohematological diseases in children

**T.L. Ushakova^{1,2}, T.T. Valiev^{1,2}, V.G. Polyakov¹⁻³, Yu.V. Artemenko¹, T.R. Panferova¹,
A.A. Malakhova¹, T.I. Blankova³, V.E. Vlasova⁴**

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Tumor lesion of the orbit is found in the clinic of various oncohematological diseases in children. Untimely referral of such patients to an oncologist delays the timing of the necessary treatment, thereby worsening the prognosis of the disease.

The literature review presents the features of clinical manifestations of orbital pathology in children at the onset of acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, lymphoma, Langerhans cell and non-Langerhans cell histiocytosis. The article presents our own observations and identifies factors that negatively affect the timely diagnosis of oncohematological diseases in this category of patients.

Key words: children, ophthalmology, pediatric oncology, clinic and diagnosis of orbital pathology, acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, lymphomas, histiocytoses

For citation: Ushakova T.L., Valiev T.T., Polyakov V.G., Artemenko Yu.V., Panferova T.R., Malakhova A.A., Blankova T.I., Vlasova V.E. Orbital impairment in the debut of oncohematological diseases in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(4):44–52.

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Yu.V. Artemenko: Radiologist, Ultrasound Specialist of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-code: 5956-7279

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with the Cancer Register and the Medical Archive of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-code: 7388-7384

T.I. Blankova: Resident of the Department of Ophthalmology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

V.E. Vlasova: Resident of the Department of Eye Diseases of the N.V. Sklifosovsky ICM at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

Authors' contributions

T.L. Ushakova: scientific and clinical leadership, collection of information, development of the design of the article, formation and writing of the article, scientific and literary editing of the article

T.T. Valiev: scientific and clinical leadership, participation in the concept of treatment, scientific and literary editing of the article

V.G. Polyakov: scientific and clinical leadership, development of the design of the article, scientific and literary editing of the article

Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova: interpretation of the description of MRI, ultrasound in primary diagnosis, a collection of illustrative material with comments

A.A. Malakhova: collection of patient data, participation in the formation and writing of the article

T.I. Blankova, V.E. Vlasova: collecting information, preparing a review of thematic literature, participating in the formation and writing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Одним из наиболее сложных разделов в офтальмологии является патология орбиты. Заболевания орбиты разнообразны, а их клиническая симптоматика зачастую бывает схожа.

Среди всех новообразований органа зрения опухоли орбиты составляют 23–25 %. Чаще встречаются доброкачественные опухоли (80,3 %), злокачествен-

ные опухоли составляют 19,7 %. Выделяют первичные новообразования, которые составляют 94,5 % всех новообразований орбиты, вторичные и метастатические – на них приходится 5,5 % [1].

Необходимо помнить, что у детей поражение орбиты может быть первым проявлением системного злокачественного заболевания.

Обзор литературы

Такие онкогематологические заболевания, как лейкозы, лимфомы, гистиоцитарные опухоли и миелоидные саркомы (МС) могут проявляться опухолевым поражением орбиты. В целом на них приходится около 10 % орбитальных опухолей детского возраста, причем наиболее распространенными являются МС орбиты [2, 3].

Лейкозы представляют собой клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, возникающие в результате активной пролиферации незрелых гемопоэтических клеток-предшественников, которые вытесняют нормальное кроветворение и диссеминируют по органам и тканям организма. У детей наиболее частыми вариантами являются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 80 %, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – 15–17 % и хронический миелолейкоз (ХМЛ), который составляет 3–5 % всех лейкозов.

Экстремедулярное поражение тканей орбиты с большей частотой выявляется при ОМЛ – 66,6 %, по сравнению с ОЛЛ – 11,5 % [4]. Орбитальные симптомы могут проявляться в любой период заболевания, в том числе представлять манифестацию лейкоза или быть первым проявлением рецидива после успешно проведенного противоопухолевого лечения [5].

Ретроспективный 30-летний анализ 1264 пациентов с опухолями орбиты позволил выявить только 2 случая поражения орбиты при ОЛЛ. Крупных исследований по экстремедулярному поражению орбиты у детей с ОЛЛ не проводилось, в литературе встречаются лишь описания отдельных клинических случаев [6–9]. Основными симптомами, выявленными у детей, были быстро нарастающие периорбитальный отек, экзофтальм, сужение глазной щели. Системные проявления могут полностью отсутствовать. Описан также случай эрозирования опухолью костей черепа и распространения из орбиты в решетчатую и верхнечелюстную пазухи [10].

При ОМЛ орбитальная инфильтрация представлена экзофтальмом, отеком век, хемозом конъюнктивы и болевым синдромом [11]. Основу опухолевого субстрата при орбитальном поражении составляют атипичные миелобласты. Внекостномозговые проявления ОМЛ (в том числе и в орбите) носят название МС. Локализация МС чаще всего отмечена в лимфатических узлах, коже и орбите. Встречается примерно в 3 % случаев ОМЛ [12]. Преимущественно наблюдается в детском возрасте, самый ранний случай описан у 3-месячного ребенка [2, 13]. МС орбиты по данным лучевых методов исследования относительно гомогенная, прилежит к стенкам глазницы, как правило, деструкции костной ткани, прорастания в слезную железу и мышцы не происходит. Чаще МС в орбите локализуется латерально и/или верхнелатерально, что некоторые авторы объясняют повышенной плотностью костного мозга в большом крыле крыловидной и скуловой костей [14]. Офтальмологические симптомы при МС могут возникать на разных этапах ОМЛ,

однако имеют большую склонность к появлению в дебюте заболевания [15]. В большинстве исследований наиболее часто встречаемым проявлением опухолевого поражения тканей орбиты был экзофтальм [16, 17]. К другим описанным клиническим проявлениям МС орбиты относят диплопию, птоз, увеличение слезной железы, отек век, экхимозы.

Лимфопролиферативные заболевания у детей встречаются редко, на них приходится от 2 до 10 % опухолевых поражений орбиты [18, 19], 5–15 % экстранодальных лимфом и примерно 50 % всех первичных злокачественных опухолей орбиты [18].

В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют подавляющее большинство орбитальных лимфом или лимфом придаточного аппарата глаза. Орбитальная лимфома – это заболевание преимущественно пожилых людей. У взрослых пациентов МALT-лимфома орбиты составляет от 35 до 80 % всех лимфом данной локализации, затем следуют фолликулярная лимфома (приблизительно 20 %), диффузная В-крупноклеточная лимфома (приблизительно 8 %) и другие редкие варианты. В виде единичных клинических наблюдений в литературе описаны случаи лимфомы Беркитта (ЛБ), НК/Т-клеточной лимфомы назального типа и лимфомы Ходжкина с поражением орбиты [20–24]. При осмотре обращают на себя внимание экзофтальм, ограничение подвижности глаз, отек век и мягких тканей, птоз, диплопия, смещение глаза, хемоз. Возможен болевой синдром [25]. При пальпации опухолевое образование плотное или эластическое, расположено, как правило, в верхнелатеральном квадранте глазницы с распространением во внутренние орбитальные структуры.

Гистиоцитарные опухоли – еще одна гетерогенная группа патологии системы крови, при которой может выявляться поражение костных структур и мягких тканей с локализацией в орбите. Среди гистиоцитарных опухолей наиболее часто у детей диагностируется гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ). Это заболевание миелоидной природы, в основе которого лежит опухолевый клон с воспалительным потенциалом. Примерно в 60 % случаев в клетках опухоли определяется мутация *BRAF V600E*. Заболеваемость ГКЛ у детей составляет от 2 до 9 случаев на 1 млн детского населения в год с преобладанием лиц мужского пола [26, 27]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 1 года до 4 лет [27, 28]. Доля поражений орбиты при ГКЛ по сообщению разных авторов составляет от 1 до 20 %. Вовлечение в патологический процесс орбиты включает изолированное поражение костей и расположенных рядом мягких тканей, однако возможна и мультифокальная распространенность [29]. Характерная локализация опухолевого очага – верхняя или верхнелатеральная стенка глазницы. Экзофтальм выявляется при поражениях задней стенки орбиты. При локализации опухоли в глазодвигательных мышцах развиваются нарушения подвижности глаза и диплопия [30]. В итоге не следует забывать, что ГКЛ может проявляться поражением

век, конъюнктивы, слезного мясца, эпibuльбарным узелком, вовлечением сосудистой оболочки, хиазмы, а также верхушки орбиты и кавернозного синуса [31]. Поражений регионарных лимфатических узлов при ГКЛ с локализацией в орбите, как правило, не происходит.

Еще одним заболеванием из группы гистиоцитарных опухолей, при котором у 10 % пациентов описаны поражения орбиты, является ювенильная ксантогранулема [32]. Поражение орбиты развивается преимущественно у детей первого года жизни и прогрессирует очень медленно. Заболевание может быть одно- и двусторонним, сопровождаться сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей [33]. Клинически опухоль проявляется проптозом или отеком века, наличием желтоватых бляшек на периорбитальной коже, пальпируемым образованием в верхне-переднем отделе орбиты. В редких случаях может наблюдаться небольшая эрозия прилегающей кости [34]. Описаны случаи распространенного поражения глазницы, решетчатых пазух и передней черепной ямки с прогрессирующим экзофтальмом, нарушением подвижности и смещением глазного яблока [35]. В опухолевый процесс может также вовлекаться зрительный нерв с развитием клинической картины неврита [36–38].

Цель исследования – изучить особенности дебюта клинических проявлений и выявить факторы несвоевременной диагностики онкогематологических заболеваний у детей с поражением орбиты.

Материалы и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе данных 11 пациентов, находившихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Центр) с января 2010 г. по январь 2021 г. с онкогематологическими заболеваниями, которые сопровождалась поражением орбиты.

Проведен анализ первых клинических проявлений заболевания и определены временные интервалы:

- 1) от появления первых симптомов до обращения к врачу первичного звена (родительский интервал);
- 2) от обращения к врачу первичного звена до обращения в специализированный центр (первичный врачебный интервал);
- 3) от обращения в специализированный центр до установления окончательного диагноза (онкологический интервал);
- 4) от появления первых симптомов до установления окончательного диагноза (диагностический интервал).

Всем пациентам при обращении в Центр была проведена диагностика, направленная на изучение патологии с локализацией в орбите (консультация офтальмолога, ультразвуковое исследование (УЗИ) орбит и глаз, магнитно-резонансная (МРТ) и/или компьютерная (КТ) томография орбит с внутривенным контрастированием (ВК), биопсия опухоли с гистологическим,

иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием, а также костно-мозговая пункция с цитологическим и иммунофенотипическим исследованием (для исключения поражения костного мозга); УЗИ лимфатических узлов шеи, органов брюшной полости; КТ органов грудной клетки; МРТ головного мозга с ВК; радиоизотопная диагностика (РИД) костной системы и мягких тканей; в ряде случаев – МРТ всего тела или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Результаты

Средний возраст пациентов в клиническом дебюте заболевания составил 67 месяцев в диапазоне от 5 месяцев до 16 лет. Соотношение девочек и мальчиков 1:4.

Среди глазных симптомов, впервые замеченных родственниками пациентов, в половине случаев (у 6 из 11 обследуемых) отмечалась преходящая отечность лица и век, что не вызывало настороженности у родителей и врачей первичного звена. Вторыми симптомами по частоте были экзофтальм (2 из 11) и болевой синдром (2 из 11). При обращении в специализированный центр (табл. 1) глазная патология была выявлена у всех пациентов, при этом ведущим симптомом в 8 из 11 случаев был экзофтальм, а вторым по встречаемости – отек век у 6 из 11 пациентов, в том числе у 2 с распространением на мягкие ткани лица. Такие симптомы, как гиперемия век, проптоз, болевой синдром, новообразование, определяемое визуально и при пальпации, выявлены в единичных случаях.

Наиболее часто поражение орбиты наблюдалось при В-клеточных НХЛ (6 пациентов из табл. 1 – № 3–8), в структуре которых в свою очередь преобладала ЛБ (3 пациента из табл. 1 – № 3–5), а также в единичных случаях Т-лимфобластной лимфомы (пациент № 9 из табл. 1), МС (пациент № 1 из табл. 1), ОМЛ (пациент № 2 из табл. 1), ГКЛ (пациент № 10 из табл. 1) и ювенильной ксантогранулемы (пациент № 11 из табл. 1). Не отмечено преобладания локализации патологического очага в орбите. При сочетанном поражении орбиты и околоносовых пазух, что наблюдалось у 3 пациентов с ЛБ, отмечалось поражение нижних и нижне-медиальных отделов, при этом у 2 из 3 больных выявлено распространение опухоли и на нижне-латеральные отделы орбиты (рис. 1).

Следует отметить, что среди представленных на рис. 1 заболеваний, изолированное поражение орбиты встретилось в 1 из 11 случаев (пациент № 11 из табл. 1). В ходе диагностики у преобладающего большинства больных ($n = 10$) опухолевый процесс не ограничивался орбитой. Комплексная диагностика выявила различные сочетания опухолевого распространения на смежные области: околоносовые пазухи, крылонебную ямку, кости образующие орбиту, другие кости черепа, мягкие ткани лица и/или вовлечение других органов и систем: лимфатических узлов, кожи, костей скелета, костного мозга, центральной нервной системы, носоглотки, небной миндалины, тимуса, легких, поджелудочной железы, почек.

Таблица 1. Клинические проявления при онкогематологических заболеваниях с поражением орбиты при обращении в Центр
Table 1. Clinical manifestations in oncohematological diseases with the defeat of the orbit when contacting the Center

Пациент, № Patient, №	Основные симптомы General symptoms	Окончательный диагноз/протокол терапии Final diagnosis/treatment protocol
1	Экзофтальм, гиперемия и отек век <i>Exophthalm, hyperemia and blepharodema</i>	МС/AML-BFM 2004 <i>Myeloid sarcoma/AML-BFM 2004</i>
2	Экзофтальм, птоз, боли в орбите <i>Exophthalm, ptosis, orbital pain</i>	ОМЛ/AML-BFM 2004 <i>Acute myeloid leukemia/AML-BFM 2004</i>
3	Экзофтальм, отсутствие носового дыхания <i>Exophthalm, absence of nasal breathing</i>	ЛБ/B-NHL-BFM 95 <i>Burkitt's lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
4	Экзофтальм, отечность лица, гнойное отделяемое из левого глаза и слизистое отделяемое из носа <i>Exophthalm, facial swelling, purulent left eye discharge and mucous nasal discharge</i>	ЛБ/B-NHL-BFM 95 <i>Burkitt's lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
5	Отечность лица, припухлость в области верхней челюсти (нижняя стенка орбиты) <i>Facial swelling, inflation of maxilla region (floor of the orbit)</i>	ЛБ/B-NHL-BFM 95 <i>Burkitt's lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
6	Новообразование в области нижнего века до 4 см, плотное, неподвижное <i>Tumor of inferior eyelid up to 4cm, akinetik</i>	Диффузная В-крупноклеточная лимфома/ B-NHL-BFM 95 <i>Diffuse large B-cell lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
7	Экзофтальм, отек век <i>Exophthalm, blepharodema</i>	В-лимфобластная лимфома/ALL IC-BFM 2009 <i>B-lymphoblastic lymphoma/ALL IC-BFM 2009</i>
8	Новообразование во внутреннем углу глаза, плотное, неподвижное <i>Tumor of medial angle of eye, heavy, akinetik</i>	В-лимфобластная лимфома/ALL IC-BFM 2009 <i>B-lymphoblastic lymphoma/ALL IC-BFM 2009</i>
9	Экзофтальм, гиперемия и отек нижнего века слева <i>Exophthalm, hyperemia and left blepharodema</i>	Т-лимфобластная лимфома/ALL IC-BFM 2009 <i>T-lymphoblastic lymphoma/ALL IC-BFM 2009</i>
10	Экзофтальм <i>Exophthalm</i>	ГКЛ/LCH III <i>Langerhans cell histiocytosis/LCH III</i>
11	Отек век, экзофтальм <i>Blepharodema, exophthalm</i>	Ювенильная ксантогранулема/LCH III <i>Juvenile xanthogranuloma/LCH III</i>

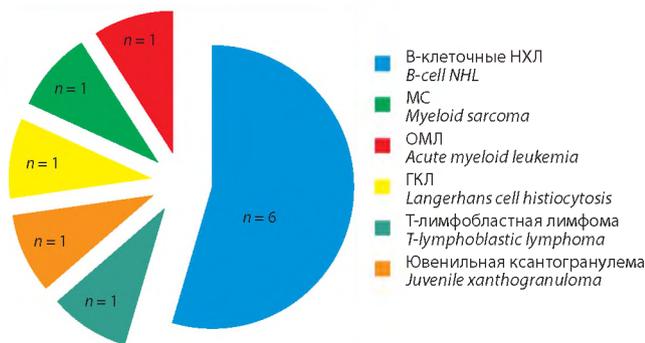


Рис. 1. Спектр онкогематологических заболеваний с поражением орбиты

Fig. 1. Spectrum of oncohematological diseases with orbital lesions

На рис. 2–6 представлены КТ и МРТ, демонстрирующие распространение опухолевого процесса на орбиту при лимфоме, лейкозе, МС и ювенильной ксантогранулеме, которые были подтверждены гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями после биопсии опухоли.

Кроме клинических особенностей поражения орбиты и спектра онкогематологических заболеваний с манифестацией офтальмологических симптомов, нам представлялось важным оценить родительский, первичный врачебный, онкологический и диагностический интервалы на основе данных о дебюте заболевания и обращения за медицинской помощью (табл. 2).

Данные, представленные на рис. 7, демонстрируют продолжительность диагностического интервала, на который оказывают влияние различные факторы. Прослеживается несвоевременность обращения

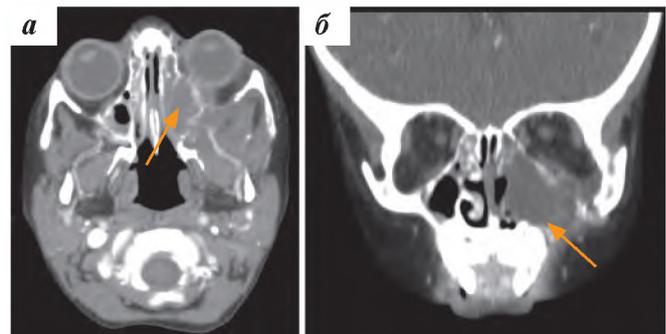


Рис. 2. Пациент № 4, ЛБ. КТ: а – аксиальная плоскость, артериальная фаза. В левой орбите патологические ткани, глаз смещен кпереди, медиальная стенка левой орбиты деструктивно изменена; б – корональная плоскость, мультипланарная реконструкция, артериальная фаза. В левой верхнечелюстной пазухе опухолевые ткани, разрушающие нижнюю стенку глазницы и альвеолярный отросток верхней челюсти

Fig. 2. Patient № 4, Burkitt's lymphoma. CT: a – axial plane, arterial phase. There are pathological tissues in the left orbit, the eye is displaced anteriorly, the medial wall of the left orbit is destructively changed; б – coronal plane, multiplanar reconstruction, arterial phase. In the left maxillary sinus, tumor tissues destroying the lower wall of the orbit and the alveolar process of the upper jaw

родителей к врачу первичного звена или родительский интервал (от появления первых симптомов до обращения к врачу первичного звена), среднее значение которого составило 32 дня в диапазоне от 1 до 123 дней. Первичный врачебный интервал (с момента обращения к врачу первичного звена до обращения в специализированный центр) также оказался с задержкой, среднее значение составило 35 дней в диапазоне от 15 до 93 дней. Онкологический



Рис. 3. Пациент № 7, В-лимфобластная лимфома. МРТ: а – аксиальная плоскость, мягкие ткани правой орбиты диффузно утолщены, глаз смещен кпереди; б – корональная плоскость, T1-взвешенное изображение (ВИ) после введения контрастного препарата. Периаорбитальные мягкие ткани правой орбиты диффузно утолщены

Fig. 3. Patient № 7, B-lymphoblastic lymphoma. MRI: a – axial plane, soft tissues of the right orbit are diffusely thickened, the eye is displaced anteriorly; б – coronal plane, T1-weighted image (WI) after injection of a contrast agent. The peri-orbital soft tissues of the right orbit are diffusely thickened

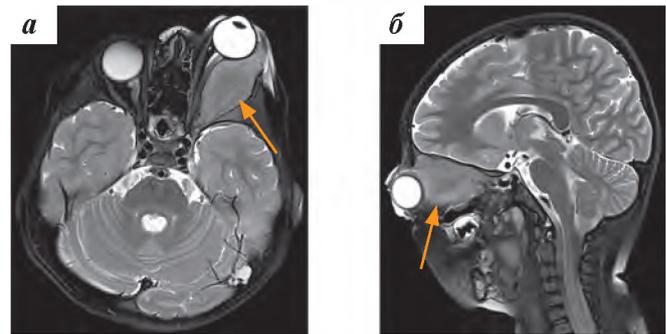


Рис. 4. Пациент № 2, ОМЛ. МРТ, T2-ВИ: а – аксиальная плоскость; б – сагиттальная плоскость. В латеральных и задних отделах левой орбиты видны опухолевые ткани, которые распространяются в канал зрительного нерва

Fig. 4. Patient № 2, Acute myeloid leukemia. MRI, T2-WI: a – axial plane; б – sagittal plane. In the lateral and posterior sections of left orbit are found tumor tissues with spread to optical canal

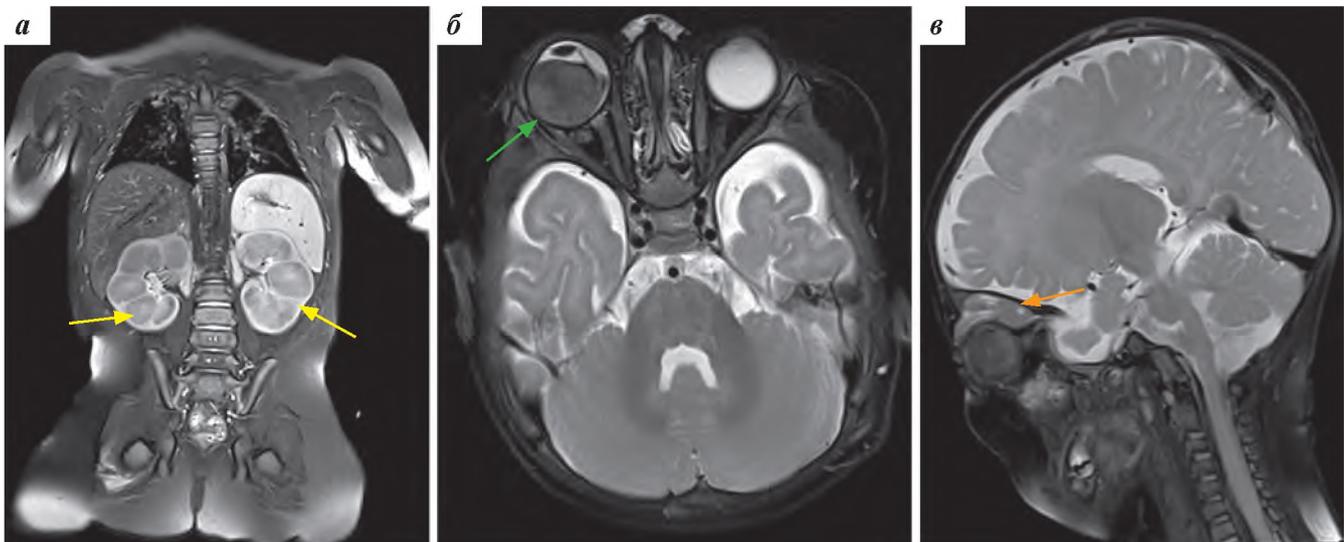


Рис. 5. Пациент № 1, МС с множественным поражением органов и систем. МРТ: а – T2-ВИ, корональная плоскость. МР-картина увеличения почек и изменения МР-сигнала от обеих почек (желтая стрелка); б – T2-ВИ, аксиальная плоскость. Правый глаз увеличен, в стекловидном теле визуализируются опухолевые ткани (зеленая стрелка); в – T2-ВИ, сагиттальная плоскость. В верхнем отделе правой орбиты визуализируются опухолевые ткани (оранжевая стрелка)

Fig. 5. Patient № 1, myeloid sarcoma with multiple lesions of organs and systems. MRI: a – T2-WI, coronal plane. MR picture of enlarged kidneys and changes in the MR signal from both kidneys (yellow arrow); б – T2-WI, axial plane. The right eye is enlarged, tumor tissues are visualized in the vitreous body (green arrow); в – T2-WI, sagittal plane. Tumor tissues are visualized in the upper part of the right orbit (orange arrow)

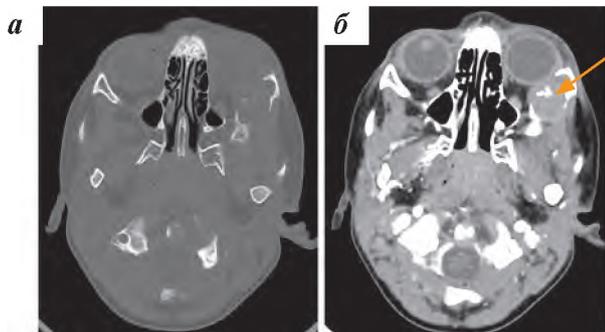


Рис. 6. Пациент № 11, ювенильная ксантогранулема. КТ: аксиальная плоскость, до (а) и после (б) введения контрастного препарата. Скуловая и клиновидная кости слева «вдуты» за счет опухолевых тканей

Fig. 6. Patient № 11, juvenile xanthogranuloma. CT: axial plane, before (a) and after (b) injection of a contrast agent. The zygomatic and sphenoid bones on the left are "swollen" due to tumor tissues

интервал (с момента обращения в специализированный центр до даты постановки окончательного диагноза) в среднем занял 17 дней в диапазоне от 2 до 31 дня, задержка в некоторых случаях была связана со сложностью лабораторной диагностики, необходимостью направления образцов опухоли в другие центры за «вторым» мнением. Диагностический интервал (с момента появления первых симптомов до даты постановки окончательного диагноза) в итоге занял в среднем 90 дней в диапазоне от 26 до 363 дней.

Таким образом, несвоевременное обращение к врачу первичного звена, длительное амбулаторное симптоматическое лечение, позднее направление в специализированный центр, трудности в постановке диагноза привели к увеличению диагностического интервала и тем самым негативно повлияли на рас-

Таблица 2. Диагностические интервалы у больных гемобластозами с поражением орбиты

Table 2. Diagnostic intervals in patients with hemoblastoses with orbital impact

Показатель Indicator	Пациенты Patients										
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
Первые симптомы First symptoms	09.2014	12.2017	01.2010	11.2016	01.2018	06.2014	08.2015	09.2018	07.2016	12.2014	01.2021
Обращение к врачу первичного звена Contacting a primary care physician	01.2015	01.2018	01.2010	11.2016	01.2018	06.2014	08.2015	10.2018	07.2016	12.2014	08.2021
Обращение в специализированный центр Appeal to a specialized center	02.2015	02.2018	02.2010	12.2016	02.2018	07.2014	10.2015	10.2018	08.2016	02.2015	12.2021
Окончательный диагноз Final diagnosis	02.2015	03.2018	02.2010	12.2016	03.2018	08.2014	11.2015	10.2018	09.2016	03.2015	01.2022



Рис. 7. Диаграмма временных интервалов до установления окончательного диагноза в днях

Fig. 7. Diagram of time intervals to final diagnosis in days

пространенность опухолевого процесса к моменту установления окончательного диагноза.

Тем не менее, несмотря на удлинение диагностического интервала при гемобластозах с поражением орбиты, подобная редкая локализация опухоли не влияла на выбор программы терапии. Морфо-иммунологические особенности, а не анатомическая локализация опухоли определяли выбор программы лечения: при МС/ОМЛ – AML-BFM 2004, при зрелоклеточных В-клеточных лимфомах – В-NHL-BFM 95, при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественников – ALL IC-BFM 2009, в случае ГКЛ, ювенильной ксантогранулемы терапия проводилась по протоколу LCN III.

При анализе прогностического влияния поражения орбиты при гемобластозах (несмотря на малочисленную группу больных) на показатели общей выживаемости (ОВ) различий получено не было.

Результаты лечения МС/ОМЛ по протоколу AML-BFM 2004 позволили получить многолетнюю ОВ у $66,9 \pm 7,5$ % больных, терапия ЛБ и других зрелоклеточных В-клеточных лимфом по протоколу В-NHL-BFM 95 \pm ритуксимаб сопровождалась показателями ОВ в $95,8 \pm 2,4$ %, лимфобластных лимфом из клеток-предшественников по протоколу ALL IC-BFM 2002/2009 – $81,6 \pm 5,2$ %, ГКЛ по протоколу LCN III приближается к 100 % [39–41].

Заключение

Таким образом, такие симптомы, как экзофтальм, птоз века, гиперемия и отек век, боли в орбите, видимое или пальпируемое опухолевидное образование в области орбиты, могут свидетельствовать об опухолевой природе заболевания орбиты, в том числе быть дебютом развития лейкоза, НХЛ, гистиоцитозов.

Решением одной из важнейших задач здравоохранения является своевременная диагностика онкологических заболеваний, что повышает качество оказания медицинской помощи больным и улучшает прогноз [42]. Врач-офтальмолог обязан проявить онконастороженность, своевременно отправлять на консультацию таких пациентов к онкологу. Лучевая диагностика (КТ/МРТ) в подобных случаях может помочь выявить опухоль, и больной будет направлен в специализированное учреждение онкологического профиля, где уточнят гистологическую природу патологического процесса и его распространенность, проведя расширенное онкологическое обследование с обязательной биопсией опухоли. Лечение будет назначено вовремя, что позитивно повлияет на исход онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М.: Медицина, 2002. 331 с. [Brovkina A.F., Valsky V.V., Gusev G.A. Ophthalmology: A guide for physicians. Ed. A.F. Brovkina. M: Medicine, 2002. 331 p. (In Russ.)].
- Conneely M.F., Mafee M.F. Orbital rhabdomyosarcoma and simulating lesions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2005;15:121–36. doi:10.1016/j.nic.2005.02.006.
- Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Панферова Т.Р., Ушакова Т.Л., Серебрякова И.Н., Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Матвеева И.И., Михайлова Е.В., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Клиническое наблюдение миелоидной саркомы у ребенка. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017;10(2):218–26. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-218-226. [Valiev T.T., Kovrigina A.M., Panferova T.R., Ushakova T.L., Serebryakova I.N., Tupitsyn N.N., Grivtsova L.Yu., Matveeva I.I., Mikhailova E.V., Popa A.V., Mentkevich G.L. A case report of myeloid sarcoma in a child. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2017;10(2):218–26. (In Russ.)].
- Russo V., Scott I.U., Querques G., Stella A., Barone A., Delle Noci N. 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.
- Kiratli H., Demiroglu H., Emeç S. Ocular relapse in acute myeloid leukemia (M4) with normal bone marrow. *Int Ophthalmol.* 2009;29(4):243–5. doi: 10.1007/s10792-008-9207-5.
- Sathitsamitphong L., Natesirinkul R., Choeprasert W., Charoenkwan P. Unusual Presentation with Orbital Mass in a Child with Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Hematol.* 2019;2019:8264689. doi: 10.1155/2019/8264689.
- Ramamoorthy J., Jain R., Trehan A., Saxena A.K., Ahluwalia J. Orbital Mass in a Child With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(8):646–8. doi:10.1097/MPH.0000000000000544.
- Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology.* 2004;111(5):997–1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002.
- Hossain I.T., Moosajee M., Abou-Rayyah Y., Pavasovic V. Orbital mass secondary to infantile acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214872. doi: 10.1136/bcr-2016-214872.
- Thakker M.M., Rubin P.A., Chang E. Pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as an orbital mass in an 8-month-old. *Ophthalmology.* 2006;113(2):343–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.016.
- Чистякова Н.В. Офтальмологические проявления лейкозов. Офтальмологические ведомости. 2016;9(2):81–99. doi:10.17816/OV9281-99. [Chistyakova N.V. Ophthalmic manifestation of leukemia. *Oftal'mologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2016;9(2):81–99. (In Russ.)].
- Stockl F.A., Dolmetsch A.M., Saornil M.A. Orbital granulocytic sarcoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:1084–8. doi: 10.1136/bjo.81.12.1084.
- Fonseca A., Scheinmann K., Jansen J. Testicular myeloid sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):e155–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000097.
- Bidar M., Wilson M.W., Laquis S.J., Wilson T.D., Fleming J.C., Wesley R.E., Ribeiro R.C., Haik B.G. Clinical and Imaging Characteristics of Orbital Leukemic Tumors. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2007;23(2):87–93. doi: 10.1097/IOP.0b013e3180333a85.
- Zimmerman L.E., Font R.L. Ophthalmic manifestations of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma). The Third Pan American Association of Ophthalmology and Journal of Ophthalmology Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:975–90. doi: 10.1016/0002-9394(75)90326-8.
- Murthy R., Vemuganti G.K., Honavar S.G., Naik M., Reddy V. Extramedullary leukemia in children presenting with proptosis. *Hematol Oncol.* 2009;2:4. doi: 10.1186/1756-8722-2-4.
- Дравица Л.В., Бирюков Ф.И., Хусейн А., Жадан М.Н. Т-клеточная лимфома орбиты (клинический случай). Офтальмология в Беларуси. 2010;2:64–72. [Dravitsa L.V., Biryukov F.I., Hussein A., Zhadan M.N. T-cell lymphoma of the orbit (clinical case). *Oftal'mologiya v Belarusi = Ophthalmology in Belarus.* 2010;2:64–72. (In Russ.)].
- McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545–64. doi: 10.1007/s00247-019-04529-8.
- Rao A.A., Naheedy J.H., Chen J.Y.Y., Robbins S.L., Ramkumar H.L. Review Article A Clinical Update and Radiologic Review of Pediatric Orbital and Ocular Tumors. *J Oncol.* 2013;2013:975908. doi: 10.1155/2013/975908.
- Török-Vistai T., Bojan A., Cucuianu A., Zsoldos A. Primary non-Hodgkin lymphoma of the orbit presenting with massive bilateral periorbital tumors. *Clujul Med.* 2013;86(4):380–2. PMID: 26527983.
- Li E.Y., Yuen H.K., Cheuk W. Lymphoproliferative Disease of the Orbit. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2015;4(2):106–11. doi: 10.1097/APO.0000000000000102.
- Gupta R., Yadav J.S., Yadav S., Wadood A. Orbital Involvement in Nonendemic Burkitts Lymphoma. *Orbit.* 2012;31(6):441–5. doi: 10.3109/01676830.2012.711886.
- Sun L., Friedman A.H., Rodgers R., Schear M., Greaves G., Freidl K.B. T-cell lymphoblastic lymphoma involving the ocular adnexa: report of two cases and review of the current literature. *Orbit.* 2018;38(5):412–8. doi: 10.1080/01676830.2018.1540013.
- Faridpooya K., Mulder M.M.S., Merks J.H.M., de Smet M.D., Pals S.T., Saeed P. Precursor B Lymphoblastic Lymphoma of the Orbit in a Child: An Unusual Presentation of a Non-Hodgkin Lymphoma. *Orbit.* 2016;25(2):153–7. doi: 10.1080/01676830600575501.
- Parikh Vishal S., Jagadeesh D., Fernandez J.M., Hsi E.D., Singh A.D. Orbital diffuse large B-cell lymphoma with combined variable immunodeficiency. *Orbit.* 2017;36(5):340–3. doi: 10.1080/01676830.2017.1337170.
- Olsen T.G., Heegaard S. Orbital Lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(1):45–66. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.002.
- Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Онкогематология. 2022;17(1):10–25. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25. [Gurieva O.D., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2021;17(1):10–25. (In Russ.)].
- Dhar S., Srinivas S.M., Dhar S., Basu S., Banerjee R., Malakar R., Ghosh A., Bhattacharya A., Ray S.K., Bhattacharya A., Chowdhury J. Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective case series of 126 cases. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1085–9. doi: 10.1111/pde.14389.
- Laman J.D., Leenen P.J., Annels N.E., Hogendoorn P.C., Egeler R.M. Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. *Trends Immunol.* 2003;24(4):190–6. doi: 10.1016/s1471-4906(03)00063-2.
- Das J.K., Soibam R., Tiwary B.K., Magdalene D., Paul S.B., Bhuyan C. Orbital manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis: A report of three cases. *Oman J Ophthalmol.* 2009;2(3):137–40. doi: 10.4103/0974-620X.57315.
- Herwig M.C., Wojno T., Zhang Q., Grossniklaus H.E. Langerhans cell histiocytosis of the orbit: five clinicopathologic cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):330–40. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.09.004.
- Zhou X.D., Song G.X., He Y.J. Clinical analysis of orbital histiocytosis X. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2003;39(11):673–7. PMID: 14766063.
- Пильгуй Э.И., Ровенская Ю.В., Геворкян А.К., Асламазян Л.К., Ермилова Г.В., Меньшикова Г.В. Случай распространенной и гигантской ювенильной ксантогранулемы у детей. Педиатрическая фармакология. 2014;11(6):80–2. [Pilguy E.I., Rovenskaya Y.V., Gevorkyan A.K., Aslamazyan L.K., Ermilova G.V., Menchshikova G.V. Cases of Disseminated and Giant Juvenile Xanthogranuloma in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2014;11(6):80–2. (In Russ.)].

34. Kontos G., Borooah S., Khan A., Fleck B.W., Coupland S.E. The epidemiology, clinical characteristics, histopathology and management of juvenile- and adult-onset corneoscleral limbus xanthogranuloma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(3):413–20. doi: 10.1007/s00417-015-3261-2.
35. Яровой А.А., Голубева О.В., Клеянкина С.С., Янченко Т.В. Ювенильная ксантогранулема органа зрения. *Вестник офтальмологии* 2018;134(1):89–96. doi: 10.17116/офтальма2018134189-96. [Yarovoy A.A., Golubeva O.V., Kleyankina S.S., Yanchenko T.V. Juvenile xanthogranuloma of the eye. *Vestnik oftal'mologii = Bulletin of Ophthalmology*. 2018;134(1):89–96. (In Russ.)].
36. Mencia-Gutiérrez E., Gutiérrez-Diaz E., Madero-García S. Juvenile Xanthogranuloma of the Orbit in an Adult. *Ophthalmologica*. 2000;214(6):437–40. doi: 10.1159/000027540.
37. Chidambaram B., Santosh V. Giant orbital and intracranial xanthogranuloma – a short report. *Neurol India*. 2001;49(2):208–10. PMID: 11447452.
38. Daien V., Malrieu eliaou C., Rodiere M., Rivier F., Dufier J.L., Villain M. Juvenile xanthogranuloma with bilateral optic neuritis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1331–2. doi: 10.1136/bjo.2009.171421.
39. Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020;15(2):19–28. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28. [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2020;15(2):19–28. (In Russ.)].
40. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):35–41. [Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(4):35–42. (In Russ.)].
41. Totadri S., Bansal D., Trehan A., Srinivasan R., Varma N., Kakkar N., Saxena A.K., Bhatia P. The 5-Year EFS of Multisystem LCH With Risk-Organ Involvement Is Suboptimal: A Single-center Experience From India. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(1):e1–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000414.
42. Малахова А.А., Михайлова С.Н., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(4):20–30. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-20-30. [Malakhova A.A., Mikhailova S.N., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):20–30. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022. Принята в печать: 06.12.2022.

Article was received by the editorial staff: 16.05.2022. Accepted for publication: 06.12.2022.