

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

*На правах рукописи*

**Егорян Лидия Борисовна**

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ  
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

3.1.5. Офтальмология

3.1.28. Гематология и переливание крови

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Мошетова Лариса Константиновна

доктор медицинских наук

Виноградова Ольга Юрьевна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1. Определение и классификация хронических миелопролиферативных новообразований .....	16
1.2. История открытия хронических миелопролиферативных новообразований .....	17
1.3. Распространенность, патогенез и диагностика хронических миелопролиферативных новообразований.....	20
1.4. Осложнения и факторы риска у пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями .....	32
1.5. Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований .....	41
1.6. Побочные офтальмологические эффекты лечения ХМПН .....	48
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1. Характеристика пациентов .....	53
2.1.1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов .....	53
2.1.2. Характеристика пациентов с МФ.....	55
2.1.3. Характеристика пациентов с ХМЛ .....	63
2.1.4. Характеристика пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей, без ранее установленного диагноза ХМПН .....	65
2.1.5. Характеристика группы контроля.....	65
2.2. Методы исследования пациентов.....	65
2.2.1. Сбор данных анамнеза и клинико-диагностических заключений.....	65
2.2.2. Стандартные офтальмологические методы обследования.....	66
2.2.3. Специальные офтальмологические методы обследования .....	66
2.2.4. Генетические методы исследования .....	69
2.3. Статистическая обработка полученных результатов .....	70
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	72

3.1. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов с ПМФ, Пост-ЭТ МФ, Пост-ИП МФ в дебюте заболевания, при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом.....	72
3.1.1. Клинико–морфофункциональные офтальмологические показатели пациентов в дебюте ПМФ, на фоне терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом.....	72
3.1.2. Результаты анализа гемодинамических показателей макулярной области у пациентов в дебюте ПМФ, при терапии гидроксикарбамидом, руксолитинибом.....	79
3.1.3. Определение связей между офтальмологическими нарушениями и показателями гемограммы, группой риска прогрессии заболевания, степенью фиброза, генетического статуса пациентов с МФ.....	85
3.1.3.1. Выявление связей между офтальмологическими проявлениями и показателями гемограммы пациентов с МФ.....	85
3.1.3.2. Определение связей между офтальмологическими нарушениями и группой риска прогрессии заболевания, степенью фиброза пациентов с ПМФ в дебюте, с МФ при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом.....	91
3.1.3.3. Выявление связей между офтальмологическими нарушениями и генетическим статусом пациентов с ПМФ в дебюте, с МФ при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом.....	93
3.2. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом.....	101
3.2.1. Клинико–морфофункциональные офтальмологические показатели пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом.....	101
3.2.2. Результаты анализа гемодинамических показателей макулярной области у пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом.....	109

3.2.3. Определение связей между офтальмологическими нарушениями и показателями гемограммы пациентов в дебюте ХМЛ, на фоне терапии иматинибом и нилотинибом .....	118
3.3. Результаты поиска мутации JAK2V617F у пациентов с дебютом окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей.....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	128
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) - большая гетерогенная группа опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся злокачественной трансформацией и клональной пролиферацией стволовых клеток костного мозга. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года в группу ХМПН включены восемь нозологических форм [97]. Наиболее часто встречающиеся из них: хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) и классические Ph-негативные ХМПН - истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Среди ХМПН выделяют не только ПМФ, но и аналогичный ему по клиническому течению и патогенезу - вторичный (постполицитемический - в результате прогрессирования истинной полицитемии и посттромбоцитемический - в результате прогрессирования эссенциальной тромбоцитемии) [19, 38].

Ведущую роль в патогенезе ХМПН играет возникновение цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий. При ХМЛ – это образующиеся в результате взаимной транслокации между хромосомами 9 и 22, t(9;22) (q34; q11) Филадельфийская (Ph) хромосома и ген BCR-ABL [14]. У большинства пациентов с классическими Ph-негативными ХМПН появляется мутация JAK2V617F (95–98% - при ИП, от 50 до 60% - при ЭТ и ПМФ). Более редко при ИП выявляется мутация JAK2 в 12 экзоне, а при ПМФ и ЭТ - мутации в генах CALR, MPL, а также при всех ХМПН - различные дополнительные эпигенетические и другие мутации [9].

В последние годы, благодаря изучению патогенеза указанных форм ХМПН на молекулярном уровне, совершенствованию методов диагностики, разработке и появлению целого ряда таргетных препаратов, произошли значительные изменения прогноза заболеваний, наблюдается увеличение общей выживаемости и повышение качества жизни пациентов. Например, ХМЛ

из фатальной, тяжело протекающей опухоли крови превратился в контролируемое, хорошо поддающиеся терапевтическому воздействию заболевание.

Однако современные лекарственные препараты благодаря мультикиназной активности обладают целым рядом токсических проявлений, в том числе развитием ишемических и геморрагических осложнений (ишемической болезни сердца, головного мозга, инфаркта миокарда и других), что активно изучается в настоящее время.

Установлено, что ХМПН сопровождаются многочисленными и разноплановыми клиническими проявлениями, одно из которых - поражение органа зрения. Следует при этом подчеркнуть, что глаз – это единственный орган, где можно непосредственно исследовать и наблюдать поражение нервных волокон и кровеносных сосудов, а глазные симптомы могут быть первоначальными, манифестными проявлениями системной патологии, токсического действия современной таргетной терапии или первым проявлением рецидива заболевания после лечения.

Характер офтальмологических проявлений при ХМПН разнообразен.

Сравнительно редко наблюдается поражение глаза за счёт прямого поражения органа зрения, придаточного аппарата глаза и орбиты путём инфильтрации неопластическими клетками. Так, H.K.L. Yuen и соавторы (2005 г.) описали поражение орбиты и слёзной железы экстрамедуллярными кроветворными опухолями у пациентов с ПМФ [209]. Также опубликованы данные о неопластической инфильтрации тканей орбиты, склеры и хориоидеи у пациента с ПМФ с последующим развитием проптоза, экссудативной отслойки сетчатки и двусторонней закрытоугольной глаукомы [107].

Наиболее часто описываемые глазные проявления при ХМПН представляют собой вторичные изменения органа зрения, связанные с гематологическими аномалиями, такими как тромбоцитоз, эритроцитоз и лейкоцитоз. Эти изменения в составе крови вызывают нарушения микрососудистого кровообращения, связанные с агрегацией и спонтанной

активацией лейкоцитов и тромбоцитов, повышенной вязкостью крови. Такие нарушения микрососудистого кровообращения вызывают обратимые нейроофтальмологические симптомы, которые часто описываются как часть типичных или атипичных транзиторных ишемических атак (ТИА) и мигреноподобных ишемических атак (МИА). Они включают нечеткость зрения, преходящую монокулярную слепоту, гемианопсию, мерцающие скотомы [32].

Более серьёзными, угрожающими зрению проявлениями гипервязкости являются микроаневризмы сосудов сетчатки, ишемические ватообразные очаги, преретинальные, интратретинальные, субретинальные кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, расширение, извитость вен сетчатки, окклюзии вен, артерий сетчатки и диска зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, неоваскуляризация [106].

Данные о частоте офтальмологических проявлений у пациентов с ХМПН, их зависимость от показателей крови в отечественной и зарубежной литературе немногочисленны, зависимость офтальмологических проявлений от цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров не установлена.

Динамика офтальмологических показателей на фоне использования лекарственных препаратов описана лишь в единичных работах. Например, H.S. Yang и соавторы (2013 г.) обследуя пациентов с ИП, показали с помощью флюоресцентной ангиографии, что время наполнения сосудов хориоидеи и время прохождения красителя по сосудам сетчатки было значительно ускорено у пациентов после лечения гидроксикарбамидом и/или флеботомии по сравнению с контрольной группой [206].

Работ по изучению изменений органа зрения при ХМПН на фоне таргетной терапии нет. С учетом широкого применения таргетной терапии, увеличения числа новых препаратов, необходимо исследовать при указанных нозологиях кровоснабжение в сосудах сетчатки, диска зрительного нерва, хориоидеи с помощью неинвазивных методов исследования и визуализации и проследить динамику этих параметров. Результаты таких исследований могут

иметь значение для построения прогноза проводимой терапии, своевременного изменения тактики ведения пациента при необходимости.

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

В мировой литературе описаны различные офтальмологические проявления при ХМПН. Однако данные представлены в небольшом количестве работ на ограниченных когортах пациентов. В основном они касаются описаний клинических случаев конкретных больных или рассматривают применение одного или нескольких методов диагностики у групп пациентов.

Сведения об изменении системы глаза в зависимости от применяемого лечения представлены крайне скудно и не включают таргетную терапию. В некоторых работах сообщается об улучшении или полном разрешении офтальмологических изменений после начала цитостатической терапии пациентов и стабилизации гематологических показателей [43, 81, 196]. Также некоторые авторы отмечали зависимость поражений глазного дна от тяжести анемии, уровня тромбоцитемии, лейкоцитоза, вязкости крови, гематокрита [46, 145, 146, 207]. Однако на сегодняшний день в современных литературных источниках отсутствуют данные о показателях гемоперфузии и сосудистой плотности макулярной области сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с ХМПН в дебюте заболевания и на фоне лечения по данным оптической когерентной томографии – ангиографии (ОКТА). Не проводился сравнительный анализ офтальмологических показателей у пациентов с ХМПН, получающих различную терапию, их зависимость от цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров. Перспективы дальнейших исследований с применением современных инструментальных и генетических методов обследования пациентов могут расширить представление о течении ХМПН, а также позволят разработать адаптированную офтальмологическую схему диагностики и ведения данной группы пациентов.

**Цель исследования:**

Изучить офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований (миелофиброза и хронического миелолейкоза в дебюте заболевания и в процессе терапии) для создания алгоритма офтальмологического обследования больных данными нозологическими формами.

**Задачи исследования:**

1. Установить частоту и клинико-морфофункциональные особенности офтальмологических проявлений у пациентов с дебютом хронических миелопролиферативных новообразований: первичного миелофиброза и хронического миелолейкоза.

2. Определить частоту и клинико-морфофункциональные особенности офтальмологических проявлений у пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями, получавших лечение руксолитинибом и гидроксикарбамидом при миелофиброзе, иматинибом и нилотинибом при хроническом миелолейкозе.

3. Выявить возможную связь между глазными проявлениями и клинико-гематологическими, морфологическими, генетическими параметрами пациентов с миелофиброзом и хроническим миелолейкозом.

4. Выявить возможное наличие мутации JAK2V617F у больных с дебютом окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей без установленного диагноза хроническое миелопролиферативное новообразование.

5. Разработать алгоритм офтальмологического обследования больных с хроническими миелопролиферативными новообразованиями.

**Научная новизна диссертационной работы**

Впервые продемонстрированы частота и разнообразие офтальмологических проявлений у больных ХМПН на значительной когорте как в дебюте заболеваний, так и в процессе лечения.

Впервые показано влияние современной таргетной терапии на состояние органа зрения у пациентов с МФ и ХМЛ.

Доказана зависимость частоты и выраженности глазных проявлений от клинико-гематологических параметров при МФ и ХМЛ.

Впервые исследовалась ассоциация степени тяжести глазных проявлений с наличием мутаций JAK2V617F, CALR, MPL, мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга – недрайверных мутаций (НДМ) у пациентов с ХМПН. Впервые показано негативное влияние мутации JAK2V617F на состояние глаза.

Впервые описана частота выявляемости Ph- ХМПН среди офтальмологических пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки.

Разработана схема диагностики и алгоритм ведения пациентов с офтальмологическими проявлениями ХМПН в зависимости от формы ХМПН, получаемой терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате теоретического анализа исследуемой темы были получены данные об офтальмологических проявлениях ПМФ и ХМЛ в дебюте заболевания, а также в процессе лечения МФ цитостатическим препаратом гидроксикарбамид, таргетной терапией руксолитинибом, ХМЛ - таргетной терапией иматинибом и нилотинибом, проведён сравнительный анализ.

Доказанная зависимость частоты и выраженности глазных проявлений с клинико-гематологическими параметрами при МФ и ХМЛ, вносят значительный вклад в расширение представлений о возможностях и эффективности персонализированного подхода к ведению пациентов с указанной патологией.

Разработана научная идея выявления генетических маркеров, потенциально имеющих негативное значение для состояния органа зрения при МФ и ХМЛ. Обоснована возможность и перспективность ее использования для определения прогноза данных заболеваний.

Для клинической практики предложена схема диагностики и ведения пациентов в дебюте ХМПН с тромботического события в виде окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей, основанная на определении уровня мутантного аллеля JAK2V617F в периферической крови. Также предложена схема офтальмологического контроля и мониторинга состояния пациентов с ХМПН на фоне терапии с помощью офтальмологических параметров (плотности гемоперфузии и сосудистой плотности поверхностного и глубокого капиллярных сплетений сетчатки, слоя хориокапилляров и глубокого слоя хориоидеи, светочувствительности сетчатки в макулярной области).

### **Методология и методы исследования**

Научная методология диссертационного исследования основывается на системном подходе к изучаемой проблеме. В работе использованы общенаучные, клинические и статистические методы исследования (наблюдение, измерение, тестирование гипотез). Пациенты обследованы с помощью стандартных и специальных клинико-морфофункциональных методов офтальмологического исследования (оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ ангиографии (ОКТА), фундус-микропериметрии, фоторегистрации глазного дна). Применены лабораторные методы исследования, в том числе методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирования по Сенгеру, метод высокопроизводительного секвенирования (NGS).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Офтальмологическими проявлениями хронических миелопролиферативных новообразований (первичного и вторичного миелофиброза, хронического миелоидного лейкоза) являются: ангиопатия сетчатки, ангиоретинопатия, снижение светочувствительности в макулярной зоне сетчатки, ремоделирование

- фовеолярной аваскулярной зоны, снижение показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва.
2. У пациентов с миелофиброзом и хроническим миелоидным лейкозом частота офтальмологических проявлений достоверно связана с количеством лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и уровнем гемоглобина, а у больных с миелофиброзом также с высокой степенью риска по DIPSS, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации JAK2V617F.
  3. Таргетная терапия миелофиброза руксолитинибом и хронического миелоидного лейкоза нилотинибом позволяет минимизировать офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований в виде разрешения ангиоретинопатии, уменьшения периметра фовеолярной аваскулярной зоны, увеличения показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, репрезентативностью выборки, применением современных высокоинформативных методов офтальмологического обследования (оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ-ангиография, фоторегистрация глазного дна, фундус-микропериметрия), адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1 от 18.01.2021). Тема диссертации утверждена Советом хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1 от 18.01.2022).

Апробация диссертации состоялась 26 августа 2024 года на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10).

Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертационной работы доложены на: VII Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых "Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых" (04.02.2022, Москва); XIII конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (01.06.2022, Москва); VIII Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых «Наука, практика, технологии в офтальмологии: форум молодых ученых» (03.02.2023, Москва); Научно-практической конференции «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения» (22.04.2023, Москва); Московском онкологическом форуме (15-17.06.2023, Москва); XVII Научно-практической конференции с международным участием «Современная гематология. Проблемы и решения» (09-11.11.2023, Москва); Научно-практической конференции «Офтальмология раннего и серебряного возраста» (23.11.2023, Москва); III Научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (01-03.02.2024, Москва); IX Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых «Наука, практика, технологии в офтальмологии: форум молодых ученых» (09.02.2024, Москва); Объединенном VII конгрессе гематологов России, IV конгрессе трансфузиологов России (11-13.04.2024, Москва); II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (21-24.05.2024, Москва).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ (акт внедрения в клиническую практику от 26 июля 2024 г.). Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы

основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей–офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 20 мая 2024 г.).

### **Научные публикации по теме диссертации**

Опубликовано 8 научных работ (из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 3 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS и 3 тезиса).

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов научной работы, в определении задач, составлении плана исследования, обосновании актуальности темы исследования и степени разработанности проблемы, формулировании целей и задач, определении методологического подхода и методов решения задач. Автор проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники.

Диссертант лично проводил все стандартное и специальное офтальмологическое обследование пациентов, включенных в исследование. В процессе работы автором были проведены сбор и анализ данных историй болезни, анализ полученных данных, их статистическая обработка, интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы для публикации по теме диссертационной работы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований» соответствует паспорту специальности 3.1.5. Офтальмология и направлению исследования п. 5 – «Совершенствование методов диспансеризации и динамического наблюдения пациентов с хроническими и прогрессирующими видами патологии глаза» и паспорту специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, а именно: п. № 6 – «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови, совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 212 источников: 16 отечественных и 196 зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 31 рисунка.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение и классификация хронических миелопролиферативных новообразований

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) относятся к группе гематологических клональных злокачественных заболеваний, характеризующихся трансформацией на уровне стволовой кроветворной клетки, пролиферацией одной или более клеточной линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранения терминальной дифференцировки и сопровождающихся изменением показателей периферической крови.

Первоначальная диагностическая оценка ХМПН зависит от тесной корреляции между клиническими признаками, результатами морфологической оценки трепанобиоптата костного мозга, данных цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Большинство пациентов с ХМПН диагностируют в хронической фазе (ХФ), которая может прогрессировать в бластный криз, что связано с накоплением вторичных цитогенетических и/или молекулярных aberrаций [9].

В соответствии с 5-ым изданием классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ от 2022 г. в группу ХМПН включены восемь нозологий: ХМЛ, ИП, ЭТ, ПМФ, хронический эозинофильный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и неклассифицируемые миелопролиферативные новообразования. Также необходимо отметить, что ЭТ и ИП могут прогрессировать во вторичный посттромбоцитемический (Пост-ЭТ) и постполицитемический (Пост-ИП) миелофиброз (МФ) [97].

Диагностическим критерием диагноза ХМЛ является выявление филадельфийской (Ph) хромосомы, возникающей в результате взаимной транслокации между хромосомами 9 и 22, и гена BCR-ABL [9]. Остальные заболевания объединяют в группу Ph-негативных ХМПН, то есть не

ассоциированных с филадельфийской хромосомой. ЭТ, ИП и ПМФ относят к классическим Ph-негативным ХМПН [14].

## **1.2. История открытия хронических миелопролиферативных новообразований**

Рассвет гематологии пришелся на середину 17 века. Усовершенствование светового микроскопа в 1600-х годах позволило голландскому биологу Яну Сваммердаму визуализировать красные кровяные тельца (эритроциты) - клетки крови лягушки в 1658 году [45]. Независимо от него Антони ван Левенгук также визуализировал эритроциты и оценил их размер как «в 25 000 раз меньше, чем мелкая песчинка» [79]. Белые кровяные тельца (лейкоциты) были впервые описаны в 1749 г. Жозефом Лъето [151]. Тромбоциты были впоследствии идентифицированы Альфредом Франсуа Донном в 1842 году [57].

Изменения, характерные для ХМПН, впервые были подробно описаны английским патологом Джоном Хьюзом Беннеттом в отчете о случаях 1845 г. [30]. В 1858 г. Рудольф Вирхов в описании своей клеточной теории строения крови и организма вводит понятие лейкозов как заболеваний системы крови – термин «leukemia», который означает «много белых кровяных телец». Р. Вирховым также описаны результаты гистологического исследования тканей и органов больного с заболеванием, которое было названо «селезеночной» формой лейкемии, – наиболее вероятно, ХМЛ в современном представлении [197]. Также в 1879 г. Густав Хойк, немецкий хирург, описал двух молодых пациентов с массивной спленомегалией, лейкоэритробластозом и фиброзом костного мозга, последнее отличало их от случая, представленного Вирховым [86]. Первое представление клинической картины, которую сегодня отнесли бы к ИП, было сделано в 1882 г., когда французский врач Луи Анри Вакез описал 40-летнего мужчину с гиперемией и выраженным эритроцитозом. При патологоанатомическом исследовании сердечных аномалий не обнаружено, но отмечена гепатоспленомегалия. Вакез пришел к выводу, что это заболевание было вызвано кроветворной гиперактивностью [195]. Позднее в

1903 г. Уильям Ослер описал четыре случая хронического цианоза с полицитемией и увеличенной селезенкой [132]. Ситуация, соответствующая современному представлению о ЭТ, была описана двумя австрийскими патологоанатомами Эмилем Эпштейном и Альфредом Геделем. Они описали пациента с экстремальным тромбоцитозом («более чем в три раза выше нормы»), связанного с мегакариоцитарной гиперплазией. У данного пациента было рецидивирующее кожно-слизистое кровотечение [61].

Одна из важнейших фигур, ответственных за разработку концепции о том, что ХМПН представляют собой взаимосвязанную группу расстройств, является Уильям Дамешек. Изучая морфологию и гистологическую картину крови и кроветворных органов, в 1951 году он выдвинул гипотезу о том, что описанные ранее клинические ситуации можно объединить в отдельную группу заболеваний - «миелопролиферативные расстройства». Обнаружив сходство клинического фенотипа, он считал эти болезни клинически и патогенетически связанными, предположил, что в основе лежит генерализованная пролиферация клеток костного мозга, вызванная неизвестными стимулами [50]. В 1960 г. П. Ноуэлл и Д. Хангерфорд при изучении клеток крови больных с ХМЛ впервые обнаружили укороченную 22-ю хромосому, которая впоследствии была названа по месту открытия (в городе Филадельфия) филадельфийской [129]. Следующий шаг в понимании патогенеза ХМЛ связан с работами Джанет Д. Роули. В 1973 г. было обнаружено, что в результате реципрокной транслокации и взаимного обмена участков хромосом 9 и 22 одновременно с укорочением одной из хромосом 22-й пары имеется удлинение одной из хромосом 9-й пары [160].

Важный шаг в понимании основной причины развития ХМПН был сделан Филиппом Фиалковым, изучавшим полиморфизмы в X-сцепленном локусе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы для подтверждения клональной природы ИП [18], ЭТ [65] и ПМФ [91]. Хотя многие гематологи обсуждали, являются ли эти миелопролиферативные расстройства злокачественными, основополагающие исследования Фиалкова указали, что эти расстройства имеют клональное

происхождение и включают все типы миелоидных клеток. Данные исследования впервые указали на злокачественность новообразований, возникающих на уровне гемопоэтических стволовых клеток. Хотя патобиологическое понимание ХМПН развивалось, знания не применялись в терапевтической практике. Луи Вассерман, американский гематолог из больницы Маунт-Синай, сформировал группу по изучению истинной полицитемии в 1967 г. Их исследование установило эффективность гидроксимочевины в снижении тромбоцитоза [70], лейкозогенность хлорамбуцила и внутривенного введения P-32 [203], также они описали опасность высокодозной антитромбоцитарной терапии [71]. С конца 1970-х гг., несмотря на высокую летальность, был получен первый опыт успешных аллогенных трансплантаций костного мозга при ХМЛ [164]. В 1983 г. был впервые выделен аномальный белок BCR-ABL как продукт генетической транслокации, который является основным патогенетическим агентом при ХМЛ. Данное открытие позволило сделать диагностику ХМЛ обоснованной и общедоступной [85]. В 1980-х гг. впервые начала использоваться иммунотерапия в виде интерферона, которая позволила получить цитогенетические ответы и восстановить нормальный гемопоэз у небольшой части больных [179]. В 2001 г. были опубликованы первые результаты клинических исследований таргетного препарата иматиниб после ряда экспериментальных данных, опубликованных Н. Лидоном и Б. Друкером. Появление иматиниба совершило переворот в лечении ХМЛ, превратил данное заболевание из фатальной, тяжелой формы опухоли крови в хроническую, хорошо поддающуюся терапевтическому воздействию и открыло новую эру таргетной терапии опухолей [58]. Следующий шаг в области изучения ХМПН произошел в 2005 г., когда четыре независимые лаборатории идентифицировали мутацию JAK2V617F, которой обладают практически все пациенты с ИП (у 95–98% пациентов), и около 50-60% пациентов с ЭТ и ПМФ [100]. Впоследствии были обнаружены драйверные мутации в рецепторе тромбопоэтина (MPL) и шаперонном белке кальретикулине (CALR), которые

были зарегистрированы у пациентов с ЭТ и ПМФ [17, 105, 184]. В настоящее время понимание патогенеза развития ХМПН значительно расширилось, появилось множество таргетных препаратов. Однако перечисленные открытия по-прежнему имеют основополагающее значение для современного понимания патогенеза и лечения ХМПН.

### **1.3. Распространенность, патогенез и диагностика хронических миелопролиферативных новообразований**

Сведения о заболеваемости ХМПН в России немногочисленны. На данный момент опубликованы данные ретроспективных популяционных анализов. Так, в Санкт-Петербурге в 2004–2013 гг. первичная заболеваемость ЭТ составляла в среднем 1 случай (диапазон 0,6–2,1 случая) на 100 тыс. населения в год, ИП — 0,83 (диапазон — 0,5–1,15), ПМФ — 1,01 (диапазон — 0,65–1,35) [86]. Также по данным популяционного исследования 2009-2012 гг. в 6 регионах России нестандартизируемая (ненормированная, исходная) заболеваемость ХМЛ составила 0,58 на 100 тыс. населения в год [8]. По данным другого популяционного исследования за период наблюдения с 2012 г. по 2023 г. в Москве был отмечен ежегодный рост заболеваемости (с 0,74 до 1,13 на 100 тыс. населения в год (диапазон 0,66–1,13)) и распространенности ХМЛ (11,4 на 100 тыс. населения в год, что почти вдвое больше по сравнению с 2012 г.) [2].

Большинство опубликованных данных, оценивающих распространенность ХМПН, были получены с помощью анализа, основанного на реестрах больных. Крупнейший реестр онкологических заболеваний в Соединенных Штатах Америки (США) - программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology, and End Results - SEER), демонстрирует, что в США в 2001 году заболеваемость ХМПН составила 1,6 случая на 100 000 населения в год. При отдельной оценке заболеваний: ХМЛ был наиболее распространен – 1-2 случая на 100 000 населения в год, распространенность ИП составила - 0,8 случая на 100 000

населения в год, при этом ЭТ и миелосклероз с миелоидной метаплазией (с 2008 года ПМФ) имели первоначальные оценки заболеваемости в 0,5 и 0,3 случая на 100 000 населения в год соответственно [157]. По дальнейшим оценкам SEER, общая заболеваемость ХМПН в совокупности несколько возросла с 2001 года, причем самые последние данные за 2016 год демонстрируют заболеваемость в 2,7 случая на 100 000 населения в год. Это увеличение, по-видимому, в значительной степени обусловлено увеличением регистрируемой заболеваемости ЭТ, показатель которой по состоянию на 2016 год составлял 1,1 случая на 100 000 населения в год. Заболеваемость ИП и ПМФ по состоянию на 2016 год осталась неизменной по сравнению с первоначальными оценками [168]. Причина относительного увеличения заболеваемости ЭТ, согласно SEER, с 2001 по 2016 год осталась неясна, но была подтверждена другими анализами с использованием данных норвежских и австралийских регистров, которые также сообщают в целом о сходных показателях заболеваемости [22, 155].

### **Патогенез хронических миелопролиферативных новообразований**

Патогенез ХМПН включает много факторов и до конца не изучен. Однако, за последние несколько десятилетий был достигнут значительный прогресс в понимании биологических основ развития ХМПН. Признано, что все ХМПН возникают на уровне плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток [172].

Патогенез развития ХМЛ связан с образованием химерного гена *BCR-ABL* вследствие взаимной транслокации между хромосомами 9 и 22,  $t(9;22)(q34; q11)$ . В результате продуцируется патологический белок, который имеет в 1000 раз более высокую тирозинкиназную активность, чем его предшественник. Выделяют свыше 16 вариантов белка *BCR-ABL* с различной молекулярной массой - p210, p190, p230 килодальтон (кДа). Наиболее часто (у 95 % больных) встречаются варианты b3a2 или b2a2 с молекулярной массой 210 кДа. Роль гена *BCR-ABL* не ограничивается активацией размножения патологических клеток в патогенезе ХМЛ. Повышенная тирозинкиназная

активность дает преимущества лейкемическим клеткам в росте в независимости от влияния сигналов организма, приводит к блокированию апоптоза и изменению сигнальных путей. В процессе течения ХМЛ происходит клональная эволюция, которая приводит к развитию бластного криза и в дальнейшем к гибели больных [13, 54, 75, 93, 133].

При Ph-негативных классических ХМПН выявляют соматические драйверные мутации JAK2 (V617F, экзон 12/13), а так же при ЭТ и ПМФ - мутации кальретикулина (CALR: 19p13.2) и мутации в гене рецептора тромбопоэтина (MPL, 1p34). Приблизительно 10% пациентов с ЭТ и ПМФ не несут ни одной из этих драйверных мутаций и имеют трижды негативный статус. Такие случаи ХМПН имеют наиболее неблагоприятный прогноз [130]. Также пациенты имеют дополнительные мутации, которые охватывают широкий спектр генов, ассоциированных с опухолью, создавая индивидуальные генетические вариации. Эти неуправляемые мутации обычно включают эпигенетические регуляторные гены (например, TET2, DNMT3A), гены-регуляторы хроматина (например, ASXL1, EZH2) и гены механизма сплайсинга (например, SF3B1) [181]. Таким образом, были выявлены генетические подгруппы ХМПН, которые в настоящее время подлежат изучению для персонализированного прогнозирования факторов риска и соответственно исходов лечения [76].

Одним из ведущих механизмов развития ХМПН является активация JAK-STAT сигнального пути, которая обусловлена наличием точечной мутации в гене Janus-киназы рецепторов цитокинов JAK2 в 617-м положении, что приводит к замене фенилаланина на валин – JAK2V617F или более редко в экзоне 12 JAK2, встречается при истинной полицитемии. На клеточном уровне Janus-киназы локализуются в цитозоле и расположены рядом с клеточной мембраной и эндосомами вблизи цитокиновых рецепторов. Таким образом, белки семейства Janus-киназ участвуют в регуляции многих процессов в клетке. Посредством JAK-STAT сигнального пути происходит передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации миелоидного ростка. Данная

мутация приводит к независимой активации Janus-киназы, в том числе к фосфорилированию вторичных мессенджеров при отсутствии их стимуляции [27, 143, 167].

Стоит отметить, что мутация JAK2V617F обнаруживается в полипотентных стволовых клетках, которые являются общими предшественниками миело- и лимфопоэза. Однако для активации пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути необходима совместная экспрессия с рецепторами цитокинов I типа, а именно эритропоэтина, тромбопоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Таким образом, при наличии мутации JAK2V617F происходит изолированная гиперплазия миелоидного ростка гемопоэза при отсутствии изменений в лимфопоэзе, несмотря на наличие в лимфоидных клетках такой же мутации гена JAK2 [110]. По данным литературы у мышиных моделей даже одна клетка, несущая мутацию JAK2V617F, может инициировать развитие ХМПН [112].

Посредством количественного ПЦР в реальном времени была изучена аллельная нагрузка JAK2V617F в группе больных ХМПН. Было обнаружено, что наименьшая нагрузка JAK2V617F наблюдалась у больных ЭТ ( $26 \pm 15\%$ ), в других группах она составляла: ИП ( $48 \pm 26\%$ ), ПМФ ( $72 \pm 24\%$ ). Таким образом, сформирована теория «мутационной нагрузки» развития ХМПН: различная степень аллельной нагрузки JAK2V617F, а также различная степень активации JAK-STAT сигнального пути обуславливает различный фенотип нозологического варианта ХМПН: ИП, ПМФ или ЭТ [194].

Ведущая роль активизации JAK-STAT пути в патогенезе ХМПН была подтверждена основополагающим исследованием Рампала и его коллег с использованием профилирования экспрессии генов. Гены-мишени JAK/STAT были активированы независимо от мутационного статуса JAK2 или клинического фенотипа. Даже трижды негативные случаи ХМПН характеризовались активацией этого пути, подтверждая центральную роль гиперактивного пути JAK/STAT. Эта зависимость от усиленной передачи

сигналов JAK/STAT объясняет успех ингибиторов JAK2 в качестве основной терапии у пациентов с ХМПН независимо от статуса драйверной мутации [111].

Почти все пациенты с ИП имеют мутацию JAK2 - приблизительно у 96% наблюдаются соматические активирующие мутации в экзоне 14 (JAK2V617F) и у 3% в экзоне 12 JAK2. У пациентов с ЭТ и ПМФ мутация JAK2V617F обнаруживается в 55% и 65% случаев соответственно. Однако мутации в экзоне 12 JAK2 не встречаются при ЭТ или ПМФ [138, 191].

Кальретикулин (CALR) является многофункциональным шапероном Ca<sup>2+</sup>-связывающего белка, в основном локализованным в эндоплазматическом ретикулуме, и является многоцелевым регуляторным белком. К его функциям относятся поддержание гомеостаза кальция и качества белков, а также он принимает участие в процессе передачи сигнала в JAK-STAT пути. Ген кальретикулина располагается на коротком плече 19-й хромосомы, состоит из 9 экзонов. Описано около 36 мутаций кальретикулина (CALR: 19p13.2), которые приводят к повышенной активации сигнального пути и, как следствие, к усилению пролиферации миелоидного ростка. Мутации CALR встречаются у 25%-35% пациентов с ПМФ и у 15%-24% при ЭТ [59, 104, 182].

В свою очередь, мутации MPL (ген рецептора тромбопоэтина; 1p34) встречаются примерно у 4% пациентов с ЭТ, у 8% пациентов с ПМФ и не встречаются у пациентов с ИП. Примечательно, что мутации MPL группируются в экзоне 10, наиболее частой из которых является MPLW515L/K. [28, 33, 131]. Стоит отметить, что мутации JAK2V617F, MPL, CALR крайне редко встречаются при других миелоидных злокачественных новообразованиях. А трижды негативные случаи ХМПН имеют наиболее неблагоприятный прогноз [130].

У многих пациентов имеются дополнительные соматические мутации, которые охватывают широкий спектр генов, ассоциированных с ХМПН, создавая индивидуальные вариации в их генетическом и клональном ландшафте. Эти соматические неуправляемые мутации обычно включают эпигенетические регуляторные гены (например, TET2, DNMT3A), гены-

регуляторы хроматина (например, ASXL1, EZH2) и гены механизма сплайсинга (например, SF3B1) [112, 130].

Тем не менее, существуют значительные сложности в понимании патогенеза ХМПН, что прежде всего связано с недостаточными знаниями о влиянии микроокружения стволовых клеток. Взаимодействие между гемопоэтическими стволовыми клетками и некроветворными клетками костного мозга при ПМФ приводит к фиброзу костного мозга, повышению микрососудистой плотности и продукции воспалительных цитокинов [210]. В частности, трансформирующий фактор роста-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) является мощным стимулятором роста фибробластов, которые не являются частью злокачественного клона [98]. Однако моноциты, принадлежащие к злокачественному клону, могут приобретать свойства, напоминающие свойства фибробластов, они называются фиброцитами. Эти фиброциты вместе с фибробластами способствуют фиброзу костного мозга при ПМФ [134].

Давно известно, что воспаление играет важную роль в неопластическом развитии, иногда именуемом «онковоспалением» [47]. Имеются биохимические, молекулярные, клинические и эпидемиологические данные, свидетельствующие о связи сверхактивного воспаления и развития ХМПН [23, 24].

Некоторые гены, участвующие в иммунной регуляции и воспалении, активируются, особенно гены, связанные с интерфероном, такие как интерферон-индуцируемый ген IFI27 [173]. Повышение регуляции IFI27 происходит поэтапно, более высокие уровни наблюдаются у пациентов с ПМФ в сравнении с пациентами при ЭТ или ИП, что указывает на роль воспаления в прогрессировании заболевания [174].

Д. Фишер и его коллеги показали, что увеличение продукции цитокинов у пациентов с ПМФ, включая фактор некроза опухоли, частично обуславливает каждый из путей ядерного фактора- $\kappa$ B, MAP-киназы и JAK-STAT. Их наблюдения показали, что интактный путь ядерного фактора- $\kappa$ B необходим для максимальной продукции этих цитокинов при ПМФ [66]. Эпидемиологические

данные также подтверждают связь между воспалением и развитием ХМПН. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Крона, ревматическим полиартритом и гигантоклеточным артериитом, относятся к группе с повышенным риском развития ХМПН [101]. Табакокурение также может ассоциироваться с повышенным риском развития ХМПН [190].

Воспалительные цитокины ответственны за многие клинические признаки ПМФ. Так, TGF- $\beta$  участвует в ангиогенезе, росте опухоли и фиброзе коллагена при некоторых видах опухолей. При ПМФ TGF- $\beta$  продуцируется в большем количестве, чем другие фиброгенные цитокины, такие как фактор роста тромбоцитов и рост фибробластов [199]. Также в развитии миелофиброза участвуют ростовой фактор вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [183]. Сверхэкспрессия цитокинов также считается связанной с мобилизацией клеток CD34<sup>+</sup> в периферическую кровь у пациентов с ПМФ [44]. Кроме того, спленомегалия и конституциональные симптомы коррелируют с гепатоцитарным фактором роста и интерлейкин ИЛ-6 соответственно. Также, было показано, что ИЛ-8, ИЛ-2R, ИЛ-12 и ИЛ-15 имеют независимое прогностическое значение у пациентов с МФ [180].

### **Диагностика хронических миелопролиферативных новообразований**

Диагностика ХМПН в настоящее время проводится в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года и основана на комплексной оценке клинических, морфологических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей. Для постановки диагноза необходимо осуществление сбора жалоб, анамнеза пациента, физикальный осмотр, а также, согласно критериям, требуется проведение лабораторных исследований периферической крови, молекулярного тестирования и патоморфологического исследования трепанобиоптата костного мозга [19].

ХМЛ может быть диагностирован в 3 различных фазах, отражающих степень прогрессирования заболевания: хроническая фаза (ХФ), фаза акселерации (ФА), фаза бластной трансформации (бластный криз (БК)). Однако проект критериев ВОЗ 2022 г. подразумевает отмену ФА, оставив ХФ и фазу БК [97]. ХМЛ чаще всего диагностируется в хронической фазе. В отсутствии необходимой терапии хроническая фаза, в конечном итоге, трансформируется в фазу акселерации или бластного криза за период в среднем от 3 до 5 лет [165].

В критерии диагностики ХМЛ входят наличие стойкого необъяснимого лейкоцитоза (или иногда тромбоцитоза), миелоцитарного сдвига в периферической крови и костном мозге, выявление Филадельфийской (Ph) хромосомы, посредством проведения стандартного цитогенетического исследования или методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), а также гена BCR-ABL методом ПЦР.

ПЦР-тестирование может быть либо качественным, предоставляющим информацию о присутствии транскрипта BCR-ABL, либо количественным, оценивающим количество транскриптов BCR-ABL. Качественная ПЦР используется для диагностики ХМЛ; количественная ПЦР идеально подходит для мониторинга течения болезни [90, 94, 166].

Ph-хромосома обычно присутствует в 100% метафаз, часто как единственная аномалия. В 10-15 % случаев выявляют дополнительные хромосомные изменения, включающие трисомию 8, изохромосому 17, дополнительную потерю материала из 22q, двойная Ph-хромосома или другие.

Крайне важно определение конкретного типа генетической перестройки, что в последствии имеет ведущую роль в оценке ответа на терапию. Примерно у 2-5% пациентов имеются варианты e13a3 или e14a3 (не e13a2 или e14a2) транскриптов p210 BCR-ABL1 или p230, которые могут давать ложноотрицательный результат ПЦР. Таким образом, при отсутствии типичного транскрипта показано определение редких транскриптов p190 или p230 [201].

Современные диагностические алгоритмы Ph-негативных ХМПН предусматривают наличие подробной информации о мутационном статусе пациента. В 2016 г. ВОЗ были включены в большие диагностические критерии миелофиброза мутации CALR и MPL, помимо наиболее распространенной мутации JAK2.

Алгоритм генетической диагностики начинается со скрининга мутации JAK2V617F в периферической крови. Лабораторное определение JAK2V617F является высокочувствительным (чувствительность 97%) и практически на 100% специфичным для того, чтобы поставить диагноз ХМПН. При отрицательном анализе (в некоторых лабораториях параллельно) проводится дополнительное обследование на наличие мутаций CALR или MPL. Обнаружение мутаций JAK2V617F, CALR или MPL подтверждает наличие ХМПН, но их отсутствие не исключает данного диагноза. Так, до 10% пациентов с ЭТ могут быть трижды негативными (т.е. результат молекулярно-генетического исследования отрицательный по всем трем указанным мутациям). Во всех случаях диагностики ХМПН проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие гена BCR-ABL для исключения ХМЛ. Помимо молекулярного исследования проводится стандартное цитогенетическое исследование, при необходимости исследование методом FISH [89, 125, 139, 144].

В случае отсутствия всех трех наиболее распространенных таргетных мутаций у пациентов с подозрением на ПМФ (тройной негативный статус - TNS), необходимо осуществить поиск одной из альтернативных часто встречающихся мутаций, подтверждающих клональность: EZH2, ASXL1, TET2, SRSF2, SF3B1, IDH1/2 и другие. Данные мутации являются специфичными не только для ПМФ и других ХМПН, они могут встречаться и при других миелоидных опухолях - остром миелоидном лейкозе, миелодиспластическом синдроме и других нозологиях. Мутации в генах ASXL1 или SRSF2 имеют доказанное неблагоприятное прогностическое

значение, поэтому включены в прогностические шкалы для ПМФ MIPSS70, MIPSS 70+v2, GIPSS [5, 192, 193].

Согласно диагностическим алгоритмам, диагноз ИП устанавливается при наличии трех больших критериев или первых двух больших и малого критериев. К большим критериям относятся такие показатели, как уровень гемоглобина больше 165 г/л у мужчин и 160 г/л у женщин, или гематокрит больше 49 % у мужчин и больше 48 % у женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов более 25 % от расчетных значений; гиперклеточность (с учетом возраста) с трехлинейной (эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков) гиперплазией костного мозга и атипией мегакариоцитов в трепанобиоптате костного мозга; наличие мутации JAK2V617F или мутаций в экзоне 12 гена JAK2. К малым критериям относится показатель уровня эритропоэтина, который меньше нормальных референсных значений [9, 26].

Диагноз ЭТ верифицируется при наличии четырех больших критериев или первых трех больших и малого критериев. К большим критериям относятся такие показатели, как постоянный тромбоцитоз более  $450 \times 10^9/\text{л}$ ; в трепанобиоптате костного мозга выявлена пролиферация мегакариоцитов с повышенным числом зрелых мегакариоцитов большого размера; несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ИП, ПМФ, ХМЛ или других ХМПН; наличие мутации JAK2V617F, CALR или MPL. К малым критериям относится наличие клональных маркеров (например, цитогенетических aberrаций) или отсутствие признаков реактивного тромбоцитоза [9, 26].

Согласно классификации ВОЗ 2016 г. выделяют префиброзную/раннюю стадию и фиброзную стадию ПМФ. Дифференциальная диагностика проводится на основании клинических данных, лабораторных характеристик, гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга. Таким образом для верификации диагноза ПМФ (префиброзной или развернутой стадии) требуется наличие трех больших критериев и одного малого критерия [19].

К большим критериям префиброзной стадии ПМФ относятся такие показатели, как пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии без ретикулинового фиброза больше I степени (МФ-1), сопровождающаяся гиперклеточностью костного мозга, не соответствующей возрасту, (часто) сниженным эритропозом и гранулоцитарной пролиферацией); для развернутой стадии ПМФ - пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом II либо III степени (МФ-2 или МФ-3); остальные большие критерии едины - несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, ЭТ или других ХМПН; наличие мутаций в генах JAK2, CALR или MPL; при отсутствии данных мутаций наличие других клональных маркеров (ASXL1, EZH2, TET2, SRSF2, SF3B1, IDH1/2) или отсутствие ретикулинового фиброза легкой степени (МФ-1) реактивной природы (инфекции, состояния хронического воспаления, волосатоклеточный лейкоз или другие лимфопролиферативные новообразования, аутоиммунные заболевания, хронические интоксикации или метастазы опухолей [9, 26].

К малым критериям относятся такие показатели, как уровень лейкоцитоза  $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ ; анемия, не связанная с сопутствующими заболеваниями; повышение уровня ЛДГ больше нормы; пальпируемая селезенка [9, 26]. Стоит обратить внимание, что, согласно данным критериям, патоморфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга является необходимым, без данного исследования ни один из вариантов ХМПН не может быть верифицирован [19].

Исключением являются пациенты со стойким эритроцитозом, а также уровнем гемоглобина более 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин, при снижении уровня эритропоэтина и наличии мутации в гене JAK2. Таким пациентам, согласно критериям, может быть установлен диагноз ИП. Однако, около 20 % случаев ИП может сопровождаться начальной степенью фиброза, который возможно обнаружить исключительно по результатам гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга. Выявление начальной степени

фиброза у пациентов с ИП указывает на более быстрое прогрессирование ХМПН в постполицитемический миелофиброз [26].

Международная рабочая группа по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований (IWG-MRT) рекомендовала критерии миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии. Миелофибротическая трансформация является признанным осложнением ИП и ЭТ [122]. Конкретные диагностические критерии как для миелофиброза после ИП, так и после ЭТ были рассмотрены и определены во время третьего международного совещания Международной рабочей группы по исследованию и лечению миелофиброза в 2007 году [186].

Из списка возможных критериев комиссия выбрала два обязательных критерия для постановки диагноза пост-полицитемический или пост-тромбоцитемический миелофиброз. Первый обязательный критерий - верифицированный диагноз ранее существовавших ИП или ЭТ, как имеющий решающее значение для диагностики трансформации в миелофиброз. Вторым критерием, тщательное морфологическое исследование костного мозга при диагностическом обследовании. Фиброз костного мозга 2-й степени или выше, согласно новой европейской классификации [187] или 3-я степень и большая степень, согласно стандартной классификации [114], является необходимым условием для постановки диагноза. В дополнение к вышеупомянутым двум обязательным критериям рекомендовано наличие ещё двух дополнительных критериев. К ним относятся анемия или отсутствие необходимости в кровопускании; мазок крови с лейкоэритробластами; прогрессирующая спленомегалия; развитие конституциональных симптомов (потеря веса больше, чем на 10% за 6 месяцев, ночная потливость, необъяснимая лихорадка более 37,5 С) [186].

#### **1.4. Осложнения и факторы риска у пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями**

Тромботические, сосудистые и геморрагические осложнения являются наиболее распространенными причинами заболеваемости и смертности при миелопролиферативных новообразованиях. Циркулирующие форменные элементы крови - эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, а также некоторые эндотелиальные клетки (ЭК) сосудов имеют аномалии, которые связаны с наличием мутаций, таких как JAK2V617F. Взаимодействие таких клеток друг с другом создает высокоадгезивную и протромботическую среду в кровообращении, которая способствует развитию у пациентов с ХМПН венозных, артериальных и микрососудистых тромбозов и окклюзионных заболеваний [82].

Наиболее распространенными причинами заболеваемости и смертности при ИП и ЭТ являются тромботические осложнения [25]. При ПМФ тромботические осложнения встречаются так же часто, как и при ЭТ, но реже, чем при ИП. Однако геморрагические проявления возникают значительно чаще у пациентов с ПМФ, чем при ЭТ или ИП [95]. В большой когорте пациентов (1638 пациентов из 12 стран) с ИП у 45% больных причиной смертности являлись тромбогеморрагические осложнения [117]. Другое крупное популяционное исследование выявило почти 10-кратное увеличение частоты венозных тромбозов и трехкратное увеличение частоты артериальных тромбозов в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза ХМПН [88]. Серьезным осложнением, обычно ассоциируемым с ХМПН, является тромбоз вен брюшной полости (печеночной, воротной, селезеночной или брыжеечных вен). В крупном исследовании, в котором приняли участие 1062 пациента с синдромом Бадда-Киари и 855 пациентов с тромбозом воротной вены, распространенность ХМПН составила 40,9% и 31,5% соответственно. Таким образом, рутинный скрининг на JAK2V617F является обоснованным у пациентов с тромбозом брюшных вен при диагностическом поиске даже при отсутствии в анализе крови эритроцитоза, тромбоцитоза и/или

лейкоцитоза [175]. В дополнение к тромбозу крупных сосудов пациенты с ХМПН могут страдать от микроциркуляторных симптомов, включая сосудистые головные боли, головокружение, нарушения зрения, дистальные парестезии, акроцианоз и эритромелалгию [60]. Было обнаружено, что мутация JAK2V617F несет повышенный риск тромботических осложнений, тогда как CALR несет более низкий риск [159].

Как геномные изменения, так и приобретенные факторы риска (например, системное воспаление) являются детерминантами риска тромбоза при ХМПН [163].

## **Факторы риска тромботических и геморрагических осложнений при ХМПН**

### **Активация воспалительных цитокинов**

Патологическими клетками костного мозга с мутацией JAK2V617F, а также стромальными клетками в их микроокружении продуцируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, которые создают хроническое, системное, обычно субклиническое провоспалительное состояние [147]. Провоспалительные цитокины взаимодействуют между количественно увеличенными форменными элементами крови и микрочастицами, наряду с качественными аномалиями эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, способствуют развитию протромботического фенотипа. Протромботическое состояние при ХМПН усугубляется также активацией системы плазменного гемостаза. Было обнаружено, что приобретенная форма резистентности к активированному протеину С связана с мутационной активностью в генах при ИП и ЭТ [115]. Гены, регулируемые протромботическими, провоспалительными и индуцируемыми гипоксией факторами (F3, SELP, VEGFA и SLC2A1 в гранулоцитах и IL1RAP в тромбоцитах), повышаются у пациентов с ХМПН, у которых присутствовал в анамнезе тромбоз, по сравнению с пациентами без тромботических событий в истории болезни [73]. Гиперкоагуляция, возникающая в результате функционального взаимодействия

между аномальными клетками крови, активированным путем свертывания и дисфункциональным эндотелием, затем усиливается под действием воспалительных цитокинов (“тромбовоспалительное состояние”) [212].

Клональное кроветворение и системное воспаление неразрывно связаны с риском тромбоза. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) является ключевым провоспалительным цитокином, который вызывает гиперреактивность тромбоцитов и повышенный риск тромбоза. У пациентов с ХМПН также наблюдаются повышение системного уровня TNF- $\alpha$  и митохондриальные изменения, которые опосредуют протромботическую гиперреактивность тромбоцитов [52].

Несмотря на большое количество имеющихся в настоящее время доказательств того, что воспаление способствует тромбозу, прямая причинно-следственная связь между воспалением и тромбозом конкретно при ХМПН еще не была доказана окончательно.

### **Тромбоциты**

В ходе исследований при ХМПН были обнаружены многочисленные нарушения функции тромбоцитов, что зачастую ассоциируется с генетическими аномалиями. Существует корреляция между аллельной нагрузкой JAK2V617F и активацией тромбоцитов. Пациенты с мутацией JAK2 V617F с ХМПН демонстрируют более высокие уровни маркеров активации тромбоцитов *in vivo*. Наличие мутантного аллеля JAK2 было связано с циркулирующими маркерами активации тромбоцитов, Р-селектином и лигандом CD40 при ЭТ [20]. Кроме того, среди пациентов с ЭТ у носителей мутации JAK V617F были более высокие уровни циркулирующего тканевого фактора, экспрессируемого тромбоцитами, и агрегатов тромбоцитов/нейтрофилов, чем у тех, кто не был носителем мутации [63]. Также было обнаружено, что тромбоциты пациентов с ЭТ с мутацией JAK2V617F, у которых ранее не было тромбозов, были значительно более гиперреактивны в анализах активации тромбоцитов и адгезии, чем тромбоциты

пациентов с ЭТ с мутациями CALR, что согласуется с клиническими данными о более высокой частоте тромбозов при JAK2, чем при CALR [83].

При экспериментальном тромбогенезе наблюдалось прямое взаимодействие тромбоцитов с эритроцитами, опосредованное FasL/FasR (белками, кодируемыми геном FAS и участвующими в апоптозе), возможно, способствующее протромботическому фенотипу ХМПН [99]. Одно исследование недавно показало, что активация тромбоцитов путем стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLRS; TLR2 и TLR4), которые распознают воспалительные сигналы, была усилена у пациентов с ЭТ, усиливая взаимодействие тромбоцитов/лейкоцитов/эндотелия и секрецию медиаторов воспаления. Эти результаты подчеркивают роль тромбоцитов как сигналов воспаления в протромботическом состоянии у пациентов с ХМПН [119].

Однако в ходе исследований не было обнаружено существенной корреляции между степенью тромбоцитоза и начальными тромботическими и сосудистыми осложнениями. Фактически, пациенты с ЭТ с выраженным тромбоцитозом, как правило, имеют кровотечения, а не тромботические осложнения, и при отсутствии лейкоцитоза могут быть даже защищены от тромбоза [41, 37, 202].

### **Эритроциты**

Эритроцитоз может приводить к развитию венозного или артериального тромбоза, непосредственно увеличивая вязкость цельной крови. Однако одного этого факта недостаточно, чтобы объяснить склонность к тромбозу больных с ИП. Пациенты с сопоставимой или даже более высокой степенью вторичного эритроцитоза (например, из-за «горной болезни», хронической обструктивной болезни легких и т.д.), как правило, не склонны к тромбозу. Тем не менее, устойчивая нормализация гематокрита (до <45%) у пациентов с ИП связана со снижением тромботических осложнений, что указывает на то, что эритроцитоз является важным фактором риска тромбоза при ИП [116].

У пациентов с ИП наблюдалась повышенная адгезия эритроцитов к ЭК сосудов, опосредуемая цепью  $\alpha 5$  ламинина и молекулой лютеранской адгезии

базальных клеток (Lu/BCAM) [204]. Был идентифицирован новый, независимый от рецептора эритропоэтина сигнальный путь Rap1/Akt, который активируется мутацией JAK2V617F, приводящей к фосфорилированию и активации Lu/BCAM в циркулирующих эритроцитах при ИП [53]. Также в мембранах эритроцитов при ИП была обнаружена аномальная экспрессия белков Lu/BCAM и эндоплазматического ретикулума [34]. Эти данные указывают на то, что мутация JAK2V617F ответственна не только за увеличение количества эритроцитов, но и за изменения в составе проадгезивных белков эритроцитов.

### **Лейкоциты**

Отмечена взаимосвязь между лейкоцитозом и риском тромбоза у пациентов с ХМПН [148]. Количество лейкоцитов более  $15 \times 10^9/\text{л}$  при ИП и более  $11 \times 10^9/\text{л}$  при ЭТ ассоциировалось с повышенным риском тромбоза. [35, 136]. Согласно опубликованным данным лейкоцитоз признан фактором риска тромбоза, особенно у пациентов с ЭТ и ИП [36, 137, 200].

Активированные лейкоциты являются тромбогенными клетками, которые высвобождают провоспалительные молекулы, влияющие на образование тромба совместно с активацией тромбоцитов и системы свертывания крови [39, 128]. Лейкоциты и тромбоциты активируются *in vivo* при ХМПН, образуя протромботические циркулирующие микроагрегаты [152, 188]. Активированные циркулирующие нейтрофилы также запускают образование сетей - внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) [135]. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) представляют собой сетевые структуры, состоящие из деконденсированных нитей ДНК, покрытых гранулярными белками [92]. NETs, состоящие из ядерного материала, выбрасываются активированными нейтрофилами с образованием внеклеточной сетки. Этот процесс образования NETs играет важную роль в патофизиологии тромбоза в целом. NETs служат платформой для процессинга и активации цитокинов семейства IL-1, также индуцируют активацию ЭК и выработку тканевого фактора [67]. Таким образом, образуется порочный круг, в котором

синтез NETs поддерживается злокачественным клоном (т.е. лейкоцитами и тромбоцитами с положительными мутациями JAK2V617F), а также хроническим воспалительным состоянием, которое стимулирует клональную эволюцию [118].

Активированные нейтрофилы при ХМПН высвобождают медиаторы, такие как протеолитические ферменты и активные формы кислорода, которые повреждают ЭК сосудов и тем самым активируют каскад свертывания [62].

In vivo усиленные взаимодействия между лейкоцитами, тромбоцитами и ЭК играют центральную роль в протромботическом состоянии. Циркулирующие тромбоциты связываются как с нейтрофилами, так и с моноцитами с помощью молекул адгезии, таких как P-селектин (P-селектиновый гликопротеиновый лиганд-1-контррецептор), и через поверхностные рецепторы тромбоцитов гликопротеин Iba и гликопротеин IIb-IIIa (с помощью фибриногена). Повышенная экспрессия P-селектина участвует в циркулирующих агрегатах тромбоцитов-нейтрофилов и тромбоцитов-моноцитов, обнаруживаемых при ХМПН. По данным литературы антиоксидант и противовоспалительное средство, N-ацетилцистеин, уменьшает индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов и ситнезирование NETs [48].

### **Сосудистые эндотелиальные клетки и их взаимодействие**

Повреждение или активация эндотелиальных клеток (ЭК) преобразует их свойства и способствует созданию протромботической поверхности. Активация ЭК in vivo при ХМПН отражается повышенным уровнем биомаркеров, таких как фактор фон Виллебранда, растворимый тромбомодулин и E-селектин [102]. Лейкоциты пациентов с ХМПН более плотно прикрепляются к таким ЭК, что указывает на провоспалительный протромботический фенотип, несущий мутацию JAK2V617F. Эндотелиальные клетки, несущие мутацию JAK2V617F, были идентифицированы у пациентов с ХМПН с положительной мутацией JAK2V617F, особенно в сосудах брюшной полости [78].

## **Микрочастицы**

Микрочастицы выделяются плазматическими мембранами активированных клеток. Они являются важными медиаторами и биомаркерами тромбоза, воспаления и сосудистой дисфункции. Микрочастицы могут происходить из эритроцитов, лейкоцитов, ЭК и особенно тромбоцитов [211]. Прокоагулянт анионный фосфатидилсерин (PS) обычно изолируется во внутренних листочках плазматической мембраны интактных клеток крови. При повреждении мембран происходит выделение микрочастиц, в которых PS свободно экспонируется, обеспечивая каталитические поверхности для активации факторов свертывания плазмы, тем самым эффективно генерируя последующий тромбин. Циркулирующие уровни микрочастиц, измеренные методом проточной цитометрии, повышены у пациентов с ХМПН по сравнению с контрольной группой [21]. Было отмечено, что у пациентов с ЭТ повышенное количество PS микрочастиц тромбоцитарного и эндотелиального происхождения по сравнению с контрольной группой [189]. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния микрочастиц на прокоагулянтную активность, выработку тромбина и клинический риск тромбоза у пациентов с ХМПН.

Таким образом, активированные клетки крови, ЭК сосудов, гуморальные факторы и их взаимодействия друг с другом образуют внутрисосудистую протромботическую и проадгезивную среду при ХМПН.

## **Фактор фон Виллебранда**

Геморрагические осложнения часто встречаются у пациентов с ПМФ (у 8,9% пациентов), ЭТ (в 7,3% случаев) и ИП (в 6,9% случаев). Наиболее распространенными локализациями являются слизисто-кожные покровы и желудочно-кишечный тракт [162]. Во многих случаях тромбоцитоза, ассоциированного с ХМПН, склонность к кровотечениям может быть объяснена приобретенной формой болезни фон Виллебранда. Данная форма патологии связана с выраженным тромбоцитозом и избыточной адсорбции тромбоцитами VIII плазменного фактора свертывания крови. Однако при

ХМПН обнаруживается в более 50% случаев даже при количестве тромбоцитов меньше  $1000 \times 10^9/\text{л}$  [158].

### **Стратификация риска возникновения тромботических/геморрагических осложнений**

Стратификация риска при ИП и ЭТ предназначена прежде всего для оценки вероятности повторного тромбоза. Соответственно, ИП включает в себя две категории риска: высокий риск (возраст  $> 60$  лет или тромбоз в анамнезе) и низкий риск (отсутствие обоих факторов риска) [185]. Стратификация риска при ЭТ осуществляется согласно шкале IPSET-trombosis и включает четыре категории: очень низкий риск (возраст  $\leq 60$  лет, отсутствие тромбоза в анамнезе, JAK2 дикого типа), низкий риск (возраст  $\leq 60$  лет, отсутствие тромбоза в анамнезе, мутация JAK2), промежуточный риск (возраст  $> 60$  лет, отсутствие тромбоза в анамнезе, JAK2 дикого типа) и высокий риск (тромбоз в анамнезе или возраст  $> 60$  лет с мутацией JAK2). Кроме того, наличие выраженного тромбоцитоза (тромбоциты  $>1000 \times 10^9/\text{л}$ ) может быть связано с приобретенным синдромом фон Виллебранда и, следовательно, риском кровотечения [113].

Стратификация риска тромбоза при ЭТ и ИП была основана на ряде оригинальных исследований. Из 891 пациента с ЭТ, определенной ВОЗ, после медианы наблюдения в течение 6 лет у 109 (12%) пациентов развился артериальный ( $n = 79$ ) или венозный ( $n = 37$ ) тромбоз. В многофакторном анализе предикторами артериального тромбоза были возраст старше 60 лет, наличие тромбоза в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска, включая курение, гипертоническую болезнь (ГБ) или сахарный диабет (СД), лейкоцитоз ( $> 11 \times 10^9/\text{л}$ ) и наличие JAK2V617F. [40]. При ИП артериальные и венозные тромбозы были основными факторами риска повторных артериальных или венозных сосудистых осложнений соответственно [42].

Рассмотренные выше системы стратификации риска при ИП и ЭТ определяют подход к лечению и ведению пациентов.

Для стратификации риска прогрессирования у пациентов с ПМФ используют различные шкалы и балльные системы. Ранее использовалась Международная система количественной оценки прогноза (IPSS). К факторам риска относят возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина ниже 100 г/л (10 г/дл), количество лейкоцитов более  $25 \times 10^9/\text{л}$ , количество бластов в периферической крови 1% или выше и конституциональные симптомы. Факторам риска были присвоены балльные значения на основе коэффициентов опасности. В соответствии с набранными баллами категории риска были низкими, промежуточными-1, промежуточными-2 и высокими [29]. Более современные шкалы DIPSS+, MIPSS, GIPSS учитывают наличие цитогенетических, молекулярно-генетических аномалий. Стратификация факторов риска позволяет прогнозировать течение заболевания и принимать решения о назначении медикаментозной терапии или трансплантации стволовых клеток костного мозга [142].

Пациенты с пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброзом имеют лучший прогноз, чем пациенты с ПМФ, и их исход может быть спрогнозирован с использованием Прогностической модели вторичного к ИП и ЭТ миелофиброза [MYelofibrosis SECondary to PV and ET Prognostic Model] (MYSEC-PM). Прогностическая модель (MYSEC-PM) разделила пациентов с МФ на четыре категории риска с различной выживаемостью: низкий, средний-1, средний-2 и высокий риск. В качестве факторов риска были рассмотрены уровень гемоглобина ниже 110 г/л, циркулирующие бласты  $\approx 3\%$  и генотип CALR, количество тромбоцитов меньше  $150 \times 10^9/\text{л}$ , конституциональные симптомы и возраст. MYSEC-PM представляет собой наиболее подходящий инструмент для прогнозирования и принятия решений в терапии пациентов с МФ [141].

Балльная система Sokal используется для стратификации риска пациентов с ХМЛ (хроническая фаза) на 3 группы (низкий, средний и высокий риски). Система Sokal основан на возрасте пациента, размере селезенки при клиническом обследовании, количестве тромбоцитов и количестве и процентном содержании бластов в периферической крови [80, 177].

Оценка долгосрочной выживаемости в Европейском исследовании лечения и исходов (ELTS) основана на тех же переменных, как и показатель Sokal и является наиболее актуальным предиктором смертности, связанной с ХМЛ, у пациентов, получавших лечение иматинибом в первой линии [149]. Рекомендовано использовать бальные системы оценки Sokal или ELTS до начала терапии пациентов с ХМЛ [55].

### **1.5. Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований**

Офтальмологические признаки и симптомы были неоднократно отмечены у пациентов с ХМПН. Однако данные симптомы часто ошибочно диагностируются как другие глазные заболевания, не связанные с гематологической опухолью. Знания о поражении глаз при ХМПН имеют клиническое значение, так как офтальмологические симптомы могут предшествовать серьезным экстраокулярным осложнениям, связанным с ХМПН.

Впервые поражения глаза при лейкозе (лейкемическая ретинопатия) были описаны Liebreich в 1861 г. Офтальмологические проявления у пациентов с ХМПН достаточно разнообразны. Описано прямое (первичное) поражение органа зрения, орбиты и придаточного аппарата глаза неопластическими опухолевыми клетками путем инфильтрации тканей. У пациентов с ПМФ были описаны случаи поражения слезной железы и тканей орбиты экстрамедуллярными опухолевыми кроветворными клетками [176, 209]. Опубликован клинический случай неопластической инфильтрации тканей орбиты, глазного яблока (угла передней камеры, радужки, хориоидеи, склеры) с образованием проптоза, экссудативной отслойки сетчатки, повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) и развитием двусторонней закрытоугольной глаукомы у пациента с ПМФ. После проведения хирургического лечения (задней субтотальной витрэктомии и склеротомии) получен цитологический анализ хориоидальной жидкости, который выявил

нейтрофильные инфильтраты, в том числе незрелые формы, что позволило предположить ХМПН [107].

Офтальмологические изменения могут проявляться также в виде экстрамедуллярных очагов. Возникновение очагов экстрамедуллярного кроветворения представляет собой образование клеток крови за пределами костного мозга. В большинстве случаев поражаются селезенка, печень, лимфатические узлы, но возможно поражение любого другого органа. В том числе описаны случаи экстрамедуллярного гемопоэза в тканях глазницы и слезной железы у пациентов с ПМФ [176, 209]. Также сообщалось о экстрамедуллярном кроветворении в тканях конъюнктивы у двух пациентов с ПМФ [49].

Наиболее часто описывают вторичное (непрямое) поражение органа зрения, которое связано с вышеперечисленными гематологическими аномалиями и нарушениями, кроме того, они могут быть вызваны побочными эффектами медикаментозной терапии.

Нарушения на уровне микрососудистого кровообращения могут приводить к обратимым нейроофтальмологическим симптомам. Их описывают как визуальные симптомы, включающие нечеткость зрения, мерцательные скотомы, гемианопсии, преходящую монокулярную слепоту, чаще всего они связаны с развитием типичных или атипичных транзиторных (ТИА) или мигреноподобных (МИА) ишемических атак. Перечисленные симптомы исчезают, когда повышенные показатели форменных элементов крови нормализуются посредством проводимой терапии [123, 124].

Yang H.S. и соавторы ретроспективно обследовали 374 пациента с ИП с мутацией JAK2V617F, и у 13,6% пациентов были нарушения зрения в качестве начального симптома, а в 41,2% этих случаев наблюдалась преходящая монокулярная слепота. Известно, что у 67% пациентов с преходящей слепотой ранее был ошибочно диагностирован другая глазная патология [208].

Fenaux P. и соавторы ретроспективно изучили симптомы при постановке диагноза у 147 пациентов с ЭТ и установили, что у 7,5% наблюдались

офтальмологические симптомы, в 63% случаев были зарегистрированы нарушения зрения, а в остальных случаях - тромботические явления в структурах глаза [64].

Billot S и его коллеги описали неврологические симптомы, которые наблюдались у 37 пациентов с ЭТ. Офтальмологические симптомы были обнаружены у 11 пациентов (29,7%). У трех пациентов были диагностированы симптомы ТИА, а у одного из них – переходящая монокулярная слепота. У двух других пациентов симптомы были отмечены как двусторонние нарушения зрения [32].

Также следствием гематологических нарушений являются серьезные глазные проявления, угрожающие зрению: образование микроаневризм сосудов сетчатки, ишемических ватообразных очагов и неоваскуляризации, пре-, интра- и субретинальных кровоизлияний, кровоизлияний в стекловидное тело, расширение, извитость вен сетчатки, развитие окклюзий вен, артерий сетчатки и зрительного нерва, отека диска зрительного нерва, которые зачастую являются необратимыми для остроты зрения [106].

### **Передний отрезок глаза**

#### **Конъюнктивит**

Описан клинический случай одновременного субконъюнктивального кровоизлияния, инфаркта конъюнктивы и кровоизлияния во внутреннее хирургическое пространство у пациента с ЭТ. Как отмечено выше, риск кровотечения возрастает при высоком количестве тромбоцитов ( $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ ) вследствие приобретенного синдрома фон Виллебранда. В данном клиническом случае у пациента отмечался высокий уровень тромбоцитов ( $1270 \times 10^9/\text{л}$ ), однако авторы также обнаружили некротизированную ткань. Из-за обильного кровоснабжения конъюнктивы некроз вследствие окклюзии сосудов в данной структуре встречается крайне редко [126].

У пациентов с ХМПН было отмечено изменение хода сосудов конъюнктивы, расширение их калибра, образование штопорообразного хода, извитости. Такие же проявления обнаружили и на глазном дне [15].

Также описан клинический случай выраженной конъюнктивальной инъекции у пациента с недиагностированной ИП. Была проведена безуспешная терапия в течение нескольких месяцев с применением антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов, а также препаратов искусственной слезы. Соскоб с конъюнктивы показал наличие нормальной микрофлоры, а общий анализ крови стал причиной направления пациента к гематологу. В последствии был выставлен диагноз ИП. Глазные симптомы исчезли после начала терапии ИП [108].

### **Роговица**

В литературе данные о поражении роговицы, связанном с ХМПН, отсутствуют. Роговица является бессосудистой структурой, возможно, именно поэтому гематологические изменения при ХМПН не затрагивают эту часть глаза.

### **Радужная оболочка и угол передней камеры**

Описан клинический случай воспаления радужной оболочки - ирита у пациента с ЭТ. Пациент предъявлял жалобы на снижение остроты зрения, появление птоза и неспецифической постоянной жгучей боли в периокулярной области. При биомикроскопии переднего отрезка глаза наблюдали разнокалиберные преципитаты на эндотелии роговицы, образование задних синехий, повышение уровня ВГД. По данным офтальмоскопии никаких изменений со стороны заднего отрезка глаза не отмечалось. В ходе обследования пациента общий анализы крови показал повышенное количество тромбоцитов, по результатам трепанбиопсии костного мозга была диагностирована ЭТ. Однако на фоне терапии отмечалось снижение остроты зрения с развитием оптической нейропатии [178].

### **Задний отдел глаза**

Наиболее часто наблюдаются изменения на глазном дне у пациентов с ХМПН, не получавших терапию или при поздней диагностике заболевания, в виде расширения и извитости сосудов, кровоизлияний различного калибра и

локализации, ватообразных очагов и пятен Рота. Такие изменения зачастую исчезают в ходе терапии [81].

Haskes с соавторами исследовали поражения глазного дна при гематологических нарушениях, сопровождающихся анемией и тромбоцитопенией. В исследование были включены, среди прочих, три пациента с миелофиброзом (у двоих из них были поражения глазного дна) и миелодиспластическими синдромами (у шести из 16 пациентов были обнаружены изменения на глазном дне). Были зарегистрированы изменения в виде кровоизлияний в сетчатку, ватообразных очагов, отека диска зрительного нерва (ДЗН). Авторы отметили, что распространенность ретинопатии и поражений глазного дна коррелировала с увеличением тяжести анемии или тромбоцитопении [81].

G.o Vicini с соавторами описали клинический случай поражения обоих глаз при манифестации ХМЛ. Пациент предъявил жалобы на резкое снижение остроты зрения на обоих глазах на фоне общего благополучия (максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) на правом глазу составила 0,25; на левом — 0,6). При офтальмоскопии заднего отрезка глаза выявлены множественные диффузные интратретинальные кровоизлияния с белым центром (пятна Рота), расширенные и извитые вены сетчатки, в макулярной области периваскулярно ватообразные очаги. В ходе обследования пациента обнаружены выраженный лейкоцитоз, низкий уровень гемоглобина, сплено- и гепатомегалия. Пациент был направлен на проведение молекулярно-генетического тестирования (флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)), был обнаружен ген BCR–ABL (филадельфийская хромосома), что позволило подтвердить диагноз ХМЛ. Нормализации показателей крови была достигнута после начала системной терапии. Также наступило разрешение офтальмологических проявлений с восстановлением МКОЗ до 0,6 на правом глазу и 0,8 на левом [196].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — заболевание, которое поражает сетчатку и является причиной развития слепоты [205]. J.E. Grunwald

с соавторами провели исследование, в котором приняли участие 7958 пациентов с ХМПН и 77 445 пациентов из контрольной группы. В ходе исследования у пациентов с гематологическими заболеваниями был обнаружен более высокий риск развития ВМД. Так, самый низкий риск наблюдался у пациентов с ЭТ, он увеличивался при ИП, а самый высокий был отмечен при ПМФ. Как предполагают авторы, связь между ВМД и ХМПН частично может быть объяснена местными воспалительными механизмами [77]. В похожем исследовании Ronald H. Silverman, D. Jackson Coleman и соавторы отмечают, что у пациентов с ХМПН повышенный риск развития ВМД связан с повышением вязкости крови и сниженным хориоидальным и ретинальным кровотоком, что вызывает ишемию макулярной области сетчатки и может являться частью патогенеза. Ряд авторов предполагают, что хронический лейкоцитоз при ХМЛ может привести к повышению вязкости крови и облитерации капилляров сетчатки, а широко распространенная хроническая окклюзия капилляров, в свою очередь, может привести к неоваскуляризации [46].

H.S. Yang и соавторы проводили обследование глазного дна пациентов с ИП с помощью флюоресцентной ангиографии. Было выявлено, что время прохождения красителя по сосудам сетчатки и период заполнения сосудов хориоидеи были значительно ускорены у пациентов после терапии (флеботомии и применение гидроксикарбамида в дозе 0,5–1,0 г в день) по сравнению с группой контроля [206].

G. Rekel и коллеги изучали калибр сосудов сетчатки и субфовеальную толщину хориоидеи (СФТХ) у пациентов с ИП, которые получают лечение, и у здоровых пациентов — группы контроля. Статистически значимых различий между контрольной группой и пациентами с ИП не было обнаружено. Однако была определена связь между уровнем гематокрита и СФТХ и как у пациентов с ИП, так и у группы контроля - здоровых взрослых [146]. В последующем исследовании та же исследовательская группа проводила обследование пациентов с ЭТ, и вновь у пациентов с ЭТ не отличалась СФТХ от контрольной

группы пациентов. Но была отмечена статистически значимая разница в калибре артерий и вен сетчатки, которые были тоньше при ЭТ по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола [145].

Однако стоит отметить, что в литературе недостаточно данных об исследовании кровоснабжения в сосудах сетчатки, диска зрительного нерва, хориоидеи у пациентов с различными хроническими миелопролиферативными новообразованиями.

Одно из наиболее тяжелых глазных проявлений ХМПН - окклюзия сосудов сетчатки или зрительного нерва, которые в большинстве случаев являются причиной острой ишемии сетчатки, зрительного нерва и приводят к необратимой потере зрения. Окклюзия центральной артерии (ЦАС) или вены (ЦВС) сетчатки, их ветвей описаны при всех формах ХМПН [11, 56, 72]. Причем в некоторых клинических случаях окклюзия стала дебютом ХМПН [154].

В исследовании K.S. Rue и соавторы отметили шесть случаев развития передней ишемической оптической нейропатии (ПИОН) у пациентов с ЭТ и ИП, из них только в единственном случае с полным разрешением и восстановлением МКОЗ в результате терапии [161].

Окклюзии сосудов головного мозга также могут вызывать визуальные симптомы. J. Mateo et al. описали клинический случай с тромбозом яремной вены и последующим двусторонним отеком диска зрительного нерва с потерей зрения у пациента с ПМФ [120]. Также есть данные о тромбозе сагиттального синуса с последующим отеком ДЗН, связанным с ИП, причем в данном случае глазные проявления рассматривались как первичный симптом [121]. Отмечены случаи двустороннего отека ДЗН у пациентов с ИП [127, 140].

P.V. Sharma с соавторами описывают клинический случай с билатеральным отеком ДЗН и повышением внутричерепного давления (ВЧД) у пациента с ХМЛ на фоне выраженного лейкоцитоза ( $240 \times 10^9/\text{л}$ ). Исследователи предположили, что в таких случаях наиболее вероятным патогенезом данного состояния является значительное увеличение количества лейкоцитов, что приводит к повышенной вязкости крови. Это, в свою очередь,

становится причиной снижения абсорбции спинномозговой жидкости в венозные дуральные синусы [169].

Э.М. Юнусовой с соавторами было отмечено на основании данных ультразвукового исследования глазного яблока и орбиты расширение оболочек зрительного нерва более, чем у трети обследованных пациентов с ХМПН. Также были обнаружены признаки повышения ВЧД без очаговой патологии по результатам проведенной таким пациентам магнитной резонансной томографии головного мозга [16].

В другом исследовании проходило изучение темновой адаптации у 10 пациентов с ИП в сравнении с контрольной группой из 31 человека, и была обнаружена устойчивая, но обратимая гипофункция нейронов сетчатки. У пациентов с ИП отмечалось нарушение адаптации к темноте, но примечательно, что после лечения адаптация заметно улучшалась [84].

### **1.6. Побочные офтальмологические эффекты лечения ХМПН**

Fraunfelder, F.W. и соавторы проанализировали литературу, чтобы выяснить, была ли терапия интерфероном альфа, применяемая при ХМПН, связана с передней ишемической оптической нейропатией (ПИОН). Исследователи обнаружили 36 сообщений о случаях ПИОН, описанных в связи с терапией интерфероном альфа, и в 67% случаев ПИОН – был двусторонним. Средняя продолжительность от начала лечения до развития ПИОН составила 4,5 месяца. Авторы на основе данных пришли к выводу, что связь между лечением интерфероном альфа и ПИОН может быть классифицирована как “возможная”, в соответствии с оценкой ВОЗ причинно-следственной связи предполагаемых побочных реакций на лекарственные препараты. Авторы также сообщают о других офтальмологических симптомах, таких как затуманенное зрение и токсический конъюнктивит вследствие того, что препарат выделяется со слезой [68].

Известно, что в результате длительной терапии гидроксимочевинной могут появляться изменения кожных покровов, которые включают ихтиоз, дерматомиозитоподобную сыпь на тыльной стороне рук, эритему лица и ускоренное развитие предраковых и злокачественных поражений кожи. [31, 96]. При этом Puri P. и соавторами был описан пациент, получавший гидроксимочевину (1–1,5 г в день) по поводу хронического гранулоцитарного лейкоза, с кожными проявлениями, которые затрагивают исключительно область век правого глаза в виде эритемы, сухости и шелушения кожи, конъюнктивальной инъекции. После прекращения терапии гидроксимочевинной произошло быстрое улучшение клинических показателей и полное их разрешение спустя 4 месяца. Кожные проявления терапии гидроксимочевинной редки и возникают после длительной терапии высокими дозами. Было высказано предположение, что они являются результатом кумулятивной токсичности гидроксимочевины в базальном слое эпидермиса из-за ингибирования синтеза ДНК [153].

Таргетная терапия руксолитинибом является наиболее перспективной для лечения МФ в настоящее время. В ряде исследований отмечены результаты многолетнего опыта применения руксолитиниба с определением предикторов его эффективности [1, 4]. Однако известно поражение глаз при данной таргетной терапии. Сообщается о двух случаях инфекционного ретинита у пациентов, получавших руксолитиниб. В первом случае был диагностирован цитомегаловирусный ретинит [198]. Во втором случае возбудителем являлась *Toxoplasma gondii* с развитием билатерального токсоплазмозного ретинита у пациента с ИП [74]. Оба случая являются случаями оппортунистических инфекций, обусловленных иммуносупрессивным действием руксолитиниба.

По данным ВОЗ наиболее частым побочным эффектом применения препарата Иматиниб при ХМЛ (ингибитора тирозинкиназ 1 поколения) со стороны органа зрения является периорбитальный отек, который встречается в 70% случаев, период от начала лечения до появления периорбитального отека составлял от 1 до 444 дней. Сравнение времени до появления периорбитального

отека и дозировки препарата не продемонстрировало статистической значимости ( $p < 0,37$ ). Реже у пациентов отмечалось развитие синдрома сухого глаза (ССГ) (18%), паралич экстраокулярных мышц, птоз (10%), отёк ДЗН, повышение ВГД, кровоизлияния в сетчатку (меньше 1 %) [69].

Описан также клинический случай возникновения макулярного отека на фоне терапии Иматинибом при ХМЛ. Через 2 месяца терапии Иматинибом в дозировке 600 мг было отмечено появление отеков на лице и конечностях, а через 3 месяца после начала терапии возникло ухудшение зрения на левом глазу, что обусловлено возникновением интравитреального отека, подтвержденного данными ОКТ. После отмены терапии Иматинибом острота зрения вернулась на прежний уровень через 14 дней. Однако стоит отметить, что тяжесть состояния пациента была обусловлена развитием бластного криза с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга, поэтому терапия Иматинибом была назначена в большей дозировке (600 мг) [103].

Иматиниб также применяется при лечении злокачественных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Описан случай, когда на фоне терапии у пациента наблюдалось снижение остроты зрения на двух глазах, связанное с возникновением отека сетчатки, ДЗН, швартообразованием. На левом глазу был обнаружен серо-желтый слабопигментированный фокус с нечеткими неровными границами и поверхностью, была диагностирована двусторонняя ретинопатия, которая вызвана приемом иматиниба. Дифференциальный диагноз проводился между метастатической карциномой хориоидеи и хориоретинитом [12].

Хотя точный механизм возникновения отеков остается неизвестным, некоторые данные указывают на роль рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), которые являются молекулярными мишенями для Иматиниба. Также PDGFR участвуют в регуляции давления интерстициальной жидкости.

Ранее сообщалось, что гистопатологические результаты хирургического удаления мягких тканей периорбитальной области у пациента, у которого на фоне применения данного препарата развился тяжелый периорбитальный отек,

показали, что дермальные дендроциты, в избытке встречающиеся в периокулярной клетчатке, экспрессируют c-kit и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Передача сигналов PDGFR может повышать давление интерстициальной жидкости в дерме грызунов [150]. Таким образом, возможно, что ингибирование PDGFR иматинибом в дермальных дендроцитах периорбитальной клетчатки может привести к снижению давления интерстициальной жидкости, что приводит к локализованному отеку.

Механизм возникновения эпифоры у пациентов, получающих Иматиниб, вероятно, многофакторный. Хемоз конъюнктивы из-за задержки жидкости может привести к раздражению глазной поверхности и слезотечению. Выделение лекарственного средства или его побочных продуктов в слезной жидкости также может способствовать раздражению глазной поверхности с развитием токсико-аллергического конъюнктивита и ССГ. Еще одним фактором, вызывающим слезотечение, может быть дисфункция слезоотводящей системы из-за периорбитального отека. Данные побочные явления поддаются консервативному лечению, состояние часто улучшается с помощью диуретиков или местного применения глюкокортикостероидов и слезозаместительной терапии. Хирургическое вмешательство оказалось неоправданным [156].

Так как рецепторы PDGFR экспрессируются и в сетчатке, возможно предположить, что иматиниб может вызвать и ретинальный отек, отек ДЗН, что ведет к нарушению зрения [51].

В процессе терапии Нилотинибом встречаются такие же побочные эффекты, как и при терапии Иматинибом. Однако Нилотиниб вызывает гораздо более выраженную кардиотоксичность, может способствовать облитерации сосудов, вызывает или усугубляет при его наличии развитие СД, вызывает явления панкреатита, гепатотоксичность [3].

В последние годы, благодаря изучению патогенеза указанных форм ХМПН на молекулярном уровне при указанных формах ХМПН, совершенствованию методов диагностики и появлению целого ряда таргетных

препаратов, произошли значительные изменения относительно прогноза заболевания, наблюдается увеличение общей выживаемости и качества жизни пациентов. Однако работ по изучению изменений органа зрения, состояния гемоперфузии макулярной области сетчатки и ДЗН при ХМПН на фоне различной терапии нет. При этом исследование кровоснабжения сетчатки, ДЗН, хориоидеи с помощью неинвазивных методов исследования и визуализации представляет клинический и практический интерес. Результаты современных инструментальных и генетических методов исследования могут расширить представление о течении ХМПН, а также позволят разработать адаптированную офтальмологическую схему диагностики и ведения данной группы пациентов.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование (проспективное одноцентровое контролируемое) проводилось в 2021-2024 гг. на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (в Московском городском офтальмологическом - МГОЦ и гематологическом центрах - МГГЦ, молекулярно-биологической лаборатории), договор о сотрудничестве № 4-67/18-ДЗ.

### **2.1. Характеристика пациентов**

#### **2.1.1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов**

В исследование вошел 241 пациент (424 глаза), из которых 158 - с верифицированным ХМПН (311 глаз), 53 - с установленным диагнозом окклюзия центральной вены сетчатки или её ветвей (53 глаза), 30 (60 глаз) – группа контроля (здоровые участники исследования, не имеющие глазной патологии и установленного диагноза ХМПН).

Пациенты с ХМПН для оценки состояния глазного яблока и зрительных функций в зависимости от нозологической формы и проводимой терапии, были поделены на 4 группы:

Группа 1 - больные с первичным и вторичным миелофиброзом (98 пациентов, 192 глаза):

- с ПМФ в дебюте заболевания (17 пациентов, 33 глаза),
- с первичным и вторичным МФ, длительно получающие терапию гидроксикарбамидом (30 пациентов, 60 глаз),
- с первичным и вторичным МФ, длительно получающие терапию руксолитинибом (51 пациент, 99 глаз).

Группа 2 – пациенты в хронической фазе ХМЛ (60 пациентов, 119 глаз).

- в дебюте заболевания до начала терапии (34 пациента, 67 глаз),
- те же пациенты в процессе терапии иматинибом (30 пациентов, 59 глаз), офтальмологическая оценка проводилась через 6 месяцев терапии,

- больные, длительно получающие нилотиниб (Me 84 (6-259) месяца) (30 пациентов, 60 глаз).

Группа 3 – пациенты с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей, без ранее установленного диагноза ХМПН (53 пациента; 53 глаза).

Группа 4 – группа контроля – здоровые участники исследования, не имеющие глазной патологии и установленного диагноза ХМПН (30 пациентов; 60 глаз).

Критерием включения больных в 1-ю группу был подтвержденный диагноз хронического миелопролиферативного новообразования (ПМФ, Пост-ЭТ МФ, Пост-ИП МФ). Первичный МФ устанавливали на основании критериев ВОЗ 2016 года [26], вторичный МФ – на основании критериев A. Tefferi и коллег 2007 года [186].

Диагноз 2-ой группы больных - хронический миелоидный лейкоз - установлен на основании критериев ВОЗ 2016 года [26], фаза заболевания – на основании европейских клинических рекомендаций (European LeukemiaNet (ELN)) [87].

Критерием включения в 3-ю группу являлся дебют окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей при отсутствии диагноза ХМПН.

Критерием отбора в 4-ю группу было отсутствие установленного диагноза ХМПН и глазной патологии.

К критериям невключения относились: диагностирование у пациента бластного криза, наличие соматических заболеваний, в т.ч. ГБ и СД, в стадии субкомпенсации и декомпенсации, обнаружение глазной патологии, которая могла бы повлиять на результат исследования, а также возраст моложе 18 лет.

Пациенты 1-ой и 2-ой групп обследованы врачом-гематологом на базе МГГЦ. Проведены клинический анализ крови, морфологическое и гистологическое исследования клеток костного мозга, определение кариотипа с помощью стандартного цитогенетического исследования (G-banding) клеток костного мозга. молекулярно-генетическое исследование на наличие гена BCR-ABL, для пациентов с МФ - молекулярно-генетические тесты для обнаружения

мутаций JAK2V617F, CALR, MPL. Пациентам с МФ (n = 51), получавшим руксолитиниб, было выполнено молекулярно-генетическое исследование высокопроизводительного секвенирования (NGS). Так как перед назначением таргетной терапии не было технической возможности проведения NGS, ДНК биологического материала, полученного перед назначением руксолитиниба, хранилось в биобанке до момента исследования.

Для стратификации риска МФ использовали прогностическую шкалу DIPSS [42]. Согласно риск-адаптированным программам лечения пациентам с ПМФ, Пост-ИП и Пост-ЭТ МФ назначалась терапия гидроксикарбонидом, селективным ингибитором JAK-киназ – руксолитинибом. Критерии ответа на терапию были определены согласно Национальным клиническим рекомендациям [9].

Начальная доза гидроксикарбонида - 10-30 мг/кг в сутки.

При выборе первоначальной дозы терапии руксолитинибом учитывали уровень тромбоцитов: при  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  - доза руксолитиниба составляла 5 мг 2 раза в сутки, при  $100 - 200 \times 10^9/\text{л}$  – 15 мг 2 раза в сутки, более  $200 \times 10^9/\text{л}$  - 20 мг 2 раза в сутки [9].

Последующая корректировка дозы осуществлялась в зависимости от ответа на терапию, от наличия и степени нежелательных явлений.

Анализ эффективности лечения осуществляли согласно критериям ELN и IWG-MRT [87].

Пациенты с ХМЛ получали иматиниб (инициальная доза 400 мг в сутки), как первую линию терапии, или нилотиниб (инициальная доза 600 мг в сутки) в качестве 2 линии лечения в случае резистентности к предшествующей терапии иматинибом. Последующая корректировка дозы осуществлялась в зависимости от ответа на терапию согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и терапии ХМЛ [14].

## **2.1.2. Характеристика пациентов с МФ**

### **Пациенты с МПН (общая группа)**

В данную группу было включено 98 пациентов (192 глаза), среди которых пациенты с установленным диагнозом ПМФ (в дебюте заболевания (n=17)) и пациенты с первичным и вторичным МФ, получающие терапию гидроксикарбамидом (n=30) или руксолитинибом (n=51). У 87 из 98 (89%) пациентов диагностирован первичный МФ, у 11 (11%) - вторичный МФ (у 8 (8%) больных – постполицитемический (ПостИП МФ) и у 3 (3%) – посттромбоцитемический (ПостЭТ МФ)). Все 98 обследованных пациентов на момент осмотра находились в хронической фазе заболевания.

Медиана возраста больных в данной группе на момент офтальмологического осмотра составила 66 (24 – 85) лет. В исследование включены 41 (42%) мужчина и 57 (58%) женщин. В соответствии с прогностической клинической шкалой DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) [128] 21 пациент (21%) из 98 был отнесен к группе низкого риска, 39 (40%) – промежуточного-1, 31 (32%) – промежуточного-2, 7 (7%) - высокого риска. Группа риска у больных с дебютом ПМФ и пациентов с МФ, получающих гидроксикарбамид определялась на момент диагностики МФ перед началом терапии гидроксикарбамидом. Группа риска у больных, получающих руксолитиниб – перед назначением таргетной терапии.

В то же время проводилась гистологическая оценка степени фиброза костного мозга. У пациентов выявлены различные показатели степени фиброза: МФ 1 – у 26 (26%) пациентов, МФ 2 – у 33 (34%), МФ 3 - у 39 (40%) больных.

Подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

**Таблица 1.** Гендерно-возрастная и клиническая характеристика пациентов с дебютом ПМФ и пациентов с первичным и вторичным МФ, получающих терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом

Показатель	Общая группа (n=98)	Пациенты в дебюте ПМФ (n=17)	Пациенты с МФ, принимающие	Пациенты с МФ, принимающие руксолитиниб (n=51)

			гидрокси- карбамид (n=30)	
Вариант МФ, n (%): -ПМФ -ПостИП МФ -ПостЭТ МФ	87 (89) 8 (8) 3 (3)	17 (100) - -	28 (93) 1 (3) 1 (3)	42 (82) 7 (14) 2 (4)
Фаза ХМПН при диагностике, начале терапии и офтальмологическом осмотре: ХФ / БК, n	98 (100) / 0	17 (100) / 0	30 (100) / 0	51 (100) / 0
Мужчины / Женщины, n (%)	41 (42)/ 57(58)	6 (35)/ 11 (65)	11 (37)/ 19 (63)	24 (47)/ 27 (53)
Возраст: - при диагностике ХМПН, Me (интервал), лет - при назначении указанной терапии, Me (интервал), лет -на момент офтальмологического осмотра, Me (интервал), лет	61 (14-82) 62 (18-82) 66 (24 - 85)	66 (47 - 77) - 66 (47 - 77)	62 (29-82) 62 (29-82) 71 (40 - 85)	51 (14 - 73) 62 (18-75) 66 (24 - 78)
Длительность заболевания от диагностики: - до начала терапии, Me (интервал), мес. -до проведения офтальмологического осмотра, Me (интервал), мес.	70 (2 - 432) 97 (6-449)	- -	- 54 (6-210)	70 (2 - 432) 109 (8-449)
Ранее проводимая терапия, n (%): - гидроксикарбонид - интерферон-альфа - эритропоэтины - другая химиотерапия	39 (40) 16 (16) 2 (2) 6 (6)	- - - -	- - - -	39 (76) 16 (32) 2 (4) 6 (12)

Наличие тромбозов в анамнезе к началу указанной терапии	10 (10)	1 (6)	1 (3)	8 (16)
Зависимость от гемотрансфузий при начале указанной терапии, n (%)	15 (15)	-	4 (13)	11 (22)
Наличие симптомов опухоловой интоксикации при начале указанной терапии, n (%)	47 (48)	9 (53)	3 (10)	33 (65)
Спленомегалия (> 0 см из-под реберной дуги) при начале указанной терапии, n (%)	75 (76)	14 (82)	14 (47)	47 (92)
Группа риска по DIPSS, n (%) при начале указанной терапии:				
- низкая	21 (21)	7 (41)	5 (17)	9 (18)
- промежуточная – 1	39 (40)	8 (47)	14 (47)	17 (33)
- промежуточная – 2	31 (32)	1 (6)	10 (33)	20 (39)
- высокая	7 (7)	1 (6)	1 (3)	5 (10)
Степень фиброза при начале указанной терапии, n (%):				
- МФ 1	26 (26)	10 (59)	11 (36)	5 (10)
- МФ 2	33 (34)	2 (12)	10 (33)	21 (41)
- МФ 3	39 (40)	5 (29)	9 (30)	25 (49)

### Пациенты с дебютом МФ

В данную группу вошло 17 больных с ПМФ, медиана возраста которых на момент офтальмологического осмотра составила 66 (47 – 77) лет. В исследование включено 6 (35%) мужчин и 11 (65%) женщин.

В соответствии с прогностической клинической шкалой DIPSS [128] 7 пациентов (41%) из 17 были отнесены к группе низкого риска, 8 (47%) – промежуточного-1, 1 (6%) – промежуточного-2, 1 (6%) - высокого риска. В

основном у пациентов выявляли низкую степень фиброза: МФ 1 - у 10 (59%) больных, МФ 2 – у 2 (12%), МФ 3 – у 5 (29%) пациентов (Рисунок 1).

Подробная характеристика пациентов также представлена в Таблице 1.

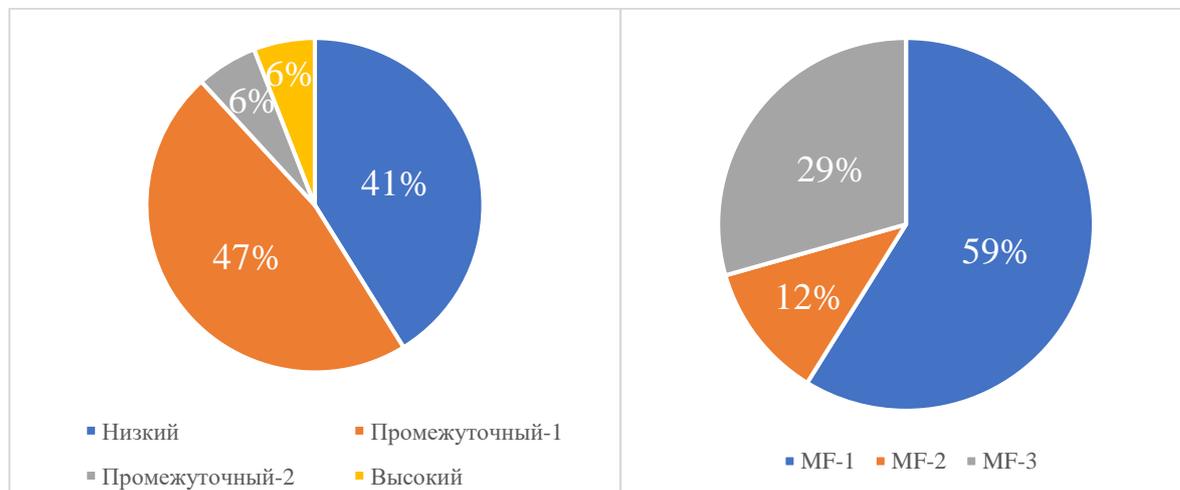


Рисунок 1. Распределение пациентов по степени риска в соответствии с прогностической шкалой DIPSS и степенью фиброза

Офтальмологический осмотр проводился в период верификации диагноза врачом-гематологом.

### **Пациенты с первичным и вторичным МФ, получающие терапию гидроксикарбамидом**

В данную группу было включено 30 больных с установленным диагнозом миелофиброз (МФ) в хронической фазе, которые получали терапию гидроксикарбамидом в первой линии терапии. У 28 из 30 (93%) пациентов диагностирован первичный МФ, у 2 (7%) - вторичный МФ (у 1 (3%) больного – постполицитемический и у 1 (3%) – посттромбоцитемический). Все 30 обследованных пациентов на момент офтальмологического обследования находились в хронической фазе.

Медиана возраста больных в данной группе составила на момент офтальмологического осмотра 71 (40 – 85) год. В исследование включено 11 (37%) мужчин и 19 (63%) женщин. Медиана

возраста больных перед назначением гидроксикарбамида - 62 (29–82) года. Медиана длительности терапии гидроксикарбамидом в данной группе на момент офтальмологического осмотра составила 54 (6 - 210) месяца.

В соответствии с прогностической клинической шкалой DIPSS [128] 5 пациентов (17%) из 30 были отнесены к группе низкого риска, 14 (47%) – промежуточного-1, 10 (33%) – промежуточного-2, 1 (3%) - высокого риска. У пациентов выявлены различные показатели степени фиброза: МФ 1 – у 11 (36%) пациентов, МФ 2 – у 10 (33%), МФ 3 - у 9 (30%) больных (Рисунок 2).

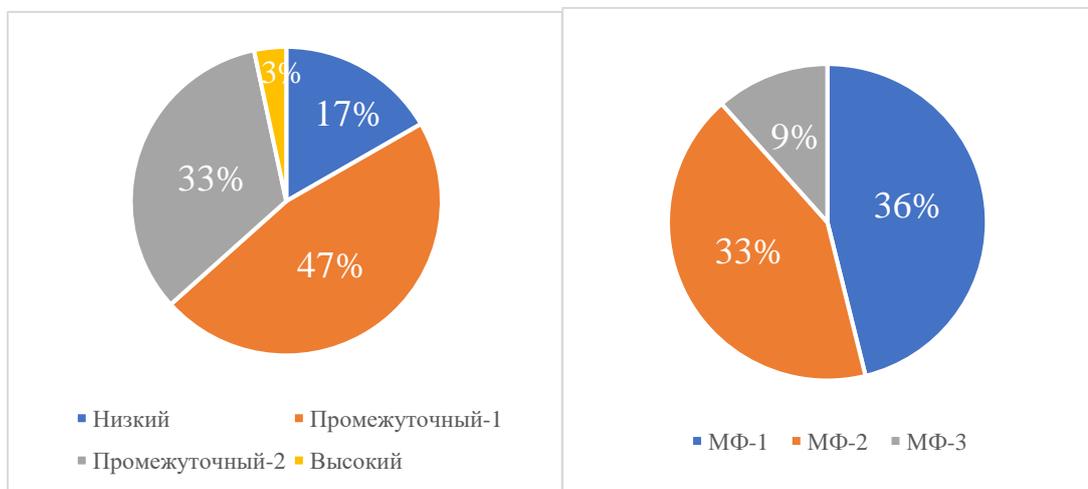


Рисунок 2. Распределение пациентов по степени риска и степени миелофиброза, получающих терапию гидроксикарбамидом

### **Пациенты с первичным и вторичным МФ, получающие терапию руксолитинибом**

В данную группу вошёл 51 пациент с установленным диагнозом МФ в хронической фазе, который получал таргетную терапию руксолитинибом. У 42 из 51 (82%) пациентов диагностирован первичный МФ, у 9 (18%) пациентов - вторичный МФ (у 7 (14%) – постполицитемический, у 2 (4%) – посттромбоцитемический).

Медиана возраста больных в данной группе на момент офтальмологического осмотра составила 66 (24 – 78) лет. В исследование включено 24 (47%) мужчины и 27 (53%) женщин.

Медиана длительности ХМПН от диагностики до назначения руксолитиниба составила 70 (2 - 432) месяцев. Медиана возраста больных перед назначением руксолитиниба - 62 (18–75) года.

До назначения таргетного препарата руксолитиниб пациенты получали следующую лекарственную терапию: гидроксикарбонид – 39 пациентов (76%), интерферон-альфа – 16 пациентов (32%), эритропоэтины – 2 пациента (4 %), другие химиотерапевтические препараты – 6 пациентов (12%). Во всех случаях наблюдалась резистентность или непереносимость проводимого лечения. У 7 пациентов (14%) в анамнезе были зарегистрированы тромбозы различной локализации, в 11 случаях (22%) наблюдалась зависимость от гемотрансфузий, у 33 пациентов (65%) наблюдались симптомы опухолевой интоксикации, в 47 случаях (92%) – спленомегалия. 9 (4%) пациентов получали терапию руксолитинибом в качестве 1-й линии терапии в связи с неблагоприятным прогнозом заболевания (высокая группа риска прогрессии и высокая степень фиброза).

Медиана длительности терапии Руксолитинибом на момент офтальмологического осмотра составила 28 (4 - 108) месяцев.

В соответствии с прогностической клинической шкалой DIPSS [128] на момент начала терапии руксолитинибом 5 пациентов (10%) из 51 отнесены к высокой группе риска, 20 (39%) – к промежуточной-2, 17 (33%) – к промежуточной-1, 9 (18%) - к группе низкого риска.

В основном у пациентов выявляли высокую степень фиброза: МФ 3 - у 25 (49%) больных, МФ 2 – у 21 (41%), МФ 1 – лишь у 5 (10%) (Рисунок 3).

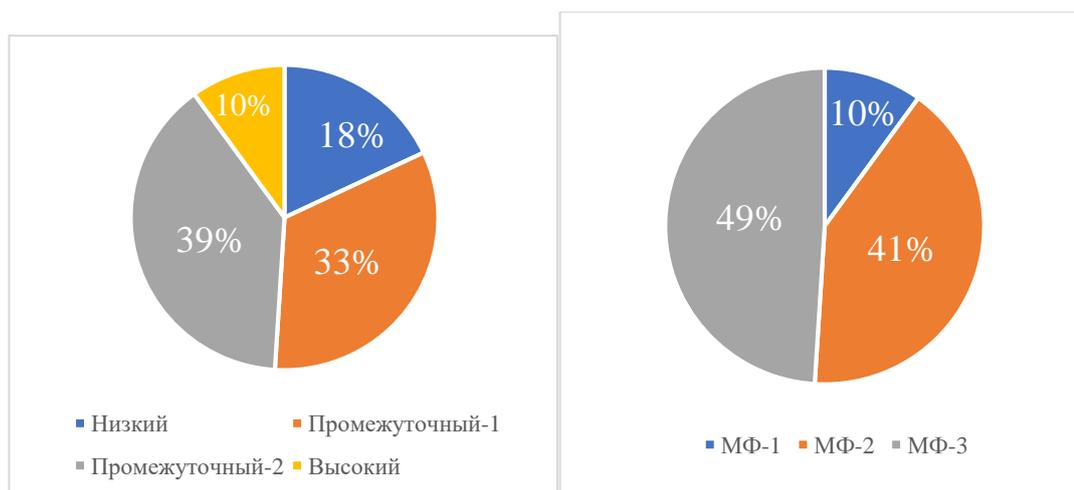


Рисунок 3. Распределение пациентов по степени риска и степени миелофиброза, получающих терапию руксолитинибом

Подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Во время офтальмологического осмотра все пациенты находились в хронической фазе заболевания.

К этому сроку клинико-гематологический ответ на воздействие руксолитиниба был получен у большинства пациентов, как минимум стабилизацию заболевания в момент офтальмологического осмотра имели 84% больных: полный ответ - в 2 (4%) случаях, частичный – в 39% (n = 20), клиническое улучшение – в 4% (n = 2), стабилизация состояния – в 37% (n = 19). В 4% (n = 2) случаев было отмечено отсутствие ответа на терапию, и в 4% (n = 2) - прогрессия заболевания.

В дальнейшем, ко времени анализа исследования, у 1 (2%) пациента была прекращена терапия руксолитинибом в связи с её неэффективностью, 3 (6%) больных погибли из-за прогрессии заболевания (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты терапии руксолитинибом пациентов с МФ ко времени подведения итогов исследования

Показатель	Всего (n=51)
Продолжают терапию, n (%)	47 (92%)
в т.ч.:	
- Полный ответ	2 (4%)

- Частичный ответ	20 (39%)
- Клиническое улучшение	2 (4%)
- Стабилизация заболевания	19 (37%)
- Отсутствие ответа	2 (4%)
- Прогрессия заболевания	2 (4%)
Прекращена терапия, n (%)	4 (8%)
в т.ч.:	
- Смерть	3 (6%)
- Неэффективность лечения	1 (2%)

### 2.1.3. Характеристика пациентов с ХМЛ

В группу пациентов с дебютом ХМЛ вошло 34 пациента с установленным диагнозом хронический миелоидный лейкоз в хронической фазе. Медиана возраста пациентов в данной группе составила 61 (25 – 83) год. В исследование включено 18 (53%) мужчин и 16 (47%) женщин.

Из данной группы 30 пациентам в качестве терапии был назначен препарат иматиниб – ингибитор тирозинкиназы первого поколения (ИТК 1).

В процессе терапии иматинибом в динамике (через 6 месяцев лечения) оценивали офтальмологические показатели 30 пациентов (59 глаз).

Медиана возраста в данной группе составила 65,5 (25 – 83) лет, среди них 16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин.

В отличие от менее токсичного иматиниба, ингибитор тирозинкиназы второго поколения (ИТК 2) нилотиниб имеет значительно больший спектр и выраженность нежелательных явлений. Обследована группа пациентов, длительно получавших нилотиниб (возможности проведения офтальмологического обследования пациентов, получавших нилотиниб в первой линии лечения, а также перед назначением препарата и на ранних сроках его применения во второй линии, не было из-за ограниченности его назначения в клинике в период проводимого исследования). В группу вошло 30 человек (60 глаз) - 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин, медиана возраста составила 41 (24 – 54) год.

Медиана времени от верификации диагноза до момента офтальмологического осмотра составила 107 месяцев (6-299), длительность терапии нилотинибом - 84 (6-259) месяца, медиана возраста при назначении терапии нилотинибом составила 34 (14 – 52) года (Таблица 3).

**Таблица 3.** Гендерно-возрастная и клиническая характеристика пациентов с ХМЛ

<i>Показатель</i>	ХМЛ дебют (n=34)	Терапия Иматинибом (n=30)	Терапия Нилотинибом (n=30)
Мужчины / Женщины, n (%)	18(53)/16(47)	16(53)/14(47)	12(40)/18(60)
Возраст, Ме (интервал), лет: - при диагностике ХМПН - при назначении терапии (иматинибом или нилотинибом) -при офтальмологической оценке	61 (25 – 83) 61 (25 – 83) 61 (25 – 83)	61 (25 – 83) 61 (25 – 83) 61 (25 – 83)	32 (12 – 51) 34 (14 – 52) 41 (24 – 54)
Длительность заболевания от диагностики до начала терапии (иматинибом или нилотинибом) Ме (интервал), мес.	-	0,1 (0,1-0,5)	10 (0,1-171)
Длительность терапии иматинибом/нилотинибом на момент осмотра, Ме (интервал), мес.	-	6	84 (6 – 259)
Фаза ХМЛ при диагностике: ХФ / БК, n(%)	34(100)/0	30(100)/0	30(100)/0
Фаза ХМЛ во время офтальмологического осмотра: ХФ / БК, n (%)	34(100)/0	30(100)/0	30(100)/0

#### **2.1.4 Характеристика пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей, без ранее установленного диагноза ХМПН**

В данную группу вошло 53 пациента с установленным диагнозом окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей без установленного диагноза ХМПН. Пациенты проходили лечение в стационаре МГОЦ ГБУЗ ММНКЦ Боткинская больница ДЗМ.

Медиана возраста пациентов в данной группе составила 59 (30 – 87) лет. В исследование включено 28 (53%) мужчин и 25 (47%) женщин.

Пациентам поставлен диагноз на основании клинической картины согласно клиническим рекомендациям [7].

В соответствии с классификацией окклюзии ретинальных вен с учетом типа и анатомической локализации окклюзии обследованная группа пациентов из 53 пациентов включала 47 пациентов с окклюзией ЦВС, 6 пациентов с окклюзией ветви ЦВС, у 50 пациентов был неишемический тип окклюзии ЦВС или её ветвей, у 3 пациентов – ишемический [7].

#### **2.1.5 Характеристика группы контроля**

В данную группу вошло 30 здоровых участников исследования (60 глаз), которые не имеют глазной патологии и установленного диагноза ХМПН.

Медиана возраста пациентов в данной группе составила 53 (26 – 75) года. В исследование включено 15 (50%) мужчин и 15 (50%) женщин.

### **2.2. Методы исследования пациентов**

#### **2.2.1. Сбор данных анамнеза и клинико-диагностических заключений**

Пациенты с ХМПН получали лечение в Московском городском гематологическом центре (МГГЦ), наблюдались гематологом. Больные группы сравнения с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей получали

терапию в условиях стационара в Московском городском офтальмологическом центре (МГОЦ), наблюдались офтальмологом.

При сборе анамнестических данных и изучении клинико-диагностических показателей учитывались сроки установления диагноза, вид и продолжительность принимаемой терапии, наличие сопутствующих соматических заболеваний, показатели гемограммы, коагулограммы, результаты морфологического, цитогенетического исследования костного мозга, молекулярно-генетических тестов.

В соответствии с задачами диссертационной работы пациентам проводили только диагностические манипуляции, терапия офтальмологической патологии проводилась лечащими врачами отделения.

### **2.2.2. Стандартные офтальмологические методы обследования**

Для оценки офтальмологического статуса всем пациентам выполнялись стандартные и специальные инструментальные методы исследования.

Стандартное офтальмологическое обследование заключалось в определении максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) при помощи проектора оптометров «Томеу (ТСП-1000)» и стандартного набора стекол; авторефрактометрии на приборе Auto Kerato-Refractometer KR-1 (Topcon, Япония); измерении уровня ВГД при помощи пневмотонометра Computerized Tonometer СТ-1Р (Topcon, Япония); биомикроскопии переднего отрезка глаза при помощи щелевой лампы SL-2G (Topcon, Япония); офтальмоскопии глазного дна при помощи щелевой лампы и асферической линзы +78 дптр (Volk, США) в условиях медикаментозного мидриаза.

### **2.2.3. Специальные офтальмологические методы обследования**

*Фоторегистрацию глазного дна (ФРГД)* проводили с использованием цифровой фундус-камеры (Visucam 500) фирмы «Zeiss», Германия (part number: 000000-1781-493\_GA\_GB\_230710, 2010 г.) с захватом области ДЗН,

макулярной области сетчатки, верхних/нижних темпоральных/назальных сосудистых аркад в бесконтактном режиме. Фундус-камера работает по принципу офтальмоскопа и отражает глазное дно под углом поля зрения 30° или 45°.

*Микропериметрия* проведена при помощи фундус-микропериметра MAIA (CenterVue, Италия, model: TES2 23LTAO0413W68 2505 15Z, part number: 00017609, 2010 г.). в программном режиме «Fast exam». С помощью микропериметра MAIA производится оценка светочувствительности макулярной зоны сетчатки в 37 точках измерения в децибелах (Дб), локализации и устойчивости фиксации взора, а также получение изображения сетчатки в инфракрасном режиме с углом обзора 36°. Яркость воспроизводимых стимулов варьирует от 0 до 27 Дб, размер стимула Goldmann III, длительность подачи стимула 200 мс. Микропериметр последовательно предъявляет 37 стимулов, расположенных по всем меридианам в 30° от точки фиксации, которая определяется прибором автоматически. После окончания исследования прибор самостоятельно определяет средний показатель светочувствительности макулярной области сетчатки. Данный микропериметр снабжен нормативной базой данных для проведения сравнительной оценки светочувствительности сетчатки конкретного пациента с базой данных здоровых людей.

*Оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография* выполнены с помощью томографа Retina Scan-3000 Advance «NIDEK» (model: rs-3000 advance, part number: 651063). Целью являлась оценка структурных изменений витреомакулярного интерфейса и изучение гемодинамики сетчатки и хориоидеи.

Для оценки состояния заднего отдела глаза исследование проводилось в нескольких программных режимах. Качественная оценка состояния сетчатки в макулярной области осуществлялась по линейному скану «Macula line» и по протоколу «Macula Map» – карта макулярной области с площадью нормативной базы 9×9 мм.

Количественная оценка показателей сосудистой сети сетчатки и хориоидеи выполнялась программном режиме «Macula map – Angioscan» (площадь сканирования –  $3,0 \times 3,0$  мм). Группу количественных показателей составляли центральная толщина сетчатки в fovea (ЦТС, мкм); толщина субфовеолярной хориоидеи (мкм); площадь ( $\text{мм}^2$ ), периметр (мм) и индекс окружности фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ); плотность гемоперфузии (%) поверхностного и глубокого капиллярного сплетения сетчатки (ПКСС и ГКСС), слоя хориокапилляров (СХК) и глубокого слоя хориоидеи (ГСХ) в фовеальной и парафовеальной зоне макулярной области. Расчет количественных показателей производился автоматически встроенным программным обеспечением прибора. Также использован режим «Disc Map - Angioscan» – карта диска зрительного нерва с площадью нормативной базы  $3 \times 3$  показателями перфузии, сосудистой плотности в области радиального капиллярного сосудистого сплетения (РКСС) ДЗН.

Показатель гемоперфузии (%) выражался в отношении общей площади перфузированных сосудов ( $\text{мм}^2$ ) к общей зоне измерения ( $\text{мм}^2$ ).

Сегментация сосудистых сплетений сетчатки и хориоидеи проводилась автоматически программным обеспечением томографа: ПКСС – на 3 мкм ниже внутренней пограничной мембраны до 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; ГКСС – от 15 до 70 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; ХК – от 10 до 20 мкм ниже мембраны Бруха; глубокий слой хориоидеи (слой Саттлера и Галлера) – от 20 до 100 мкм ниже мембраны Бруха.

Некоторые показатели были разделены на группы бинарных, критерии которых оценивались наличием или отсутствием таковых. В них вошли: наличие ССГ у пациента, ангиопатии сосудов конъюнктивы, сосудов сетчатки, интравитреальных геморрагий (фоновой ангиоретинопатии).

#### 2.2.4. Генетические методы исследования

Для проведения молекулярно-генетических исследований в качестве материала использовалась периферическая кровь, которая была получена путем пункции локтевой вены и стабилизирована 2,5% раствором ЭДТА в соотношении 10:1.

Определение драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* проводилось методом ПЦР в реальном времени по технологии TaqMan с использованием тест-систем производства ООО "ГеноТехнология" (Москва, Российская Федерация) по инструкции производителя: 1. *JAK2 V617F*-тест (РУ №РЗН 2015/2635) - кат. № 04001Q 2. *CALR*-тест (мутация с.1092\_1143del del 52bp; мутация с.1154\_1155 insTTGTC) кат. № 04003Q 3. *MPLW515L/K*-тест - кат. № 04002Q.

Качественное определение мутации *JAK2V617F* проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Определение аллельной нагрузки (процентного содержания) мутантного аллеля *JAK2V617F* проводили с использованием «Набора реагентов для обнаружения мутации *JAK2V617F* («Синтол», Россия) согласно инструкции.

Для выявления гена *BCR-ABL* проводились качественная и количественная ПЦР.

Определение мутаций *CALR* и *MPL* осуществлялось путем аллель-специфической ПЦР (в редких случаях секвенирование по Сенгеру) (Генетический анализатор Applied Biosystems 3500 США).

Для проведения NGS выделяли ДНК из цельной крови набором реагентов «К-СОРБ» (НПК «Синтол», Россия) по инструкции производителя. Чистоту ДНК и РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Scientific, США), при этом для всех образцов соотношение OD260/280 >1,8. Концентрацию ДНК определяли флуорометрическим количественным определением с использованием флуориметра Qubit 4.0 (ThermoFisher Scientific, США) с набором для анализа QuDye HS (Lumiprobe, Россия). В работе использовали готовую панель генов AmpliSeq for Illumina Myeloid Panel

(Illumina Inc., США). Данная панель позволяет проводить мультиплексное целевое ПЦР-обогащение 17 генов полностью (экзоны и интроны) и 23 генов по горячим точкам. Пробоподготовку к NGS проводили с использованием набора AmpliSeq™ Library PLUS for Illumina (Illumina Inc., США) с индексированием AmpliSeq™ UD Indexes for Illumina® (Illumina Inc., США) по инструкции производителя. Секвенирование проводили на приборе MiSeqDx (Illumina Inc., США) с набором MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina Inc., США).

Для анализа полученных данных использовали приложения для ампликонов ДНК (Illumina Inc., США) от BaseSpace™ Sequence Hub. Варианты были отобраны и отфильтрованы с использованием различных баз данных, включая COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) и классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями AMP/ASCO/CAP, Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) по интерпретации и отчетности соматических вариантов (42, 43).

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) проводилось с использованием костного мозга, в ряде случаев (при сложностях диагностики) - методом FISH с использованием периферической крови.

### **2.3. Статистическая обработка полученных результатов**

Сбор сведений и их последующий анализ выполняли в программе Microsoft Excel 21 в составе пакета Microsoft Office 2021. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладных программ Statistica 14.0, SAS JMP 11.

Распределение количественных показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и критерия Шапиро–Уилка. Для описания количественных показателей использовались средние арифметические

величины стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) или медиана ( $Me$ ) и нижний/верхний квартили [ $Q1;Q3$ ] в случае отсутствия нормального распределения.

T–критерий Стьюдента использовали для сравнения двух групп по количественным показателям, имеющим нормальное распределение.

U–критерий Манна–Уитни использовали для сравнения числовых данных при отсутствии нормального распределения.

Критерий Фишера был использован для сравнительного анализа качественных данных.

Однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела–Уоллиса использован для сравнения трех и более групп по количественному показателю.

Статистическая значимость отличий групп для категориальных и бинарных шкал для независимых групп определялась с помощью метода Хи-квадрат и для зависимых групп при помощи критерия МакНеймера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

С помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $\chi^2$ -критерия Пирсона) и коэффициента Спирмена проводился корреляционный анализ, определение направления корреляционной взаимосвязи количественных данных.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**3.1. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов с ПМФ, Пост-ЭТ МФ, Пост-ИП МФ в дебюте заболевания, при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом**

**3.1.1. Клинико–морфофункциональные офтальмологические показатели пациентов в дебюте ПМФ, на фоне терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом**

Проведен анализ зрительных функций пациентов в дебюте ПМФ, при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом. Результаты представлены в таблице 4.

### **Пациенты с дебютом ПМФ**

Проведено офтальмологическое обследование 17 пациентов (33 глаза) с дебютом ПМФ.

По данным объективных методов исследований МКОЗ в исследуемой группе составляла 1,0 (Ме [0,9;1,0]), показатели ВГД – 18 мм рт. ст. (Ме [16,3; 20,0]).

Зафиксированы аномалии рефракции: в 36 % (n = 12) обследованных глаз выявлена миопическая рефракция, в 42 % (n = 14) – гиперметропическая, в 21 % (n = 7) случаев глаза были эметропичными.

Также в 39 % случаев (n = 13) наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 18 % (n = 6) случаев до субнормальных значений, в 21 % (n = 7) случаев - до патологически сниженных значений.

### **Пациенты с первичным и вторичным МФ, получавшие терапию гидроксикарбамидом**

Также проведена клинико–морфофункциональная оценка офтальмологических показателей 30 пациентов (60 глаз), получавших терапию гидроксикарбамидом.

В исследованной когорте МКОЗ составляла 0,9 (Ме [0,8;1,0]), показатели ВГД – 18 мм рт. ст. (Ме [15; 21]).

Зафиксированы аномалии рефракции: в 23,3 % (n = 14) глаз выявлена миопическая рефракция, в 33,3 % (n = 20) – гиперметропическая, 43,3 % (n = 26) глаз был эметропичным.

В 61 % случаев (n = 37) наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 23 % (n = 14) случаев до субнормальных значений, в 38% (n = 23) - до патологически сниженных значений.

### **Пациенты с первичным и вторичным МФ, получавшие терапию руксолитинибом**

По данным объективных методов исследований в группе из 51 пациента с МФ (99 глаз), получавших руксолитиниб, МКОЗ составляла 1,0 (Ме [0,9;1,0]), показатели ВГД – 18 мм рт. ст. (Ме [16; 20,8]).

Зафиксированы аномалии рефракции: в 29 % (n = 29) глаз выявлена миопическая рефракция, в 26 % (n = 26) – гиперметропическая, 46 % (n = 46) глаз были эметропичными.

Также в 45 % случаев (n = 45) наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 12 % (n = 12) случаев до субнормальных значений, в 33% (n = 33) - до патологически сниженных значений.

Таблица 4. Анализ МКОЗ и светочувствительности сетчатки в макулярной области у пациентов в дебюте ПМФ, при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом

Группа		Показатель			
		МКОЗ*	Средняя светочувствительность макулярной области сетчатки, кол-во больных (%)/ глаз (%)		
			normal	suspect	abnormal
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	1 [0,9; 1]	8(47)/ 20 (61)	4 (24)/ 6 (18)	5(29)/ 7(21)
	получавшие гидроксикарбамид	0,9 [0,8; 1]	6(20)/ 23 (39)	8(27)/ 14 (23)	16(53)/ 23 (38)
	получавшие руксолитиниб	1 [0,9; 1]	20(39)/ 54 (55)	8(16)/ 12 (12)	23(45)/ 33 (33)
Контрольная группа		1 [1; 1]	30(100)/ 60 (100)	0	0

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3];

Исследование показало, что данным МКОЗ, ВГД достоверных отклонений показателей пациентов с МФ от контрольной группы выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При этом зафиксировано достоверное снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области у пациентов всех групп относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Максимальное снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области отмечается у пациентов, длительно получавших гидроксикарбамид. При этом в группах больных с дебютом ПМФ и длительной терапии руксолитинибом, показатель светочувствительности сетчатки достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

По данным биомикроскопии глазного яблока у ряда пациентов была выявлена ангиопатия конъюнктивы: у больных с впервые выявленным диагнозом ПМФ в 12 % случаев ( $n = 4$ ), у пациентов, получавших длительное

время терапию гидроксикарбамидом - в 10 % ( $n = 6$ ), у больных, длительно получающих риксолинтиб - в 4 % случаев ( $n = 4$ ) (Рисунок 4).

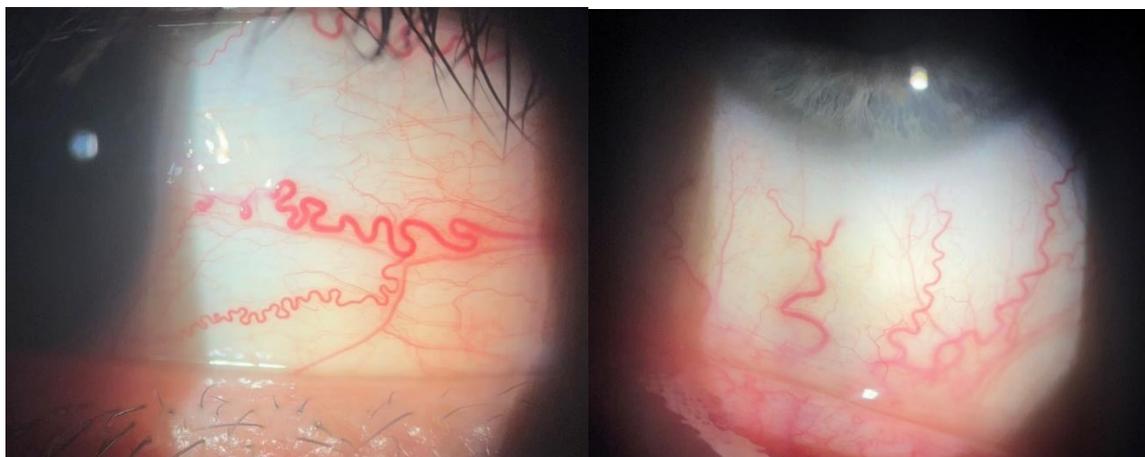


Рисунок 4. Ангиопатия сосудов конъюнктивы у пациентов с МФ

У 1 пациента (1%) была обнаружена врожденная аномалия - зрачковая мембрана. В других случаях передний отдел глаза без особенностей (Рисунок 5).

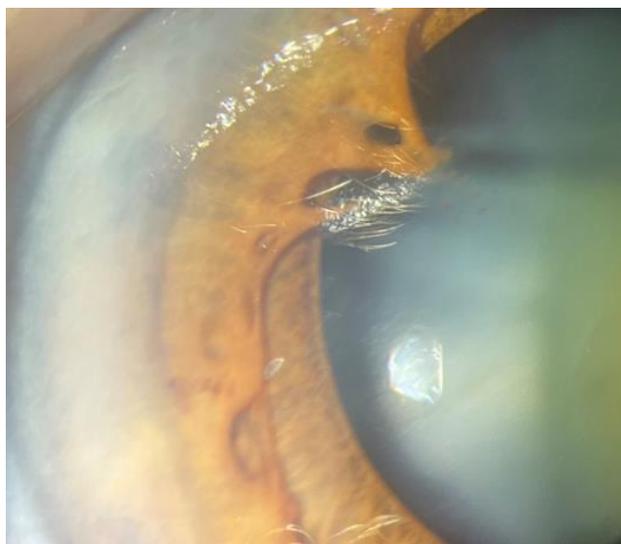


Рисунок 5. Зрачковая мембрана у пациента с МФ

Исследование структур глазного дна осуществлялось с помощью офтальмоскопии и фундус-фоторегистрации.

У пациентов с впервые выставленным диагнозом ПМФ в 76% случаев (n = 26) была выявлена ангиопатия сетчатки, в 3 % (n = 1) случаев - ангиоретинопатия с разнокалиберными кровоизлияниями по ходу сосудистых аркад.

У больных, получавших длительное время терапию гидроксикарбамидом, в 80 % случаев (n = 48) выявлена ангиопатия сосудов сетчатки, в 10 % (n = 6) - ангиоретинопатия.

У пациентов, длительно леченных руксолитинибом, в 75 % случаев (n = 77) выявлена ангиопатия сосудов сетчатки, в 22 % (n = 22) случаев - ангиоретинопатия (Рисунок 6, Таблица 5).

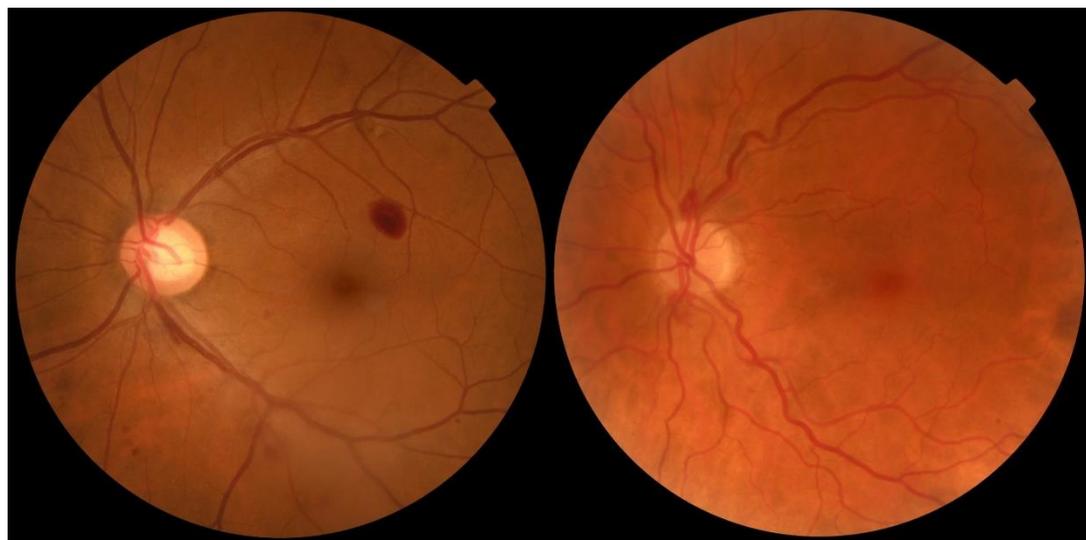


Рисунок 6. Ангиоретинопатия у пациентов с МФ

Таблица 5. Анализ результатов биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов с МФ

Группа		Показатель, кол-во пациентов (%) / глаз (%)		
		Ангиопатия конъюнктивы	Ангиопатия сетчатки	Ангиоретинопатия
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	2(12) / 4 (12)	13(76) / 26 (76)	1(6) / 1 (3)
	получавшие гидроксикарбамид	3(10) / 6(10)	24(80) / 48 (80)	5(17) / 6(10)

	получавшие руксолитиниб	2(4)/ 4(4)	39(76)/ 77(75)	16(31)/ 22 (22)
Контрольная группа		1(3)/ 2(3)	2(7)/ 4(7)	0

Также при обследовании заднего отдела глаза общей группы больных с МФ были диагностированы: астероидный гиалоз ( $n = 3$ ), возрастная макулярная дегенерация, сухая форма ( $n = 24$ ), периферическая хориоретинальная дистрофия ( $n = 13$ ), периферическая витреохориоретинальная дистрофия, которая потребовала проведение отграничительной периферической лазеркоагуляции сетчатки ( $n = 8$ ), невус хориоидеи ( $n = 2$ ).

При анализе качественных и количественных показателей данных ОКТ в большинстве случаев патологических изменений не выявлено. Как уже отмечалось выше, в 24 случаях обнаружены сухие друзы в макулярной области сетчатки, диагностирована ВМД, сухая форма. У пациентов с ангиоретинопатией отмечались разнокалиберные интравитреальные кровоизлияния во внутренних слоях сетчатки.

Статистически значимых различий в толщине сетчатки в области фовеолы, фовеа и парафовеа между группами обследуемых пациентов и контрольной группой выявлено не было. Однако обращает на себя внимание толщина хориоидеи в макулярной области, выявлено статистически значимое снижение толщины хориоидеи в обследуемых группах по сравнению с группой контроля: в группе ПМФ – 235 мкм, (Me, [202; 366,3]); в группе пациентов, получающих гидроксикарбамид, - 277 мкм, (Me, [223; 319]); в группе пациентов, получающих руксолитиниб, - 243 мкм, (Me, [180,3; 297]), против группы контроля, где толщина хориоидеи составила 326 мкм, (Me, [285; 384]),  $p < 0,05$  (Таблица 6).

Таблица 6. Параметры макулярной области по данным ОКТ у пациентов с МФ

Группа		ОСТ Macula			
		Толщина сетчатки в foveola (мкм)	Толщина сетчатки в fovea (мкм)	Толщина сетчатки в parafovea (мкм)	Толщина хориоидеи (мкм)
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	235 [223; 252,8]	328 [314; 335,8]	288,1 [275,8; 299,1]	235 [202; 366,3]
	получавшие гидроксикарбамид	223 [214; 235]	324,5 [314,1; 338,9]	289,6 [281,4; 296]	277 [223; 319]
	получавшие руксолитиниб	225 [214; 238,3]	322,3 [303,5; 332,4]	283,8 [272,4; 294,2]	243 [180,3; 297]
Контрольная группа		223 [213; 235]	320 [317; 326]	298 [281,3; 300,8]	326 [285; 384]

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3].

Таким образом, можно отметить, что в когорте пациентов с дебютом ПМФ, первичным и вторичным МФ, получающих терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, были отмечены различные офтальмологические проявления, такие как ангиопатия конъюнктивы, сетчатки, ангиоретинопатия, что не наблюдалось в группе контроля. Показатели МКОЗ были высокими и не отличались от таковых в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Однако было зафиксировано снижение показателей светочувствительности сетчатки в макулярной области (относительно группы контроля) во всей когорте пациентов с МФ ( $p < 0,05$ ) (в группе пациентов, принимающих гидроксикарбамид значения несколько ниже, чем у пациентов с дебютом ПМФ и пациентов с МФ, получающих руксолитиниб). Показатели толщины сетчатки по данным ОКТ не отличались от группы контроля ( $p > 0,05$ ), однако отмечено снижение толщины хориоидеи в макулярной зоне во всей группе пациентов с МФ ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.2. Результаты анализа гемодинамических показателей макулярной области у пациентов в дебюте ПМФ, при терапии гидроксикарбамидом, руксолитинибом

Оценка ретинального и хориоидального кровотока макулярной области сетчатки осуществляли с помощью ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА). Качественный анализ полученных ангиограмм позволил выявить зоны, лишенные капиллярной перфузии с обеднением сосудистого рисунка (Рисунок 7).

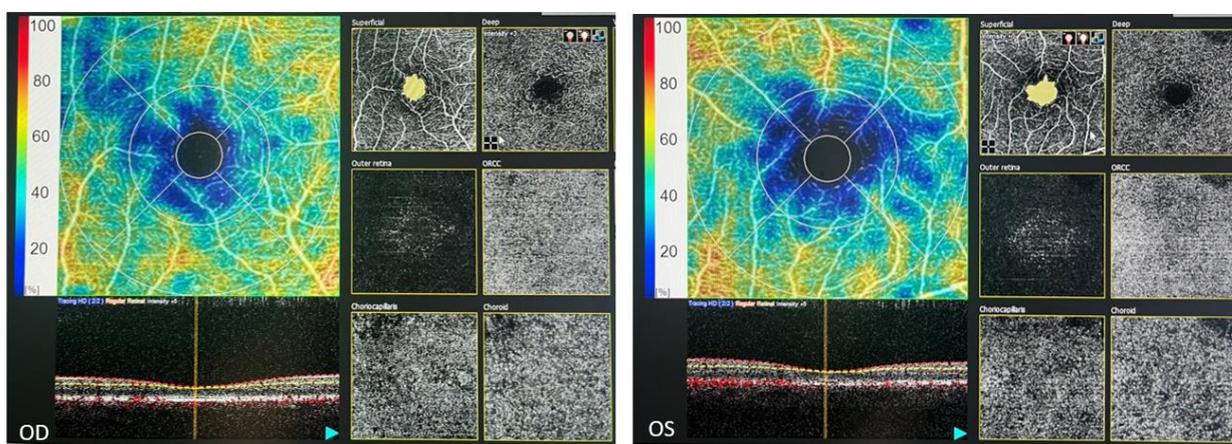


Рисунок 7. Ангиограммы ПКСС с зонами, лишенными капиллярной перфузии

Проанализированы параметры ФАЗ по данным ОКТА. По полученным количественным результатам ОКТА статистически значимых изменений площади ФАЗ у пациентов с МФ относительно группы контроля и между показателями внутри группы пациентов с МФ не было выявлено ( $0,32 \text{ мм}^2$ ,  $0,3 \text{ мм}^2$ ,  $0,3 \text{ мм}^2$  против  $0,26 \text{ мм}^2$  в группе контроля) ( $p > 0,05$ ). Показатели периметра ФАЗ у пациентов с МФ статистически выше показателей уровня контроля ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить статистически значимое уменьшение периметра ФАЗ у пациентов с МФ в ходе терапии гидроксикарбамидом ( $2,94 \text{ мм}$ ) и руксолитинибом ( $2,81 \text{ мм}$ ) по сравнению с группой пациентов в дебюте заболевания ( $3,11 \text{ мм}$ ) ( $p < 0,05$ ). Отмечен сниженный индекс окружности ФАЗ как у пациентов в дебюте ПМФ ( $0,4$ ), так и у больных, получавших терапию

гидроксикарбамидом (0,43) и руксолитинибом (0,44), в сравнении с показателями группы контроля (0,59) ( $p < 0,05$ ). Между показателями пациентов в группе с МФ статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). (Таблица 7).

Таблица 7. Параметры ФАЗ по данным ОКТА у пациентов с МФ

Параметры ФАЗ	Группа		Me	Q1 – Q3	n*
Площадь, мм <sup>2</sup>	Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	0,32	0,2 - 0,37	33
		получавшие гидроксикарбамид	0,3	0,23 - 0,36	60
		получавшие руксолитиниб	0,3	0,22 - 0,36	58
	Контрольная группа		0,26	0,24 - 0,27	60
Периметр, мм	Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	3,11	2,61 - 3,36	33
		получавшие гидроксикарбамид	2,94	2,49 - 3,3	60
		получавшие руксолитиниб	2,81	2,4 - 3,29	58
	Контрольная группа		2,61	2,35 - 2,65	60
Индекс окружности	Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	0,4	0,35 - 0,46	33
		получавшие гидроксикарбамид	0,43	0,36 - 0,49	60
		получавшие руксолитиниб	0,44	0,39 - 0,5	58
	Контрольная группа		0,59	0,57 - 0,6	60
Примечания: * – количество глаз.					

Проанализированы показатели плотности гемоперфузии ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ. Было отмечено снижение показателей в общей группе пациентов с МФ относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Показатели плотности гемоперфузии ПКСС у пациентов в дебюте ПМФ выше, чем в группе больных, принимающих терапию гидроксикарбамидом.

((Me): 29,5% против 25,9%;  $p < 0,05$ ). Максимальные показатели наблюдались у пациентов, принимающих терапию руксолитинибом ((Me): 34,5%;  $p < 0,05$ ).

Та же концепция отмечена и при оценке показателей гемоперфузии ГКСС. Показатели гемоперфузии пациентов с ПМФ в дебюте заболевания выше, чем показатели пациентов, получающих гидроксикарбамид ((Me): 10,8% против 7,5%;  $p < 0,05$ ). Однако показатели больных, получающих руксолитиниб, значительно выше показателей двух предыдущих подгрупп ((Me): 14,0%;  $p < 0,05$ ).

Показатели плотности гемоперфузии слоя хориокапилляров и глубокого слоя хориоидеи в группах пациентов с ПМФ в дебюте и пациентов, принимающих терапию гидроксикарбамидом не имели статистически значимых различий. Данные показатели у группы больных, принимающих терапию руксолитинибом, статистически значимо выше ((Me): 49,0% против 41,3% и 43,5 % соответственно;  $p < 0,05$ ) (Таблица 8).

Отмечено значительное снижение показателей сосудистой плотности ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ у пациентов с МФ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Показатели больных в дебюте ПМФ, а также у пациентов, принимающих терапию гидроксикарбамидом, не имели существенных отличий ( $p > 0,05$ ). Однако показатели сосудистой плотности СХК и ГСХ у пациентов, принимающих терапию руксолитинибом, имели статистически значимые более высокие показатели относительно показателей группы пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, принимающих терапию гидроксикарбамидом ( $p < 0,05$ ) (Таблица 9).

Таблица 8. Анализ плотности гемоперфузии по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов в дебюте ПМФ, получавших терапию гидроксикарбамидом и руксолитинибом

Группа		Показатель плотности гемоперфузии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель плотности гемоперфузии глубокого капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель плотности гемоперфузии слоя хориокапилляров*, %			Показатель плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи*, %		
		Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	22,5 [14; 31,8]	36,5 [27,8; 45]	29,5 [20,9; 38,4]	7,5 [2,3; 11,5]	14 [7,3; 23,3]	10,8 [4,8; 17,4]	41,5 [28,3; 50,3]	41 [25; 52]	41,3 [26,7; 51,2]	45,5 [38,3; 52]	46,5 [41,3; 51]	46 [39,8; 51,5]
	получавшие гидроксикарбамид	16,5 [11; 29,3]	34,5 [22,8; 45,3]	25,5 [16,9; 37,3]	4,5 [2; 11]	10,5 [3; 22]	7,5 [2,5; 16,5]	46 [26,8; 53,5]	41 [30,8; 50,5]	43,5 [28,8; 52]	47,5 [37,8; 54]	48 [40; 52]	47,8 [38,9; 53]
	получавшие руксолитиниб	24 [13,8; 34]	45 [30; 52,3]	34,5 [21,9; 43,2]	9 [3; 16]	19 [7; 29,5]	14 [5; 22,8]	49,5 [36,8; 53]	48,5 [36,3; 53]	49 [36,6; 53]	50 [42,8; 52,3]	50,5 [46; 53]	50,3 [44,4; 52,7]
Контрольная группа		39 [38; 39,3]	53 [51; 54]	46 [44,5; 46,7]	21 [20; 21]	45 [44; 45,3]	33 [32; 33,2]	56 [55; 56]	55 [54; 56]	55,5 [54,5; 56]	57,5 [57; 58]	58 [56,8; 59]	57,8 [56,9; 58,5]

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]

Таблица 9. Анализ сосудистой плотности по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов в дебюте ПМФ, пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом и руксолитинибом

Группа		Показатель сосудистой плотности поверхностного капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель сосудистой плотности глубокого капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель сосудистой плотности слоя хориокапилляров*, %			Показатель сосудистой плотности глубокого слоя хориоидеи*, %		
		Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	9 [5,3; 11,8]	15,5 [11; 17]	12,3 [8,2; 14,4]	3 [1; 4,8]	6,5 [4; 9,8]	4,8 [2,5; 7,3]	16,5 [10,3; 18,8]	16,5 [10; 21]	16,5 [10,2; 19,9]	16,5 [14; 18]	17 [15; 18]	16,8 [14,5; 18]
	получавшие гидроксикарбамид	8 [5; 11]	12,5 [9; 17]	10,3 [7; 14]	2 [0; 4,3]	5 [2; 9,3]	3,5 [1; 6,8]	17,5 [11; 21]	16 [12; 19]	16,8 [11,5; 20]	17 [13,5; 19,3]	17 [12,8; 18]	17 [13,2; 18,7]
	получавшие руксолитиниб	10 [6; 13]	16,5 [11,8; 19]	13,3 [8,9; 16]	5 [1; 7]	9 [4; 14]	7 [2,5; 10,5]	20 [15; 21]	19 [15,5; 21]	19,5 [15,3; 21]	18 [16; 19]	18 [16; 19]	18 [16; 19]
Контрольная группа		15 [13,8; 16]	20 [19; 21]	17,5 [16,4; 18,5]	8 [8; 9]	18,5 [18; 19]	13,3 [13; 14]	21 [20; 22]	22 [21; 22]	21,5 [20,5; 22]	20 [19; 22]	19 [19; 20]	19,5 [19; 21]

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]

Проведена оценка плотности гемоперфузии и сосудистой плотности в области радиального капиллярного сосудистого сплетения (РКСС) ДЗН. Отмечается снижение показателей как плотности гемоперфузии, так и сосудистой плотности РКСС во всей группе с МФ относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Показатели плотности гемоперфузии и сосудистой плотности РКСС в группах пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, принимающих терапию гидроксикарбамидом, не имели статистически значимых различий ((Me): 50,0% и 49,5%; (Me): 17,0% и 16,0% соответственно;  $p > 0,05$ ). Однако данные показатели у группы больных, принимающих терапию руксолитинибом, статистически значимо выше ((Me): 53,0% против 50,0% и 49,5 %; 19,0% против 17,0% и 16,0% соответственно;  $p < 0,05$ ) (Таблица 10).

Таблица 10. Анализ сосудистой плотности и плотности гемоперфузии РКСС ДЗН по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов в дебюте ПМФ, пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом и руксолитинибом

Группа		РКСС Плотность перфузии*, %	РКСС Сосудистая плотность*, %
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	50 [40; 52]	17 [13,5; 18]
	получавшие гидроксикарбамид	49,5 [43; 55]	16 [14; 19]
	получавшие руксолитиниб	53 [48; 55]	19 [17; 20]
Контрольная группа		59 [59; 60,3]	21 [20; 22]

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3];

Таким образом, по данным ОКТА в группе пациентов с дебютом ПМФ, первичным и вторичным МФ, получающих терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, наблюдается снижение индекса и увеличение периметра окружности ФАЗ относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). При этом показатели периметра окружности ФАЗ меньше у пациентов, принимающих гидроксикарбамид и руксолитиниб, относительно группы пациентов в дебюте ПМФ ( $p < 0,05$ ) и приближаются к показателям группы контроля. По данным ОКТА значения сосудистой плотности и гемоперфузии сетчатки ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ и РКСС ДЗН у всей группы пациентов с МФ ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Однако было отмечено, что показатели в группе пациентов с МФ, принимающих терапию руксолитинибом, выше, чем у пациентов в дебюте ПМФ и пациентов, принимающих терапию гидроксикарбамидом ( $p < 0,05$ ).

### **3.1.3. Определение связей между офтальмологическими нарушениями и показателями гемограммы, группой риска прогрессии заболевания, степенью фиброза, генетического статуса пациентов с МФ**

#### **3.1.3.1. Выявление связей между офтальмологическими проявлениями и показателями гемограммы пациентов с МФ**

Для определения возможной связи между офтальмологическими проявлениями и гемограммой проанализирована вся группа пациентов с МФ ( $n = 98$ ). Рассматривались гематологические показатели на момент офтальмологического осмотра.

Медиана количества лейкоцитов составила  $8,3 \pm 10,9 \times 10^9/л$ . В соответствии с количеством лейкоцитов для анализа данные пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, у которых уровень лейкоцитов меньше  $4,0 \times 10^9/л$  – 10 пациентов (10 %);  $4,0 - 9,0 \times 10^9/л$  – 47 пациентов (48 %); выше  $9,0 \times 10^9/л$  – 41 пациент (42 %) (т.е. ниже, в пределах и выше нормы).

Медиана количества тромбоцитов составила  $186,5 \pm 205,8 \times 10^9/л$ . В соответствии с количеством тромбоцитов для анализа данные пациенты были

разделены на 3 группы: пациенты, у которых уровень тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/л$  (выраженная тромбоцитопения) – 22 пациента (22%),  $100 – 450 \times 10^9/л$  – 60 пациентов (61%), выше нормы –  $450 \times 10^9/л$  и более – 16 пациентов (16%).

Медиана количества эритроцитов соответствовала  $3,8 \pm 0,9 \times 10^{12}/л$ . Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от уровня эритроцитов (меньше, в пределах нормальных значений и выше нормы). Учитывались показатели нормы для женщин  $3,7 – 4,7 \times 10^{12}/л$ , для мужчин  $4,0 – 5,1 \times 10^{12}/л$ . У 46 (47 %) пациентов количество эритроцитов было ниже нормы, у 37 (38 %) больных в пределах нормативных значений, у 15 (15%) пациентов наблюдался эритроцитоз.

Медиана уровня гемоглобина составила  $119,5 \pm 26,7$  г/л. В соответствии с уровнем гемоглобина для анализа данных пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, у которых уровень гемоглобина меньше 100 г/л (выраженная анемия) – 22 пациента (22%),  $100 – 140$  г/л – 58 пациентов (59%), выше 140 г/л – 18 пациентов (18%).

При анализе полученных данных выявлена зависимость качественных офтальмологических проявлений (ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии) от показателей гемограммы.

В процессе качественного анализа было отмечено, что при отклонении показателей уровня лейкоцитов от нормы во всей группе пациентов с МФ (как при лейкоцитозе, так и при лейкопении) ангиопатия сосудов сетчатки наблюдается чаще ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов с уровнем лейкоцитов выше  $9,0 \times 10^9/л$  в 83 % случаев ( $n = 34$ ) наблюдалась ангиопатия сетчатки, в группе с количеством лейкоцитов ниже  $4,0 \times 10^9/л$  у пациентов имела место ангиопатия сетчатки в 80% случаев ( $n = 8$ ), в группе с нормальными значениями лейкоцитов в 72 % случаев ( $n = 34$ ).

Зависимость между частотой ангиоретинопатии и количеством лейкоцитов не прослеживалась ( $p > 0,05$ ). У пациентов в группе с количеством лейкоцитов ниже  $4,0 \times 10^9/л$  у больных имела место ангиоретинопатия в 30%

случаев ( $n = 3$ ), в группе с нормальными значениями лейкоцитов в 28 % случаев ( $n = 13$ ), с уровнем лейкоцитов выше  $9,0 \times 10^9/\text{л}$  ангиоретинопатия была отмечена в 15 % случаев ( $n = 6$ ) (Рисунок 8).

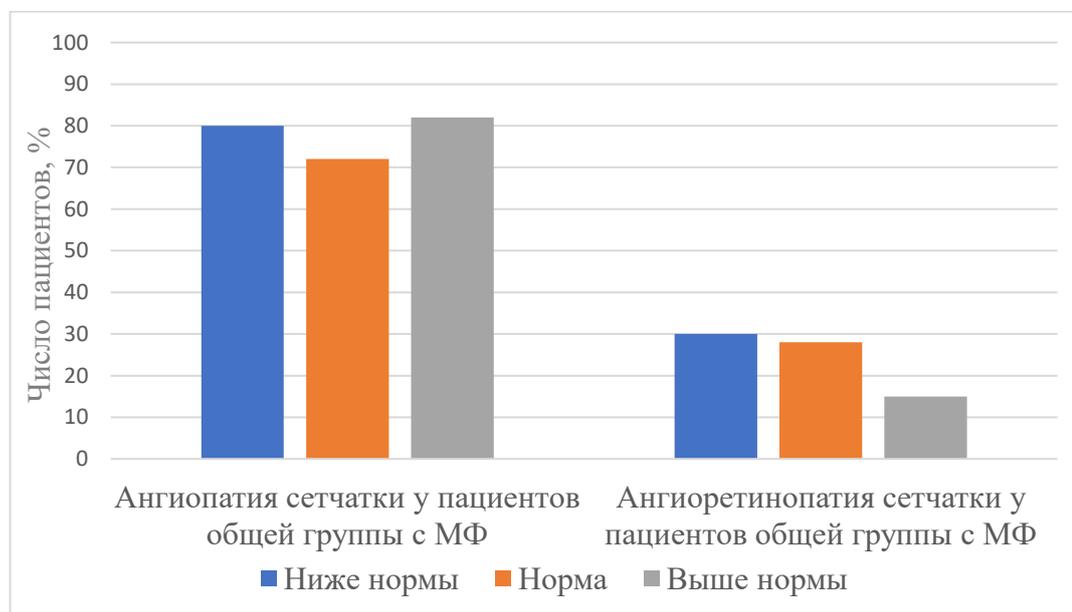


Рисунок 8. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от количества лейкоцитов у пациентов с МФ

При анализе зависимости качественных офтальмологических проявлений от количества тромбоцитов было отмечено, что в общей группе пациентов с МФ при тромбоцитопении (количество тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) ангиопатия сетчатки встречается чаще (86% случаев ( $n = 19$ )), чем в группе пациентов с нормальным содержанием тромбоцитов (75% случаев ( $n = 45$ )) и группе пациентов с тромбоцитозом (75% случаев ( $n = 12$ )) ( $p < 0,05$ ). Ангиоретинопатия также наблюдается чаще у пациентов со сниженным количеством тромбоцитов (55% случаев ( $n = 12$ )) ( $p < 0,05$ ). У больных с нормальным содержанием тромбоцитов ангиоретинопатия встречалась в 15% случаев ( $n = 9$ ) случаев, с тромбоцитозом – в 6 % случаев ( $n = 1$ ) (Рисунок 9).

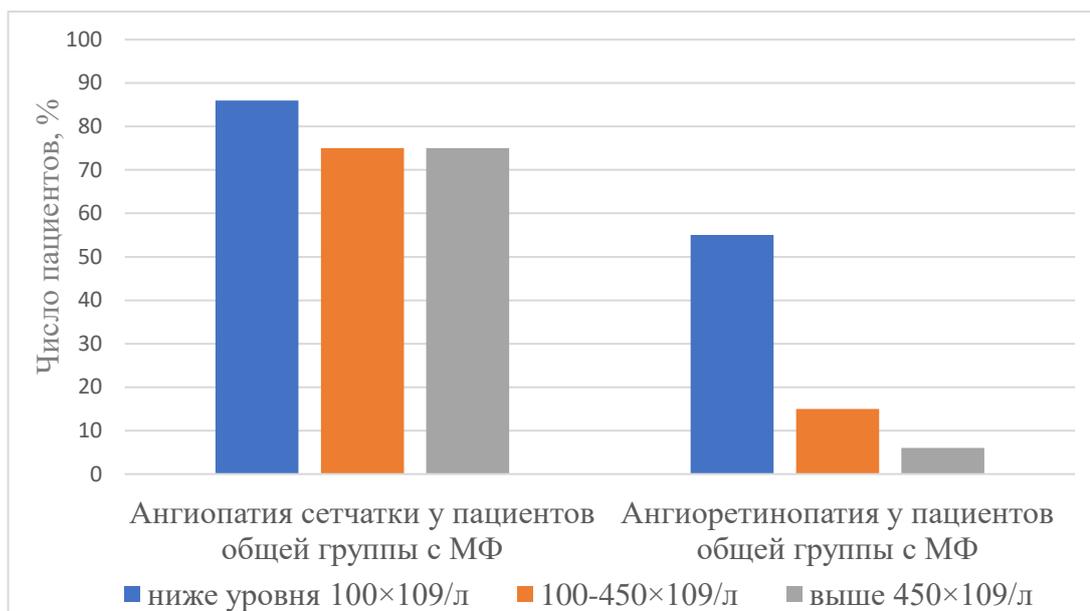


Рисунок 9. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от количества тромбоцитов у пациентов с МФ

При анализе зависимости качественных офтальмологических проявлений от количества эритроцитов было отмечено, при отклонении количества эритроцитов от нормы во всей группе пациентов с МФ ангиопатия сетчатки встречается чаще, чем в группе пациентов с нормальным содержанием эритроцитов ( $p < 0,05$ ). Так, при сниженном количестве эритроцитов ангиопатия сетчатки была отмечена в 83% случаев ( $n = 38$ ), при нормальных значениях эритроцитов – в 70% случаев ( $n = 26$ ), при эритроцитозе – в 80% случаев ( $n = 12$ ). Ангиоретинопатия также наблюдается чаще у пациентов со сниженным содержанием эритроцитов (33% случаев ( $n = 15$ )) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с нормальным количеством эритроцитов ангиоретинопатия встречалась в 16% ( $n = 6$ ) случаев, с эритроцитозом – в 7% ( $n = 1$ ) случаев (Рисунок 10).

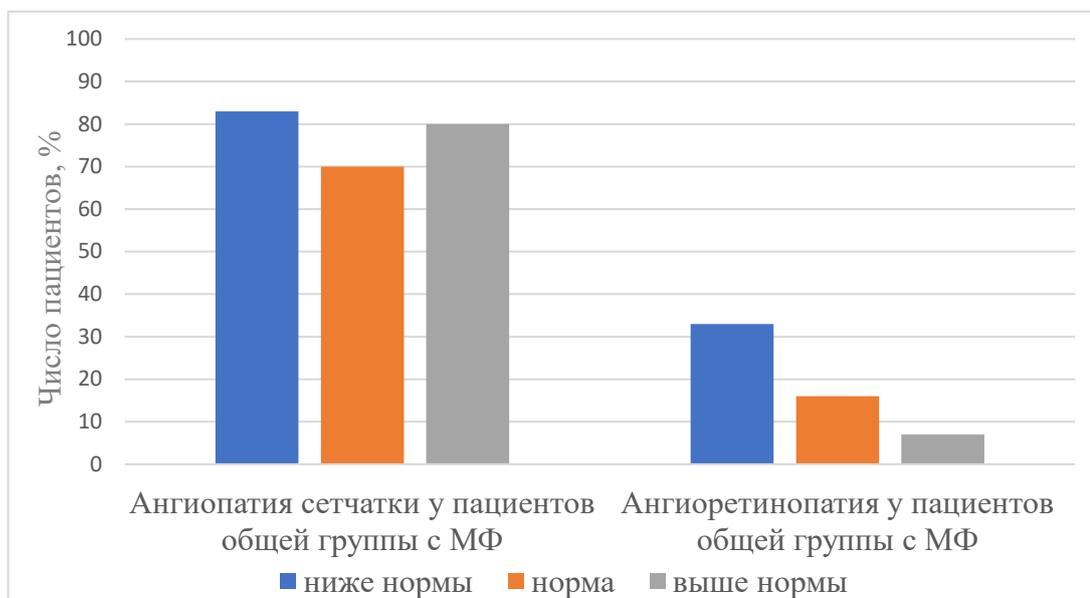


Рисунок 10. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от количества эритроцитов у пациентов с МФ

При анализе зависимости качественных офтальмологических проявлений от уровня гемоглобина было отмечено, что в общей группе пациентов с МФ ангиопатия сетчатки встречается чаще у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина (86% случаев ( $n = 19$ )) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с нормальным уровнем гемоглобина была отмечена ангиопатия сетчатки в 74% случаев ( $n = 43$ ), с повышенным – в 78% случаев ( $n = 14$ ). Ангиоретинопатия также наблюдалась чаще у больных при сниженном уровне гемоглобина (36% случаев ( $n = 8$ )) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с нормальным уровнем гемоглобина ангиоретинопатия отмечалась в 22% случаев ( $n = 13$ ) случаев, при повышенном уровне – в 6 % случаев ( $n = 1$ ) (Рисунок 11).

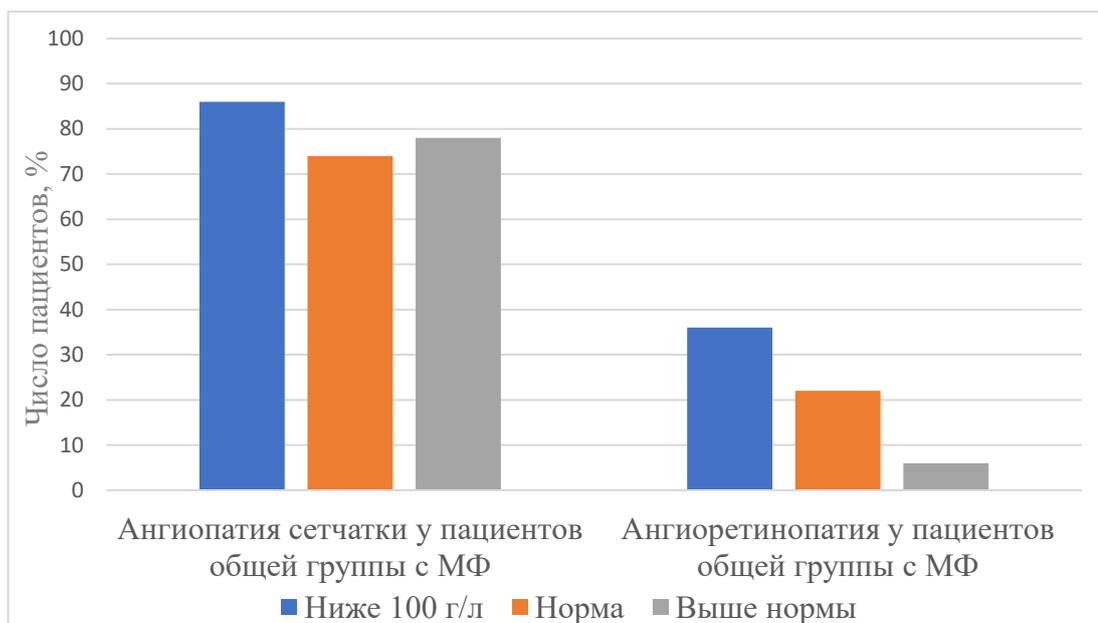


Рисунок 11. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от уровня гемоглобина у пациентов с МФ

В процессе количественного анализа при сопоставлении офтальмологических показателей и данных гемограммы (количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина) пациентов с дебютом ПМФ были обнаружены достоверные корреляции между показателем сосудистой плотности СХК в фовеа и парафовеа с количеством тромбоцитов ( $r_{xy} = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ), а также с уровнем гемоглобина ( $r_{xy} = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогичные корреляции обнаружены между показателем перфузионной плотности СХК в фовеа и парафовеа и количеством тромбоцитов ( $r_{xy} = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем гемоглобина ( $r_{xy} = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

Была также отмечена некоторая зависимость показателей гемоперфузии и сосудистой плотности от уровня гемоглобина, однако корреляции были более слабые. Так, у пациентов с МФ, получающих терапию гидроксикарбамидом, у показателей сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в ГКСС в парафовеа есть корреляции с уровнем гемоглобина ( $r_{xy} = 0,33$  и  $r_{xy} = 0,35$  соответственно;  $p < 0,05$ ). У пациентов, принимающих руксолитиниб, также отмечается корреляция между показателями сосудистой плотности в области фовеа и парафовеа ( $r_{xy} = 0,34$  и  $r_{xy} = 0,35$  соответственно;

$p < 0,05$ ) и показателями гемоперфузии в ГКСС в области фовеа и парафовеа и уровнем гемоглобина ( $r_{xy} = 0,40$  и  $r_{xy} = 0,37$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

### **3.1.3.2. Определение связей между офтальмологическими нарушениями и группой риска прогрессии заболевания, степенью фиброза пациентов с ПМФ в дебюте, с МФ при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом**

При качественном анализе зависимости группы риска прогрессии заболевания в соответствии с прогностической шкалой DIPSS и офтальмологических проявлений у пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, получающих терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом ( $n = 98$ ), было отмечено, что в подавляющем большинстве случаев ангиопатия сетчатки встречалась у пациентов с высокой группой риска ( $n = 7$ ; 100% случаев) ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов с дебютом ПМФ с низким риском прогрессии по прогностической шкале DIPSS в 71% случаев встречалась ангиопатия сетчатки ( $n = 5$ ), при промежуточном-1 - в 75 % случаев ( $n = 6$ ), промежуточном-2 в 100% случаев ( $n = 1$ ), высоком – в 100% случаев ( $n = 1$ ). У больных с МФ, принимающих терапию гидроксикарбамидом, с низким риском прогрессии ангиопатия сетчатки наблюдалась в 80% случаев ( $n = 4$ ), с промежуточным-1 риском – 71% случаев ( $n = 10$ ), с промежуточным-2 – 90% случаев ( $n = 9$ ), с высоким – в 100% случаев ( $n = 1$ ). У пациентов с МФ, получающих терапию руксолитинибом, с низким риском прогрессии по прогностической шкале DIPSS в 78% случаев встречалась ангиопатия сетчатки ( $n = 7$ ), при промежуточном-1 - в 74 % случаев ( $n = 13$ ), промежуточном-2 - в 70% случаев ( $n = 14$ ), высоком – в 100% случаев ( $n = 5$ ) (Рисунок 12).

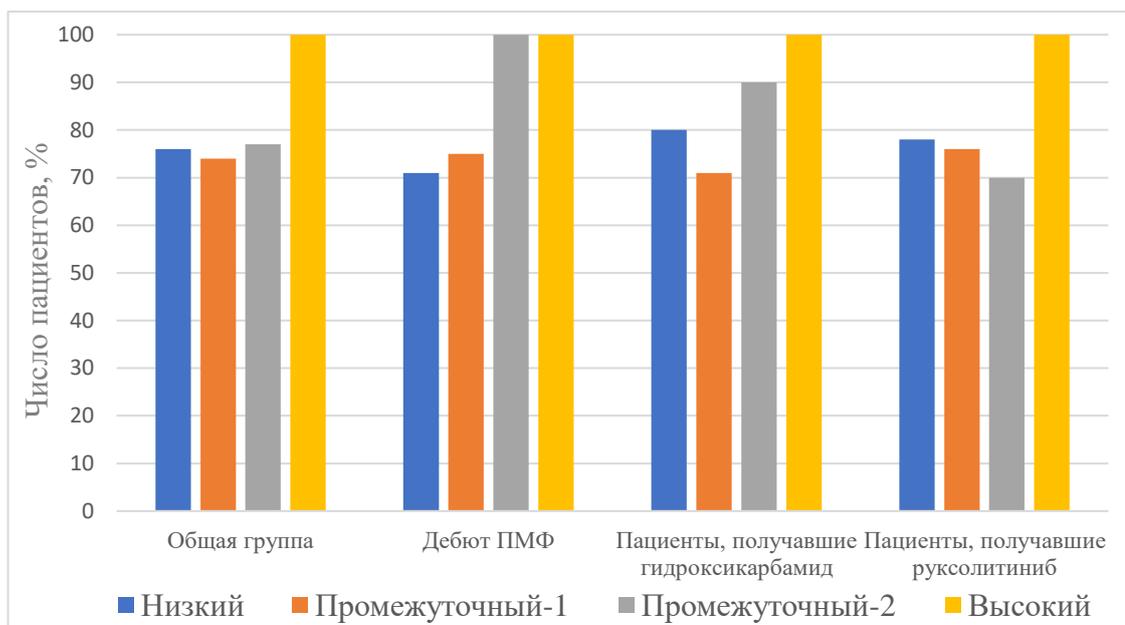


Рисунок 12. Частота ангиопатии сетчатки в зависимости от группы риска согласно прогностической шкале DIPSS

При качественном анализе зависимости между группой риска прогрессии заболевания в соответствии с прогностической шкалой DIPSS и ангиоретинопатией у пациентов с МФ не было отмечено ( $p > 0,05$ ). При низком риске прогрессии ангиоретинопатия встречалась у 24% пациентов ( $n = 5$ ), при промежуточном-1 – у 21% пациентов ( $n = 8$ ), при промежуточном-2 у 23% пациентов ( $n = 7$ ), при высоком у 29% пациентов ( $n = 2$ ).

Также проанализирована зависимость между степенью фиброза и офтальмологическими проявлениями. Было отмечено, что с увеличением степени фиброза наблюдается увеличение встречаемости ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов всей группы с МФ ( $p < 0,05$ ). У больных со степенью фиброза MF-1 в 73% случаев ( $n = 19$ ) отмечена ангиопатия сетчатки, в 12% случаев ( $n = 3$ ) – ангиоретинопатия. У пациентов со степенью фиброза MF-2 в 76% случаев ( $n = 25$ ) отмечена ангиопатия сетчатки, в 21% случаев ( $n = 7$ ) – ангиоретинопатия. У больных со степенью фиброза MF-3 в 82% случаев ( $n = 32$ ) встречается ангиопатия сетчатки, в 31% случаев ( $n = 12$ ) – ангиоретинопатия. (Рисунок 13).

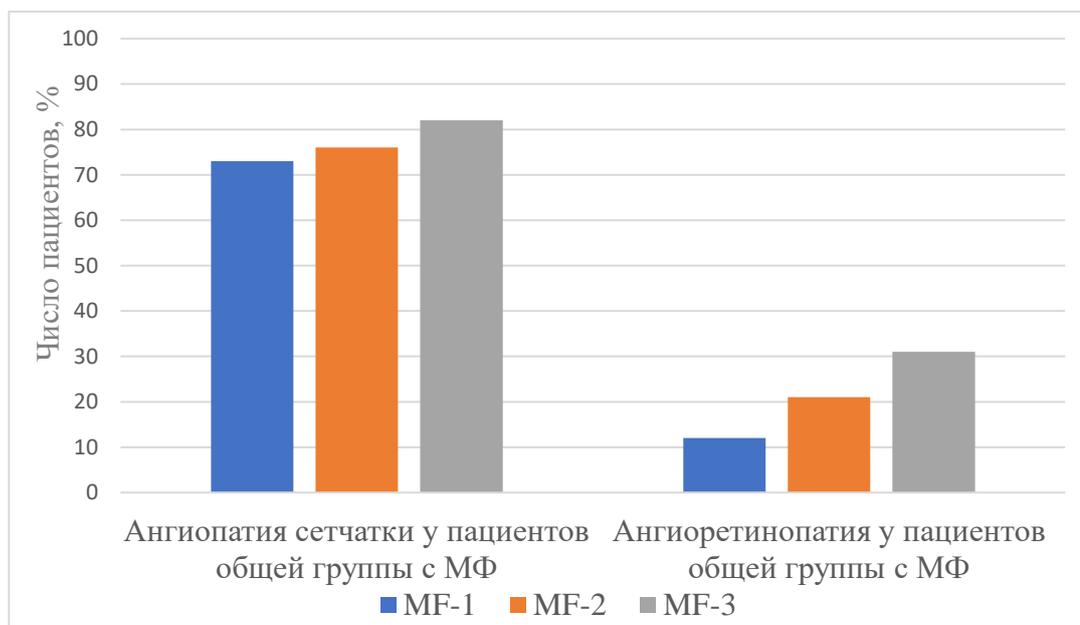


Рисунок 13. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов с МФ в зависимости от степени фиброза

### 3.1.3.3. Выявление связей между офтальмологическими нарушениями и генетическим статусом пациентов с ПМФ в дебюте, с МФ при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом

#### Определение связей между офтальмологическими нарушениями и типом драйверной мутации или ее отсутствием

С целью определения драйверной мутации всем пациентам проведен генетический анализ методом аллель-специфической ПЦР (в редких случаях секвенирование по Сенгеру).

В общей группе больных с МФ (n = 98) мутация JAK2 V617F определялась у 67 (68 %) пациентов, гена CALR – у 25 (26 %), MPL - у 2 (2 %). У 4 (4%) больных был установлен тройной негативный статус (TNS), то есть не выявлена ни одна из драйверных мутаций.

Среди пациентов с дебютом ПМФ у 15 (88%) больных обнаружили драйверные мутации JAK2 V617F, у 2 (12%) - гена CALR, однако мутации гена MPL и TNS не были отмечены. В группе пациентов с первичным и вторичным МФ, получающих терапию гидроксикарбамидом, у 21 (70 %) пациентов была

обнаружена мутация JAK2 V617F, у 7 (23%) - гена CALR, у 2 (7%) пациентов был установлен статус TNS, мутация гена MPL не была обнаружена. В группе пациентов, получающих терапию руксолитинибом, у 31 (61 %) больного выявлена мутация JAK2 V617F, у 16 (31%) - гена CALR, у 2 (4%) - ген MPL, у 2 (4%) пациентов был установлен статус TNS (Таблица 11).

Таблица 11. Наличие драйверных мутаций у пациентов с МФ

Группа		Драйверные мутации, количество пациентов (%)			
		JAK2 V617F	CALR	MPL	TNS
Пациенты с МФ	Дебют ПМФ	15 (88)	2(12)	0	0
	Гидроксикарбамид	21 (70)	7 (23)	0	2(7)
	Руксолитиниб	31 (61)	16 (31)	2 (4)	2 (4)
	Общая группа с МФ	67 (68)	25 (26)	2 (2)	4 (4)

По результатам проведенного качественного анализа наблюдается связь между наличием мутаций JAK2V617F и офтальмологическими проявлениями у пациентов с МФ. Так, в общей группе больных с МФ ангиопатия сетчатки у пациентов с мутацией JAK2V617F встречалась в 82% случаев (n = 53), у больных без мутации – в 70% (n = 23), ангиоретинопатия у пациентов с выявленной мутацией JAK2V617F встречалась в 26 % случаев (n = 17), без мутации в 15% случаев (n = 5). Таким образом у пациентов с мутацией JAK2V617F чаще встречается ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия, чем у пациентов без мутации JAK2V617F (p <0,05) (Рисунок 14).

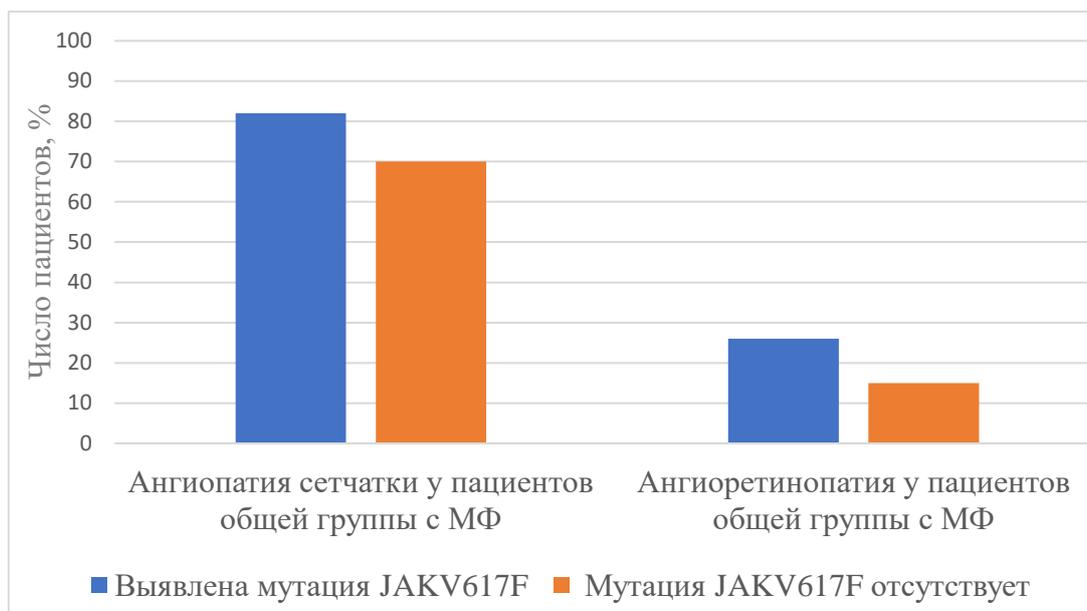


Рисунок 14. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов с МФ в зависимости от наличия мутации JAK2V617F

По результатам проведенного качественного анализа связи между наличием мутации CALR и офтальмологическими проявлениями у пациентов с МФ не установлено ( $p > 0,05$ ). Ангиопатия сетчатки у пациентов с мутацией CALR встречалась в 78 % случаев ( $n = 18$ ), у пациентов без мутации – в 77% случаев ( $n = 58$ ), ангиоретинопатия у больных с мутацией CALR встречалась в 22 % случаев ( $n = 18$ ), без мутации - в 23% случаев ( $n = 58$ ).

В связи с небольшим количеством пациентов с мутацией MPL ( $n = 2$ ) установить зависимости не представляется возможным. Однако обнаружено, что ангиопатия сетчатки у пациентов с мутацией MPL встречалась в 50 % случаев ( $n = 1$ ), ангиоретинопатия – также в 50 % случаев ( $n = 1$ ).

По причине немногочисленного количества пациентов с тройным негативным мутационным статусом ( $n = 5$ ) установить зависимости также не представлялось возможным. Пациенты с TNS не отличались клинически от общей группы пациентов при офтальмологическом осмотре. У 3 пациентов (60%) наблюдалась ангиопатия сетчатки (6 глаз), ангиоретинопатия не была отмечена. Показатели толщины сетчатки в макулярной зоне, ФАЗ, сосудистой

плотности и плотности гемоперфузии по данным ОКТА не отличались от общей группы пациентов с МФ.

**Определение корреляций между офтальмологическими нарушениями и мутационным статусом, определенным методом высокопроизводительного секвенирования**

Генетическое исследование, проведенное методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) было выполнено 36 пациентам с первичным и вторичным МФ, получающим терапию руксолитингибом. Их мутационный статус продемонстрирован в таблице 12, где отражено количество мутаций у каждого из обследованных пациентов в каждом исследованном гене (Таблица 12).

Патогенные мутации с доказанным негативным клиническим значением определялись в 6 генах: ASXL1, MPL, KRAS, NRAS, CALR, JAK2.

Результаты по определению типа драйверой мутации (JAK2 V617F, MPL, CALR) у каждого из пациентов соответствовали ранее полученным результатам генетического анализа методом аллель-специфической ПЦР (в редких случаях секвенирование по Сенгеру).

Мутация ASXL1 была определена у 2 пациентов (6%) из обследованной группы, мутация KRAS – у 1 пациента (3%), мутация NRAS – у 1 пациента (3%). Мутации с неопределенным значением найдены в 4 генах (BCOR, FLT3, RB1, RUNX1), мутации признанные по данным литературы доброкачественными – в 35 (Рисунок 15, 16).

Таблица 12. Число мутаций в каждом исследованном гене у каждого пациента.

	ID7931	ID50847	ID50851	ID50860	ID50863	ID50864	ID50866	ID50868	ID50873	ID50879	ID50901	ID50908	ID50915	ID50916	ID50918	ID50920	ID50924	ID50928	ID50929	ID55991	ID55993	ID57651	ID57652	ID59057	ID59060	ID59203	ID61191	ID61233	ID61234	ID64615	ID65421	ID65909	ID66107	ID66178	ID66295	ID71643		
ABL1		1				1	1			1						1		3	3			1						3			3		1	3				
ASXL1	8	8	7	7	2	2	3	2	3	7	2	7	8	4	2	2	9	4	7	8	9	7	2	2	7	5	9	7	3	8	7	3	1	7	10	4		
BCOR	2	5	1	3	2	2	3	4	3	4	2	1	1	2	2	3	2	2	5	3	4	3	4	3	5	2	2	4	3	3	3	4	3	3	2	3		
BRAF										1											1																	
CALR	1				1				1						1		1			1	2	1			1			1										
CBL		1							1																													
CEBPA				1				1	1					1			1			1				1	1			1								1	1	
CSF3R		1																																				
DNMT3A	2	3	3	3	2	2	2	3	3		3	2	2	3	3	3	2	3	2	2	2	2	3	3	2	2	2	4	2	3	3	3	3	3	3	3	3	
ETV6	1	1	2	1	2		1	1	1	2	2		3	2	2	1	2	1		2	1	1	3	2	1	1	1	2	2	1	2		3	1	2	2		
EZH2	4	1	5		4	4	6	4	2	6	4	1	4		5	4	6	5		5	4	4	6	5	5	5	4	4	4	4	5	5	4	4	5	5		
FLT3	7	6	6	6	5	4	6	6	6	5	7	6	6	7	8	5	6	6	7	6	6	7	6	5	6	6	6	6	7	2	5	7	5	7	6	6		
GATA2						1				1		1					1							1		1											1	
HRAS				1	1		1	2		1	1	1		1	1	1	1	3		1	1	1	2	1					1	1			1	2	1			
IDH1	1												1	1																				1	1			
IDH2																																						
IKZF1	3	2	2	2	2		3	4	2	3	3	2	4	3	2	2	2	2	3	3	2	3	3	3	2	4	5	3	1	2	3	3	3	3	3	5	3	
JAK2	1	1	1	1		1	1	1		2		1	1	1	1	1		1						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
KIT	5	1	3	4	2	2	3	2	3	4	5	5	3	3	2	1	2	3	5	2	2	3	5	2	2	2	2	4	2	3	3	3	1	4	1	2		
KRAS	1	1	1	4	1	1	3	2	2	4	3	2	3	2	1	3	4	2	3	2	1	1	5	1	3	3	2	2	4	1	3	1	1	1	1	3	2	
MPL			1																1	1		1		1													1	
MYD88		1							1															1														
NF1	15	14	5	4	14	2	14	16	15	16	7	16	15	15	14	12	16	15	16	14	16	4	10	19	16	15	11	11	14	14	12	12	13	15	13	14		
NRAS					1											1																						
PHF6	1	1	1	1	1		1	1	1		1		1	1		1	1	2	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	1	2		1	1		
PRPF8		9	8			9	17	8	15				8		1		8	8	9	8	9	1	8	12	1	17			15		15	9				1	1	
PTPN11																																						
RB1	11	7	7	6	11	1	7	6	10	12	11	11	6	10	9	6	14	8	6	9	7	9	8	5	10	9	7	9	11	9	7	7	5	11	11	10		
RUNX1	4	4	2	4	2	3	5	2	3	4	4	2	3	3	2	3	4	3	3	3	3	4	3	2	2	4	4	3	3	4	4	4	4	4	5	4	4	
SETBP1																																						
SF3B1	3	5	4	5	4	1	4	5	6	4	4	5	6	5	3	4	2	6	4	5	4	6	2	5	4	5	4	5	2	4	4	6	2	5	5	3		
SH2B3	2	3				1	1					3	1				3	3	3	3	3	1		4	1	3	3	1		1	1		1	3	1	1		
SRSF2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1		1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
STAG2	5	4	5	9	2		4	4	4	4	5	2	4	4	5	4	3	5	3	4	3	3	3	1	2	6	4	2	2	4	5	3	2	4	3	4		
TET2		2	2	1	1				2	1	2	5	4	2	3	3	1	4	2	3	6	3	1		5		3	1	2	3	2	2	1	1	1	2		
TP53	5	4	4	4	4	4	4	4	4	7	4	4	6	4	6	4	4	4	7	4	4	5	4	4	5	4	4	4	4	4	4	4	5	4	4	4		
U2AF1							1				1							1		1				1				1	1					2		1	1	
WT1		1		1	1							1			1								1		1		1	1										
ZRSR2	5	5	5	5	2	1	5	1	5	5	5		5		5	6	4	5		5	5	5	2	5	5	5	6	5	5	6	5	5	3	5	1	5		

\*Примечание: красным выделены драйверные мутации, оранжевым – патогенные мутации, сиреневым – мутации неопределенного значения, зеленым – доброкачественные

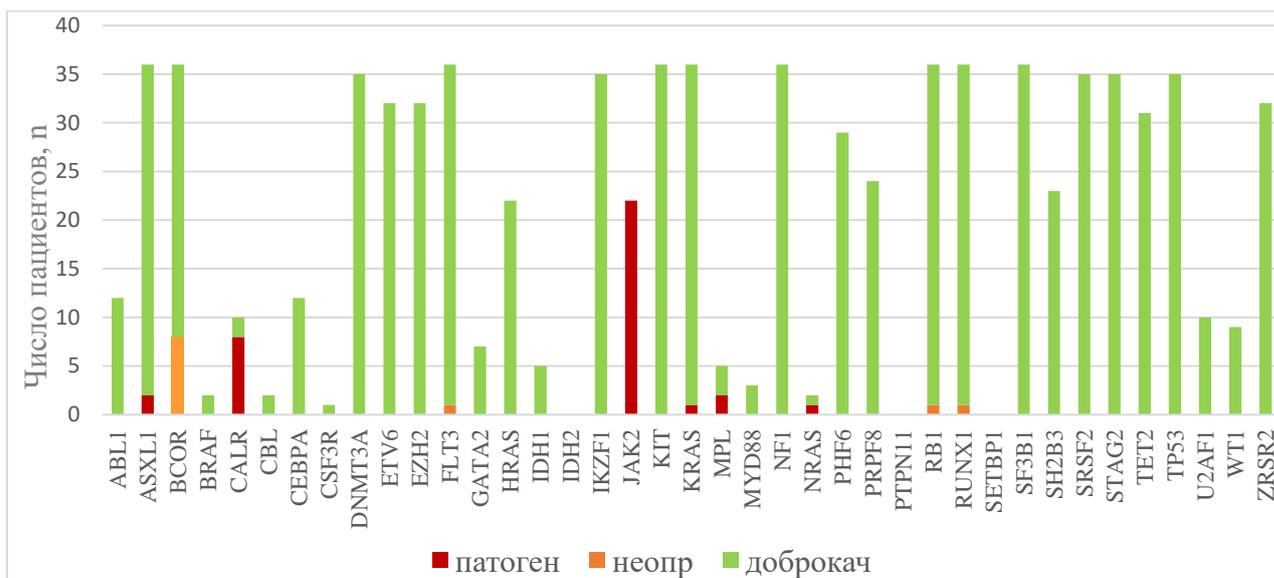


Рисунок 15. Число пациентов, у которых обнаружены мутации в исследованных генах

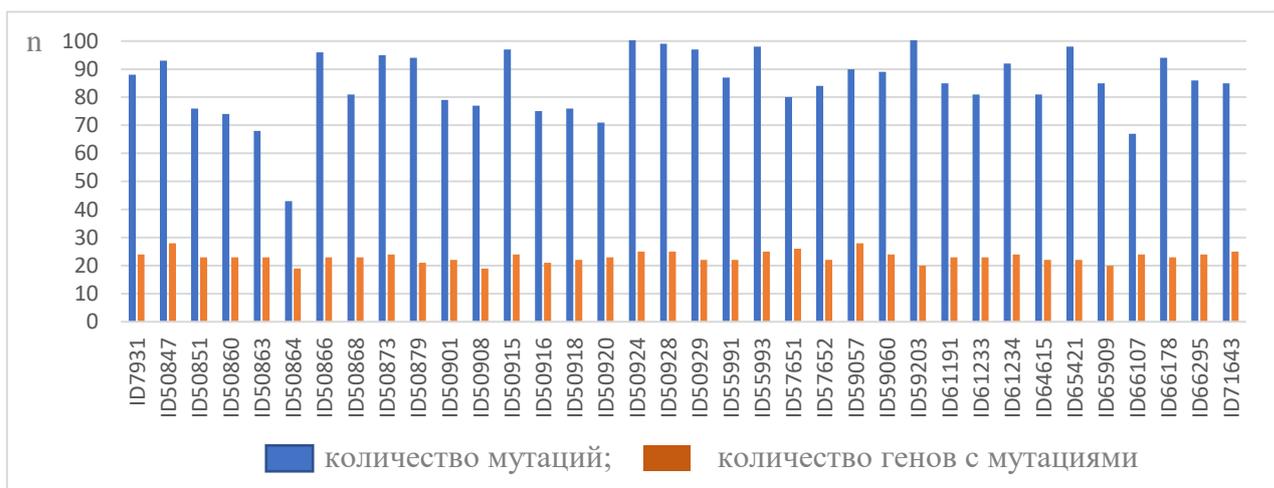


Рисунок 16. Число генов с мутациями и общее число мутаций у каждого пациента

Результаты исследования не позволили установить связь выявленных патогенных мутаций с офтальмологическими проявлениями, т.к. такие мутации были определены лишь у 4 пациентов.

Принципиальных отличий в состоянии глаз больных с патогенными мутациями от пациентов общей группы с МФ выявлено не было, при этом все 4 пациента имели офтальмологические проявления: у 1 пациента была

выявлена ангиопатия конъюнктивы (2 глаза), у всех 4 пациентов (8 глаз) зафиксирована ангиопатия сетчатки, у 1 пациента (2 глаза) отмечалась ангиоретинопатия.

### **Определение связей между офтальмологическими нарушениями и цитогенетическим статусом**

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга было проведено 34 пациентам. У 22 (65%) пациентов был обнаружен нормальный кариотип, в других случаях отмечались качественные и/или количественные отклонения от нормы. У 4 (12%) больных выявили аномалии неблагоприятного прогноза: трисомию 8 – в 2 (6%) случаях, клон с  $der(20)$  и субклон с  $t(3;12)$ ,  $der(20)$ ,  $+der(20)$  – у 1 пациента (3%),  $46,XY,del(20)(q11.2q13.1)[9]/46,XY,der(8),der(13)[2]/46XY[19]$  – у 1 больного (3%) (Таблица 13).

Таблица 13. Цитогенетическая характеристика клеток костного мозга у пациентов с МФ

Кариотип	Число пациентов, n (%)
Нормальный кариотип	22(65)
Трисомия 9	2(6)
Делеция 13q	2(6)
$t(7;12)$	1(3)
Трисомия длинного плеча 1	1(3)
$46,XX,-18[3];46,XX[18]$	1(3)
$del20, t(6,15)$	1(3)
Трисомия 8	2(6)
Клон с дериватом хр 20 и субклон с транслокацией 3;12	1(3)
$46,XY,del(20)(q11.2q13.1)[9]/46,XY,der(8),der(13)[2]/46XY[19]$	1(3)

Результаты исследования не позволили установить связь между офтальмологическими проявлениями и неблагоприятными по прогнозу кариотипами, т.к. такие кариотипы были определены лишь у 4 пациентов.

При офтальмологическом осмотре у пациентов с неблагоприятным кариотипом принципиальных отличий от общей группы пациентов с МФ не было выявлено. При этом у всех 4 пациентов (8 глаз) наблюдалась ангиопатия сетчатки.

Оценка целого ряда клинико-гематологических факторов (показатели гемограммы, группа риска по шкале DIPSS, степень фиброза костного мозга, цитогенетические и генетические маркеры) с параллельным офтальмологическим обследованием позволили выявить ряд закономерностей в изменениях состояния глаз пациентов с миелофиброзом.

Найдены офтальмологические нарушения, которые имели корреляционную связь с изменениями показателей гемограммы. У пациентов с повышенным или пониженным количеством лейкоцитов и эритроцитов относительно нормальных значений, с тромбоцитопенией менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , уровнем гемоглобина менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  значительно чаще, по сравнению с контрольной группой, встречается ангиопатия сетчатки ( $p < 0,05$ ). Низкие значения количества эритроцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина также способствует более частому выявлению ангиоретинопатии ( $p < 0,05$ ). Кроме того, обнаружены достоверные корреляции между количеством тромбоцитов, уровнем гемоглобина у пациентов с ПМФ и показателем сосудистой и перфузионной плотности СХК ( $p < 0,05$ ), а также между уровнем гемоглобина и показателями сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в ГКСС у пациентов с МФ, принимающих гидроксикарбамид или руксолитиниб ( $p < 0,05$ ). Одновременно было отмечено что в подавляющем большинстве случаев ангиопатия сетчатки встречалась у пациентов с высокой группой риска прогрессии МФ ( $p < 0,05$ ), а ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия - со степенью фиброза MF-3 ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что у пациентов с мутацией JAK2V617F достоверно чаще встречаются ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия, чем у пациентов без мутации JAK2V617F ( $p < 0,05$ ). При этом корреляций между наличием мутаций CALR, MPL, ASXL1, KRAS, NRAS, отсутствием драйверных мутаций (TNS), неблагоприятным

кариотипом и офтальмологическими проявлениями не удалось обнаружить из-за малой численности больных с данными признаками.

### **3.2. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом**

#### **3.2.1. Клинико–морфофункциональные офтальмологические показатели пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом**

Проведен анализ зрительных функций пациентов в хронической фазе в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом. Результаты представлены в таблице 14.

Проведено офтальмологическое обследование 34 пациентов в дебюте ХМЛ (67 глаз). По данным объективных методов исследований МКОЗ в исследуемой группе составляла 1,0 (Ме [1,0;1,0]), показатели ВГД – 17 мм рт. ст. (Ме [15; 19,3]), достоверных отклонений от контрольной группы не выявлено ( $p > 0,05$ ). После 6 месяцев терапии иматинибом обследованы 30 пациентов с ХМЛ (59 глаз), их показатели МКОЗ не изменились и составляли 1,0 (Ме [1,0;1,0]), показатели ВГД – 18 мм рт. ст. (Ме [15,8; 20]), достоверных отклонений от контрольной группы не было отмечено ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов с ХМЛ (30 пациентов 60 глаз), получающих терапию нилотинибом, показатели МКОЗ также были высокими - 1,0 (Ме [1,0;1,0]), показатели ВГД в пределах нормальных значений – 20 мм рт. ст. (Ме [18; 21]), достоверных отклонений от контрольной группы не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В когорте пациентов с ХМЛ зафиксированы аномалии рефракции: в 32 % ( $n = 38$ ) глаз выявлена миопическая рефракция, в 20 % ( $n = 24$ ) – гиперметропическая, 48 % ( $n = 57$ ) глаз были эметропичными.

В группе с дебютом ХМЛ в 41 % случаев ( $n = 28$ ) наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 10 % ( $n = 7$ ) случаев до субнормальных значений, в 31% ( $n = 21$ ) случаев до патологически сниженных значений. При осмотре той же группы пациентов после 6 месяцев терапии иматинибом наблюдалось улучшение показателей светочувствительности сетчатки по сравнению с показателями в дебюте заболевания ( $p < 0,05$ ). Так, снижение показателей светочувствительности сетчатки наблюдалось уже в 23 % ( $n = 14$ ) случаев: в 10 % ( $n = 6$ ) случаев наблюдались субнормальные значения, в 14 % ( $n = 8$ ) патологически сниженные. В группе пациентов, получающих терапию нилотинибом, показатели светочувствительности сетчатки в макулярной области в большинстве случаев были в пределах нормальных значений (92%,  $n = 55$ ), в 8% ( $n = 5$ ) показатели были снижены до субнормальных. Данные результаты достоверно выше, чем в подгруппе пациентов, принимающих терапию Иматинибом ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14).

Таблица 14. Анализ МКОЗ и светочувствительности сетчатки в макулярной области у пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом

Группа		Показатель			
		МКОЗ*	Средняя светочувствительность макулярной области сетчатки, кол-во пациентов(%) / глаз (%)		
			normal	suspect	abnormal
Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	1 [1; 1]	15(44)/ 39 (59)	5(15)/ 7 (10)	14(41)/ 21(31)
	получавшие иматиниб	1 [0,9; 1]	19(63)/ 45 (76)	5(17)/ 6 (10)	6(20)/ 8 (14)
	получавшие нилотиниб	1 [1; 1]	25(83)/ 55 (92)	5(17)/ 5 (8)	0 (0)
Контрольная группа		1 [1; 1]	30(100)/ 60 (100)	0	0

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3];

На представленных рисунках 14 и 15 в качестве примера продемонстрирована динамика светочувствительности сетчатки у пациента в дебюте ХМЛ и через 6 месяцев терапии иматинибом. На рисунке 17 в дебюте ХМЛ у пациента отмечено снижение светочувствительности сетчатки на правом и на левом глазах до патологически сниженных значений. Через 6 месяцев терапии иматинибом отмечается увеличение светочувствительности сетчатки на правом глазу до нормальных значений, на левом – до субнормальных (Рисунок 17, 18).

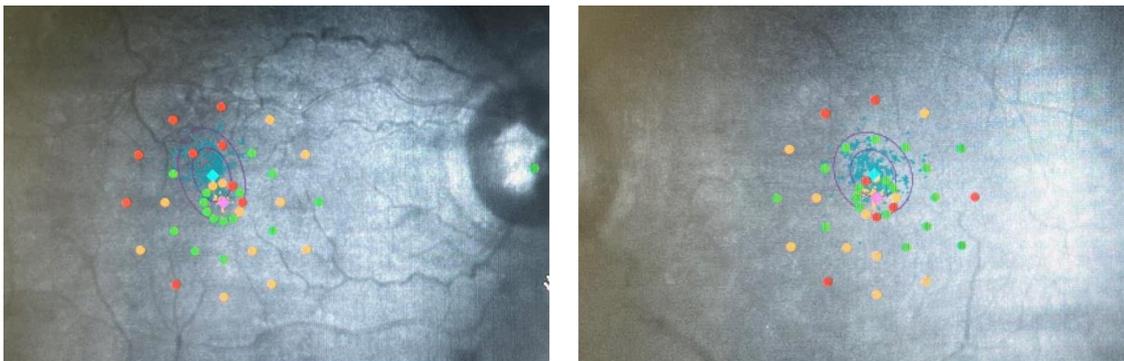


Рисунок 17. Показатели светочувствительности сетчатки у пациента в дебюте ХМЛ до начала терапии иматинибом. На правом глазу светочувствительность сетчатки снижена до патологически сниженных значений, на левом – до субнормальных

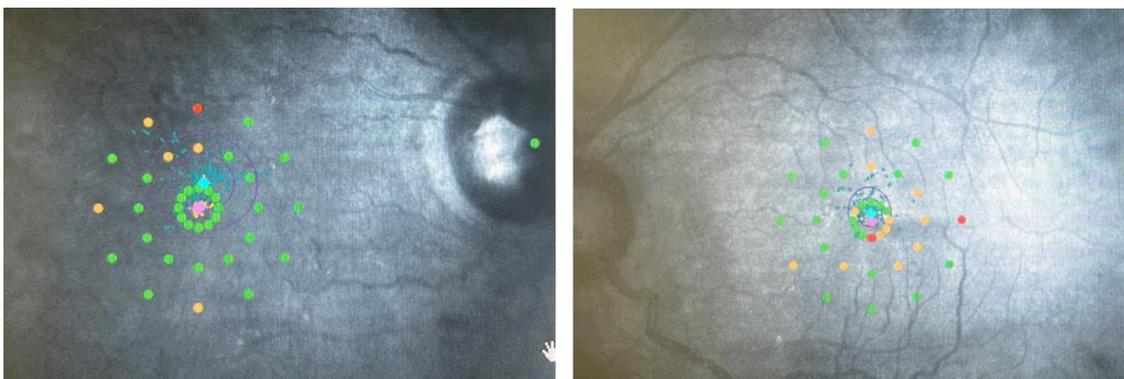


Рисунок 18. Динамика показателей светочувствительности сетчатки у пациента с ХМЛ после 6 месяцев терапии иматинибом. На правом глазу показатели светочувствительности сетчатки в пределах нормальных значений, на левом – субнормальных.

По данным биомикроскопии глазного яблока у пациентов в дебюте ХМЛ в 12% случаев ( $n = 8$ ) была выявлена ангиопатия сосудов конъюнктивы. На фоне терапии иматинибом данных пациентов проявления ангиопатии сосудов конъюнктивы сохранялись, в то время как среди больных, получавших терапию нилотинибом, ангиопатия сосудов конъюнктивы была выявлена лишь в 1 случае (3% ( $n = 2$ )).

Исследование структур глазного дна проводилось с помощью офтальмоскопии и фундус-фоторегистрации. У пациентов в дебюте ХМЛ в 58% случаев ( $n = 39$ ) была выявлена ангиопатия сосудов сетчатки (извитость сосудов, увеличение калибра вен, уменьшение калибра артерий), а в 22 % ( $n = 15$ ) случаев фоновая ангиоретинопатия с разнокалиберными кровоизлияниями по ходу сосудистых аркад, пятнами Рота.

Спустя 6 месяцев терапии иматинибом в данной группе были выявлены побочные эффекты, описанные ранее в литературе [169]. В 13 % ( $n = 8$ ) случаев (против 3% ( $n = 2$ ) до терапии) пациенты стали предъявлять жалобы на ощущение «песка» в глазах. С помощью пробы Ширмера был выявлен ССГ, назначено лечение в виде слёзозаместительной терапии. Также в 27 % ( $n = 16$ ) случаев наблюдались слабые отёки век, которые доставляли дискомфорт пациентам, однако не требовали дополнительной терапии (Рисунок 19).

Одновременно у пациентов, получавших терапию иматинибом в течение 6 месяцев, по данным офтальмоскопии наблюдалась положительная динамика относительно других показателей: частота проявлений ангиопатии сосудов сетчатки уменьшилась, ангиопатия сохранялась только у 13 пациентов (41 % ( $n = 25$ ) против 58% ( $n = 39$ ) до терапии), фоновая ангиоретинопатия в

большинстве случаев разрешилась и оставались лишь у 1 пациента (3% (n = 2)).



Рисунок 19. Отеки век у пациентов с ХМЛ, принимающие терапию иматинибом в течение 6 месяцев (фотографии представлены с согласия пациента)

В группе пациентов, получающих терапию Нилотинибом, ССГ встречался значительно чаще, чем в других подгруппах пациентов с ХМЛ (47 % (n = 28) случаев) ( $p < 0,05$ ), им рекомендован курс слёзозаместительной терапии. При этом по данным биоофтальмокопии глазного яблока офтальмологические проявления ХМЛ в данной подгруппе встречались значительно реже, чем у пациентов в дебюте ХМЛ и в ходе терапии Иматинибом. Так, ангиопатия сосудов сетчатки наблюдалась в 7 % (n = 4) случаев, ангиоретинопатия не была отмечена ни у одного пациента. В таблице 15 и на рисунке представлены полученные результаты (Таблица 15) (Рисунок 20).

Также при обследовании заднего отдела глаза были диагностированы возрастная макулярная дегенерация, сухая форма (n = 7), периферическая витреохориоретинальная дистрофия, которая потребовала проведение ограничительной периферической лазеркоагуляции сетчатки (n = 3), невус хориоидеи (n = 1).

Таблица 15. Анализ результатов биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов в дебюте ХМЛ, принимающих терапию иматинибом или нилотинибом

Группа		Показатель, кол-во пациентов(%) / глаз (%)				
		Ангиопатия конъюнктив	Ангиопатия сетчатки	Ангиоретинопатия	Синдром сухого глаза	Отёки век
Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	4(12)/ 8 (12)	20(59)/ 39 (58)	9(26)/ 15 (22)	1(3)/ 2 (3)	0
	принимающие иматиниб	4(13)/ 8 (14)	13(43)/ 25 (41)	1(3)/ 2 (3)	4(13)/ 8 (13)	8(27)/ 16(27)
	принимающие нилотиниб	1(3) 2 (3)	2(7)/ 4 (7)	0	14(47)/ 28 (47)	0
Контрольная группа		1(3)/ 2(3)	2(7)/ 4(7)	0	0	0

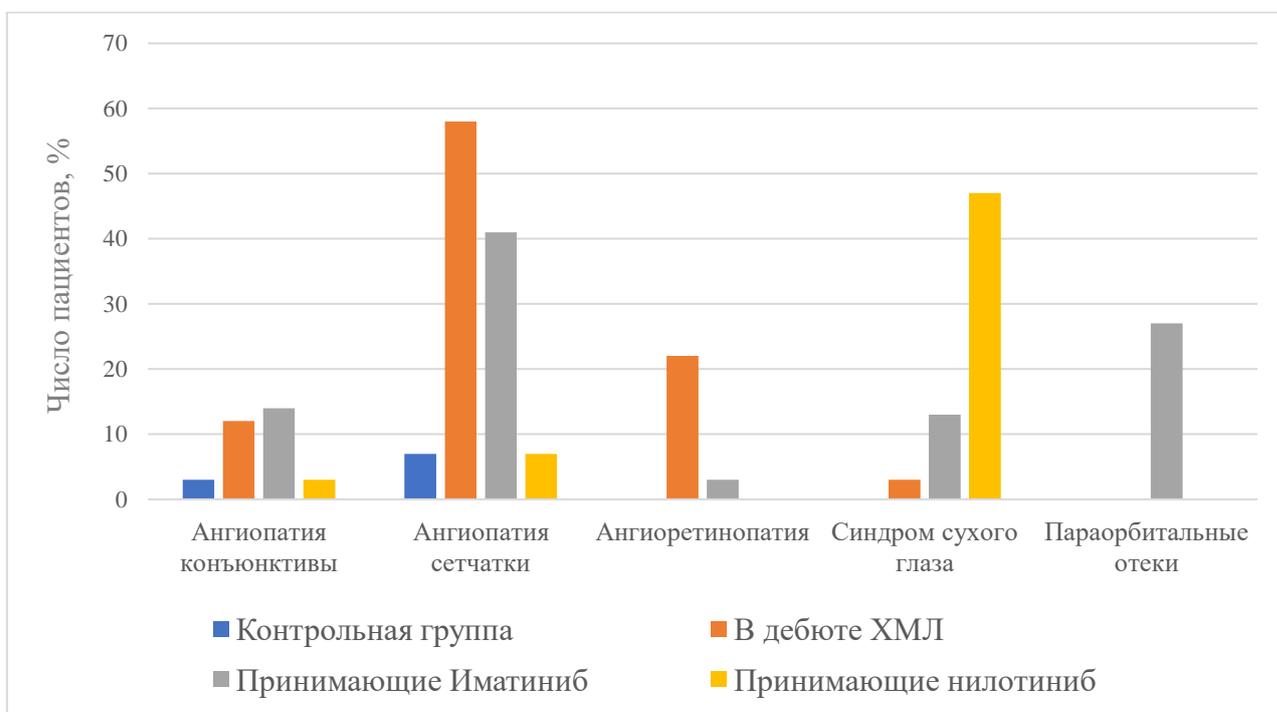


Рисунок 20. Анализ результатов биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов в дебюте ХМЛ, получавших терапию иматинибом или нилотинибом

При анализе показателей данных ОКТ в большинстве случаев патологических изменений не было выявлено. В 7 глазах (4 пациента) обнаружены сухие друзы в макулярной области сетчатки, диагностирована ВМД, сухая форма. У пациентов с ангиоретинопатией отмечались гиперрефлективные участки во внутренних слоях сетчатки, которые соответствовали разнокалиберным интравитреальным кровоизлияниям.

При анализе количественных показателей ОКТ было отмечено увеличение толщины сетчатки в области фовеа в исследуемой группе в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В дебюте ХМЛ толщина сетчатки в области фовеа составила 334,4 мкм (Me, [321,8; 345,9]), у пациентов, принимающих иматиниб - 331,6 мкм (Me, [319,9; 342,8]), у больных, принимающих нилотиниб - 340,3 мкм (Me, [328,3; 349,1]), в группе контроля - 320 мкм (Me, [317; 326]). Толщина сетчатки в области парафовеа в исследуемой группе не имела статистически значимых различий с группой контроля и с пациентами внутри группы ( $p > 0,05$ ). Толщина сетчатки в макулярной области и субфовеолярной хориоидеи у пациентов в дебюте ХМЛ и у пациентов в ходе терапии иматинибом не имели динамических изменений. Однако подгруппа пациентов, получающих терапию нилотинибом, отличалась увеличением толщины хориоидеи в сравнении как с группой контроля, так и с группой пациентов в дебюте ХМЛ и группой пациентов с ХМЛ, получающих иматиниб ( $p < 0,05$ ). Как при дебюте ХМЛ, так и на фоне терапии иматинибом, толщина субфовеолярной хориоидеи составила 312 мкм, (Me, [238; 389]; [237,8; 388]); в группе пациентов, получающих терапию Нилотинибом она была несколько больше – 348,5 мкм, (Me, [266; 415]); при этом в группе контроля толщина хориоидеи была меньше и составила 326 мкм, (Me, [285; 384]) (Таблица 16).

Таблица 16. Параметры макулярной области по данным ОКТ у пациентов с ХМЛ

Группа		ОСТ Macula			
		Толщина сетчатки в foveala (мкм)	Толщина сетчатки в fovea (мкм)	Толщина сетчатки в parafovea (мкм)	Толщина хориоидеи (мкм)
Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	235 [226; 244,3]	334,4 [321,8; 345,9]	298,9 [286,4; 309,8]	312 [238; 389]
	получающие иматиниб	235 [223; 240,8]	331,6 [319,9; 342,8]	295,4 [280,4; 304,8]	312 [237,8; 388]
	получающие нилотиниб	231 [223; 236]	340,3 [328,3; 349,1]	298,6 [294; 304,8]	348,5 [266; 415]
Контрольная группа		223 [213; 235]	320 [317; 326]	298 [281,3; 300,8]	326 [285; 384]

Таким образом, можно отметить, у пациентов с дебютом ХМЛ, а также принимающих терапию иматинибом и нилотинибом были отмечены различные офтальмологические проявления, такие как ангиопатия конъюнктивы, сетчатки, ангиоретинопатия, что не наблюдалось в группе контроля. На фоне терапии иматинибом у пациентов отмечено появление отёков век, в ряде случаев - ССГ, на фоне терапии нилотинибом – высокий процент случаев с проявлениями ССГ. Показатели МКОЗ были высокими и не отличались от таковых в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Однако было зафиксировано снижение показателей светочувствительности сетчатки в макулярной области (относительно группы контроля) во всей когорте пациентов с ХМЛ ( $p < 0,05$ ), также отмечено, что показатели светочувствительности сетчатки выше у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб или нилотиниб ( $p < 0,05$ ). У всей группы пациентов с ХМЛ отмечалось увеличение толщины сетчатки в области фовеа по данным ОКТ ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ХМЛ, получающих терапию нилотинибом, выявлено увеличение толщины субфовеолярной хориоидеи относительно группы

контроля и пациентов в дебюте ХМЛ, больных с ХМЛ, принимающих иматиниб ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2. Результаты анализа гемодинамических показателей макулярной области у пациентов в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом

С помощью ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА) производилась оценка ретинального и хориоидального кровотока макулярной области сетчатки. Был произведен качественный анализ ангиограмм, который позволил выявить зоны, лишенные капиллярной перфузии, с обеднением сосудистого рисунка (Рисунок 21).

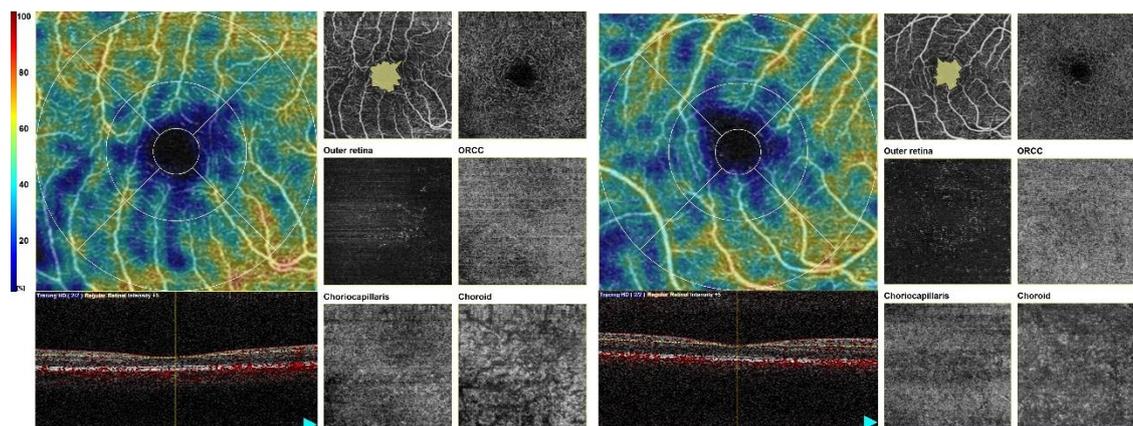


Рисунок 21. Ангиограммы ПКСС с зонами, лишенными капиллярной перфузии

По полученным количественным результатам ОКТА показатели площади ФАЗ у пациентов в дебюте ХМЛ несколько выше ( $0,31 \text{ мм}^2$ ), чем показатели площади ФАЗ у пациентов, получающих терапию иматинибом ( $0,26 \text{ мм}^2$ ) и нилотинибом ( $0,25 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,05$ ). Однако показатели площади ФАЗ больных с ХМЛ, получающих иматиниб и нилотиниб достоверно не отличаются от показателей группы контроля ( $0,26 \text{ мм}^2$ ) ( $p > 0,05$ ). Показатели периметра ФАЗ в группе дебюта ХМЛ достоверно выше ( $2,83 \text{ мм}$ ), чем в остальных группах больных с данной патологией ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев

терапии Иматинибом у пациентов с ХМЛ отмечается уменьшение периметра ФАЗ (2,73 мм) ( $p < 0,05$ ). Показатели периметра ФАЗ в группе пациентов, получающих терапию Нилотинибом (2,57 мм), достоверно не отличаются от группы контроля (2,61 мм) ( $p > 0,05$ ). Показатель индекса окружности у всех больных оказался ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). У больных в дебюте ХМЛ индекс окружности ФАЗ составил 0,43, у пациентов, принимающих иматиниб – 0,4, принимающих нилотиниб – 0,43, в группе контроля индекс окружности ФАЗ составил 0,59. Таким образом, в ходе терапии иматинибом не была отмечена динамика данного показателя ( $p > 0,05$ ). Подобные результаты наблюдались и у пациентов, получающих нилотиниб (Таблица 17).

Таблица 17. Параметры ФАЗ по данным ОКТА у пациентов с ХМЛ

Параметры ФАЗ	Группа		Me	Q1 – Q3	n*
Площадь, мм <sup>2</sup>	Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	0,31	0,27 - 0,35	67
		принимающие иматиниб	0,26	0,2 - 0,32	59
		принимающие нилотиниб	0,25	0,15 - 0,32	60
	Контрольная группа		0,26	0,24 - 0,27	60
Периметр, мм	Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	2,83	2,42 - 3,18	67
		принимающие иматиниб	2,73	2,3 - 2,99	59
		принимающие нилотиниб	2,57	2,17 - 3,13	60
	Контрольная группа		2,61	2,35 - 2,65	60
Индекс окружности	Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	0,43	0,38 - 0,48	67
		принимающие иматиниб	0,4	0,34 - 0,45	59
		принимающие нилотиниб	0,43	0,38 - 0,49	60
	Контрольная группа		0,59	0,57 - 0,6	60
Примечания: * – количество глаз.					

Были проанализированы показатели плотности гемоперфузии ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ. Отмечено снижение показателей во всей группе пациентов с ХМЛ как в дебюте заболевания, так и в ходе терапии относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). Показатели плотности гемоперфузии ПКСС у больных в дебюте ХМЛ и в группе пациентов, получающих терапию иматинибом не имело достоверных отличий ((Me): 31,5% против 32,5%;  $p > 0,05$ ). Максимальные показатели у пациентов, принимающих терапию нилотинибом ((Me): 36,8%;  $p < 0,05$ ). При оценке показателей гемоперфузии ГКСС, СХК, ГСХ отмечается снижение показателей у больных на фоне терапии иматинибом относительно исходных значений (ХМЛ в дебюте) ((Me): 11,8% против 8,8%; 46,5% против 43,0%; 46,3% против 42,8%  $p < 0,05$ ). Те же показатели гемоперфузии пациентов, получающих терапию нилотинибом, отличаются достоверно более высокими значениями, чем в группе больных в дебюте ХМЛ и в ходе терапии иматинибом ((Me): 14,5% против 11,8% и 8,8%; 51% против 46,5% и 43,0%; 49,0% против 46,3% и 42,8%;  $p < 0,05$ ) (Таблица 18).

Оценивая показатели сосудистой плотности в ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ, можно отметить, что у всех пациентов с ХМЛ показатели снижены относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). Показатели сосудистой плотности ПКСС больных в дебюте ХМЛ, а также пациентов, получающих терапию иматинибом в течение 6 месяцев, не имели существенных, статистически значимых различий ((Me): 12,0% против 12,5%) ( $p > 0,05$ ). Максимальные показатели наблюдались у больных с ХМЛ, принимающие нилотиниб ((Me): 13,5% против 17,5% группы контроля) ( $p < 0,05$ ). При оценке показателей сосудистой плотности ГКСС, СХК, ГСХ отмечается снижение показателей у пациентов на фоне терапии иматинибом относительно исходных значений (ХМЛ в дебюте) ((Me): 5,8% против 4,3%; 18,3% против 17,3%; 16,5% против 15,5%) ( $p < 0,05$ ). Показатели сосудистой плотности ГКСС, СХК, ГСХ больных, принимающих терапию нилотинибом, имеют статистически значимые более высокие показатели, чем у пациентов в дебюте ХМЛ и

пациентов, принимающих иматиниб ((Me): 6,5% против 5,8% и 4,3%; 20,5% против 18,3% и 17,3%; 17,3% против 16,5% и 15,5%) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 19).

Проведена оценка плотности гемоперфузии и сосудистой плотности в области РКСС ДЗН. Отмечается снижение показателей как плотности гемоперфузии, так и сосудистой плотности РКСС во всей группе с ХМЛ относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Показатели плотности гемоперфузии и сосудистой плотности РКСС в группах пациентов в дебюте ХМЛ и пациентов с ХМЛ, принимающих терапию иматинибом, не имели статистически значимых различий ((Me): 52,0% и 51,0%; (Me): 18,0% и 18,0% соответственно;  $p > 0,05$ ). Однако данные показатели у группы больных с ХМЛ, принимающих терапию нилотинибом, статистически значимо выше ((Me): 54,0% против 52,0% и 51,0 %; 19,0% против 18,0% и 18,0% соответственно;  $p < 0,05$ ) (Таблица 20).

Таблица 18. Анализ плотности гемоперфузии по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов в дебюте ХМЛ, получавших терапию иматинибом или нилотинибом

Группа		Показатель плотности гемоперфузии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель плотности гемоперфузии глубокого капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель плотности гемоперфузии слоя хориокапилляров*, %			Показатель плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи*, %		
		Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение
Пациенты с ХМЛ	В дебюте ХМЛ	24 [18; 33]	39 [28; 52]	31,5 [23; 42,5]	8 [2; 12,3]	15,5 [5; 25]	11,8 [3,5; 18,7]	45,5 [21,8; 53]	47,5 [24,8; 53]	46,5 [23,3; 53]	45,5 [29,5; 51,3]	47 [35,5; 51,3]	46,3 [32,5; 51,3]
	Принимающие иматиниб	24 [12,8; 30,5]	41 [23,3; 49]	32,5 [18,1; 39,8]	5,5 [1; 14]	12 [5,8; 25,3]	8,8 [3,4; 19,7]	41,5 [23,5; 51]	44,5 [27,3; 52]	43 [25,4; 51,5]	43,5 [26; 51]	42 [35,8; 50,3]	42,8 [30,9; 50,7]
	Принимающие нилотиниб	27 [14,5; 37]	46,5 [28; 52]	36,8 [21,3; 44,5]	8,5 [2,8; 16,5]	20,5 [6,8; 29,8]	14,5 [4,8; 23,2]	50 [44,8; 52]	52 [46,8; 54]	51 [45,8; 53]	47 [41; 50,3]	51 [44; 53]	49 [42,5; 51,7]
Контрольная группа		39 [38; 39,3]	53 [51; 54]	46 [44,5; 46,7]	21 [20; 21]	45 [44; 45,3]	33 [32; 33,2]	56 [55; 56]	55 [54; 56]	55,5 [54,5; 56]	57,5 [57; 58]	58 [56,8; 59]	57,8 [56,9; 58,5]

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3];

Таблица 19. Анализ сосудистой плотности по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов в дебюте ХМЛ, получавших терапию иматинибом или нилотинибом

Группа		Показатель плотности гемоперфузии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель сосудистой плотности глубокого капиллярного сплетения сетчатки*, %			Показатель сосудистой плотности слоя хориокапилляров*, %			Показатель сосудистой плотности глубокого слоя хориоидеи*, %		
		Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение	Фовеа	Парафовеа	Среднее значение
Пациенты с ХМЛ	В дебюте ХМЛ	9 [6; 12]	15 [10; 19]	12 [8; 15,5]	3,5 [1; 5]	8 [5; 11]	5,8 [3; 8]	17,5 [9; 21]	19 [10; 21]	18,3 [9,5; 21]	16 [10,8; 18]	17 [13,8; 18,3]	16,5 [12,3; 18,2]
	Получающие иматиниб	10 [5; 12]	15 [8,8; 18,3]	12,5 [6,9; 15,2]	3 [1; 6]	5,5 [1; 11,3]	4,3 [1; 8,7]	16,5 [9,5; 21]	18 [12,8; 21]	17,3 [11,2; 21]	15 [10; 18]	16 [13,8; 17]	15,5 [11,9; 17,5]
	Получающие нилотиниб	10 [5; 14,3]	17 [10; 20]	13,5 [7,5; 17,2]	4 [1; 8]	9 [3; 13,5]	6,5 [2; 10,8]	20 [17,8; 21]	21 [19; 22]	20,5 [18,4; 21,5]	17 [15; 18]	17,5 [16; 19]	17,3 [15,5; 18,5]
Контрольная группа		15 [13,8; 16]	20 [19; 21]	17,5 [16,4; 18,5]	8 [8; 9]	18,5 [18; 19]	13,3 [13; 14]	21 [20; 22]	22 [21; 22]	21,5 [20,5; 22]	20 [19; 22]	19 [19; 20]	19,5 [19; 21]

Таблица 20. Анализ сосудистой плотности и плотности гемоперфузии РКСС ДЗН по результатам ОКТА у пациентов в дебюте ХМЛ, пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом или нилотинибом

Группа		РКСС Плотность перфузии*, %	РКСС Сосудистая плотность*, %
Пациенты с ХМЛ	В дебюте ХМЛ	52 [42; 56]	18 [15; 20]
	Получавшие иматиниб	51 [44,5; 55]	118 [16; 20]
	получавшие нилотиниб	54 [48; 55]	19 [17; 20]
Контрольная группа		59 [59; 60,3]	21 [20; 22]

Примечания: \* – значения показателей приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]

Таким образом, по данным ОКТА в группе пациентов с дебютом ХМЛ, пациентов с ХМЛ, принимающих терапию иматинибом или терапию нилотинибом, наблюдается снижение индекса и увеличение периметра окружности ФАЗ относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). При этом показатели периметра окружности ФАЗ меньше у больных, принимающих иматиниб или нилотиниб, относительно группы пациентов в дебюте ХМЛ ( $p < 0,05$ ) и приближаются к показателям группы контроля. Также отмечается уменьшение периметра ФАЗ у пациентов, получающих терапию иматинибом ( $p < 0,05$ ). По данным ОКТА значения сосудистой плотности и гемоперфузии сетчатки ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ и РКСС ДЗН у всей группы пациентов с ХМЛ ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Однако было отмечено, что показатели в группе пациентов с ХМЛ, принимающих терапию

нилотинибом, выше, чем у пациентов в дебюте ХМЛ и пациентов, принимающих иматиниб ( $p < 0,05$ ).

### **Клинический пример 1.**

Пациент мужчина 28 лет обратился к офтальмологу с жалобами на возникновение «тумана» на левом глазу. В анамнезе отсутствовали оперативные вмешательства и травмы на глазах. При офтальмологическом осмотре острота зрения составила Visus OD = 1,0 Visus OS = 0,9 н/к. При биомикроскопии передний отрезок обоих глаз без особенностей. Зрачковые рефлексы в норме. Внутриглазное давление 12 мм рт. ст. на обоих глазах. При офтальмоскопии визуализируются умеренно расширенные и извитые вены сетчатки, единичные разнокалиберные интравитреальные кровоизлияния по ходу сосудистых аркад, включая макулярную область на левом глазу (Рисунок 22).



Рисунок 22. Фото глазного дна при первичном обращении пациента с дебютом ХМЛ

Артериальное давление составляло 120/80 мм рт. ст., гликемический статус в пределах нормальных значений. Однако пациент отметил потерю веса до -25 кг, прогрессирующее нарастание слабости, появление ночной потливости и повышение температуры тела в вечерние часы.

По данным проведенной ОКТ макулярной области сетчатки выявлены гиперрефлексивные очаги в наружной части сетчатки соответствующие интравитреальным кровоизлияниям без отека и признаков поражения хориоидеи в обоих глазах. По данным ОКТА наблюдались зоны, лишенные капиллярной перфузии, с обеднением сосудистого рисунка, снижение сосудистой и перфузионной плотности в ПКСС, ГКСС (Рисунок 23).

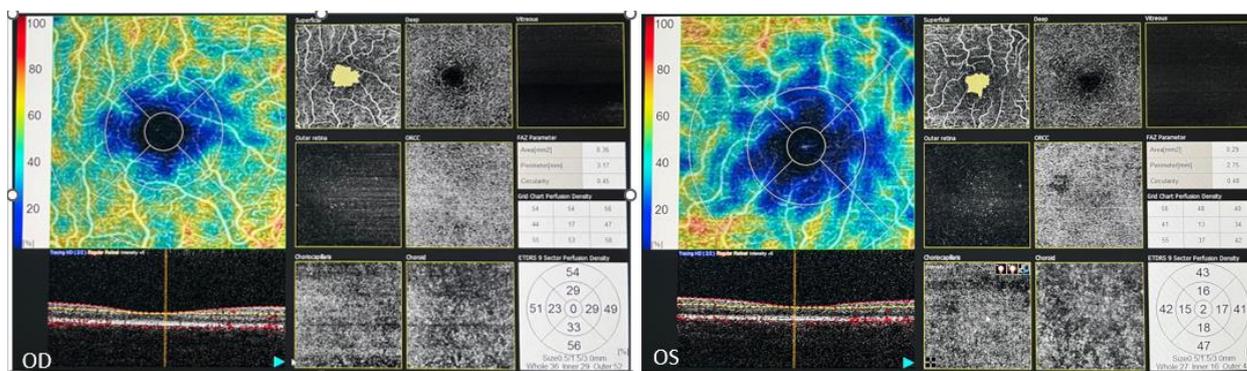


Рисунок 23. ОКТ ангиограмма пациента с дебютом ХМЛ

Общий анализ крови данного пациента показал значительное повышение количества лейкоцитов ( $358,95 \times 10^9/\text{л}$ ). В лейкоцитарной формуле: бластные клетки 4%, миелоциты 25%, метамиелоциты 3%, палочкоядерные нейтрофилы 11%, сегментоядерные нейтрофилы 21%, эозинофилы 10%, базофилы 19%, моноциты 4%, лимфоциты 3%, нормобласты 2%. Также наблюдался низкий уровень гемоглобина (81,8 г/л). Количество тромбоцитов было в пределах нормы ( $386,6 \times 10^9/\text{л}$ ). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости была значительно увеличена в размерах селезенка, которая занимала всю левую половину брюшной полости, верхним полюсом соприкасалась с левой долей печени, нижним уходила в малый таз.

При обследовании в костном мозге выявили преобладание бластных клеток, миелоцитарный сдвиг. При морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга наблюдали гиперклеточность с преобладанием миелоидного ряда, мегакариоцитоз. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило Филадельфийскую хромосому в 96 % клеток, молекулярно-генетическое исследование периферической крови показало транслокацию  $t(9;22)(q34;q11)(BCR/ABL1)$ . Был верифицирован диагноз ХМЛ, хроническая фаза [6].

### **3.2.3. Определение связей между офтальмологическими нарушениями и показателями гемограммы пациентов в дебюте ХМЛ, на фоне терапии иматинибом и нилотинибом**

Для определения возможной связи между офтальмологическими проявлениями и показателями гемограммы проанализирована вся группа пациентов с ХМЛ ( $n = 60$ ). Оценка проводилась как в дебюте ХМЛ ( $n = 34$ ), так и на фоне лечения, в подавляющем большинстве случаев ( $n = 60$ ) при нормализации показателей гемограммы. Рассматривали показатели крови, полученные в период офтальмологического осмотра.

В дебюте ХМЛ медиана количества лейкоцитов ХМЛ составила  $28,2 \pm 30,2 \times 10^9/\text{л}$ , на фоне лечения иматинибом -  $5,6 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ , нилотинибом -  $6,7 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$ . В соответствии с количеством лейкоцитов для анализа данных пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, у которых количество лейкоцитов меньше  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  – 4 пациента (4 %);  $4,0 - 9,0 \times 10^9/\text{л}$  – 53 пациента (56 %); выше  $9,0 \times 10^9/\text{л}$  – 37 пациентов (39 %).

Медиана количества тромбоцитов составила  $244,0 \pm 239,2 \times 10^9/\text{л}$ . В соответствии с количеством тромбоцитов для анализа данных пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, у которых содержание тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$  – 2 пациента (2%),  $100 - 450 \times 10^9/\text{л}$  – 76 пациентов (81%), выше  $450 \times 10^9/\text{л}$  – 16 пациентов (17%).

Медиана количества эритроцитов для всей группы с ХМЛ соответствовала  $4,5 \pm 0,6 \times 10^{12}/\text{л}$ . Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от количества эритроцитов. Учитывались показатели нормы для женщин  $3,7 - 4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , для мужчин  $4,0 - 5,1 \times 10^{12}/\text{л}$ . У 15 (16 %) пациентов количество эритроцитов было ниже нормы, у 58 (62 %) больных в пределах нормативных значений, у 21 (22%) пациентов наблюдался эритроцитоз.

Уровень гемоглобина (Me) соответствовал  $134,0 \pm 19,4$  г/л. В соответствии с уровнем гемоглобина для анализа данных пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, у которых уровень гемоглобина меньше 100 г/л – 4 пациента (4%), 100 – 140 г/л – 76 пациентов (81%), выше 140 г/л – 24 пациентов (26%).

При анализе полученных данных была выявлена зависимость качественных офтальмологических проявлений (ангиопатия сетчатки, ангиоретинопатия) от показателей гемограммы.

В ходе качественного анализа было отмечено, что при отклонении показателей количества лейкоцитов от нормы во всей группе пациентов с ХМЛ (как при лейкоцитозе, так и при лейкопении) ангиопатия сосудов сетчатки наблюдается чаще ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов с количеством лейкоцитов выше  $9,0 \times 10^9/\text{л}$  в 50 % случаев ( $n = 20$ ) наблюдалась ангиопатия сетчатки, в группе с количеством лейкоцитов ниже  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов имела место ангиопатия сетчатки в 50% случаев ( $n = 2$ ), в группе с нормальными значениями лейкоцитов в 25 % случаев ( $n = 16$ ).

Зависимость между частотой ангиоретинопатии и содержанием лейкоцитов отмечалась в группе пациентов с лейкоцитозом ( $p < 0,05$ ). У пациентов с уровнем лейкоцитов выше  $9,0 \times 10^9/\text{л}$  ангиоретинопатия была отмечена в 18 % случаев ( $n = 7$ ), в группе с нормальными значениями лейкоцитов - в 5 % случаев ( $n = 3$ ), у больных в группе с количеством лейкоцитов ниже  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  ангиоретинопатия не встречалась ( $n = 0$ ) (Рисунок 24).

При анализе зависимости качественных офтальмологических проявлений от количества тромбоцитов было отмечено, что в общей группе пациентов с ХМЛ со значениями тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$  ангиопатия сетчатки встречается чаще (100% случаев ( $n = 3$ )), чем в группе пациентов с нормальным количеством тромбоцитов (33% случаев ( $n = 29$ )) и группе пациентов с тромбоцитозом (35% случаев ( $n = 6$ )) ( $p < 0,05$ ). Однако достоверной зависимости между количеством тромбоцитов и ангиоретинопатией не обнаружено ( $p > 0,05$ ). У больных с нормальным содержанием тромбоцитов ангиоретинопатия встречалась в 11% случаев ( $n = 10$ ) случаев, при тромбоцитозе или тромбопении ангиоретинопатия у пациентов не встречалась (Рисунок 25).

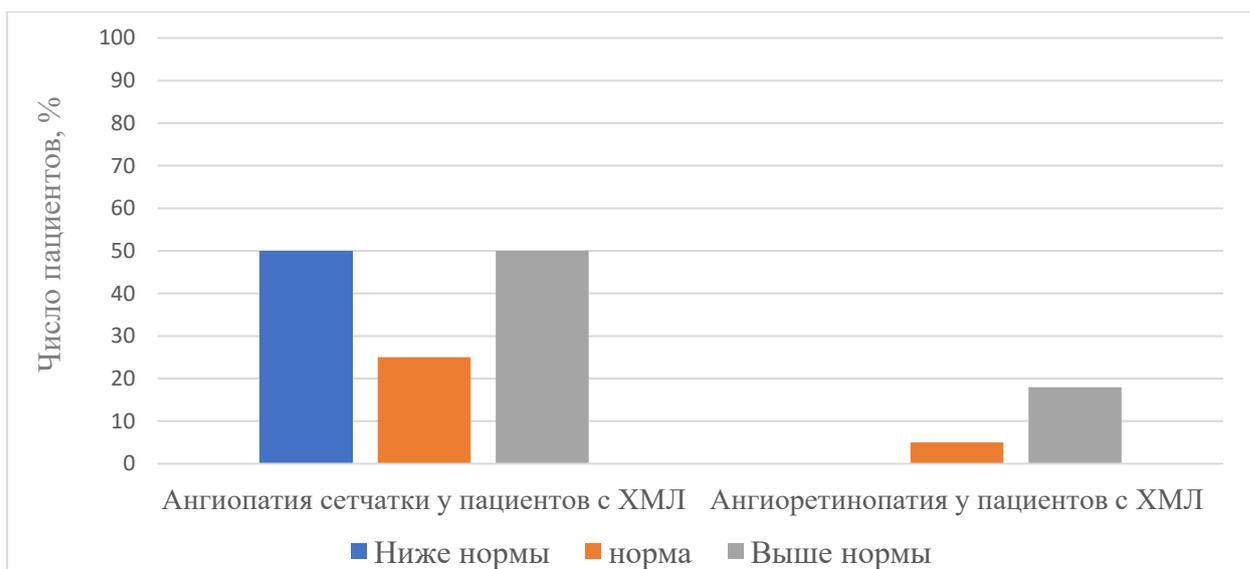


Рисунок 24. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от количества лейкоцитов у пациентов с ХМЛ

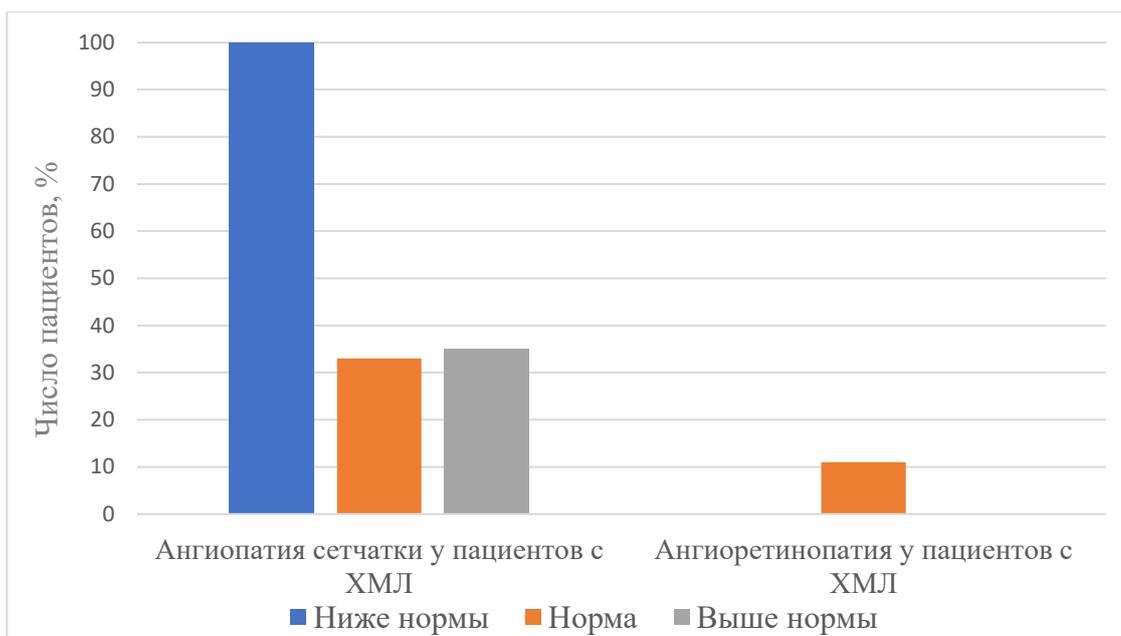


Рисунок 25. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от количества тромбоцитов у пациентов с ХМЛ

При анализе зависимости качественных офтальмологических проявлений от количества эритроцитов было отмечено, при снижении количества эритроцитов во всей группе пациентов с ХМЛ ангиопатия сетчатки встречается чаще ( $p < 0,05$ ). Так, при сниженном содержании эритроцитов ангиопатия сетчатки была отмечена в 58% случаев ( $n = 11$ ), при нормальных значениях – в 33% случаев ( $n = 21$ ), при эритроцитозе – в 25% случаев ( $n = 6$ ). Ангиоретинопатия также наблюдается чаще у пациентов со сниженным количеством эритроцитов (21% случаев ( $n = 4$ )), при нормальном содержании эритроцитов ангиоретинопатия отмечена у 9% случаев ( $n = 6$ ), при эритроцитозе ангиоретинопатия не встречалась ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 26).

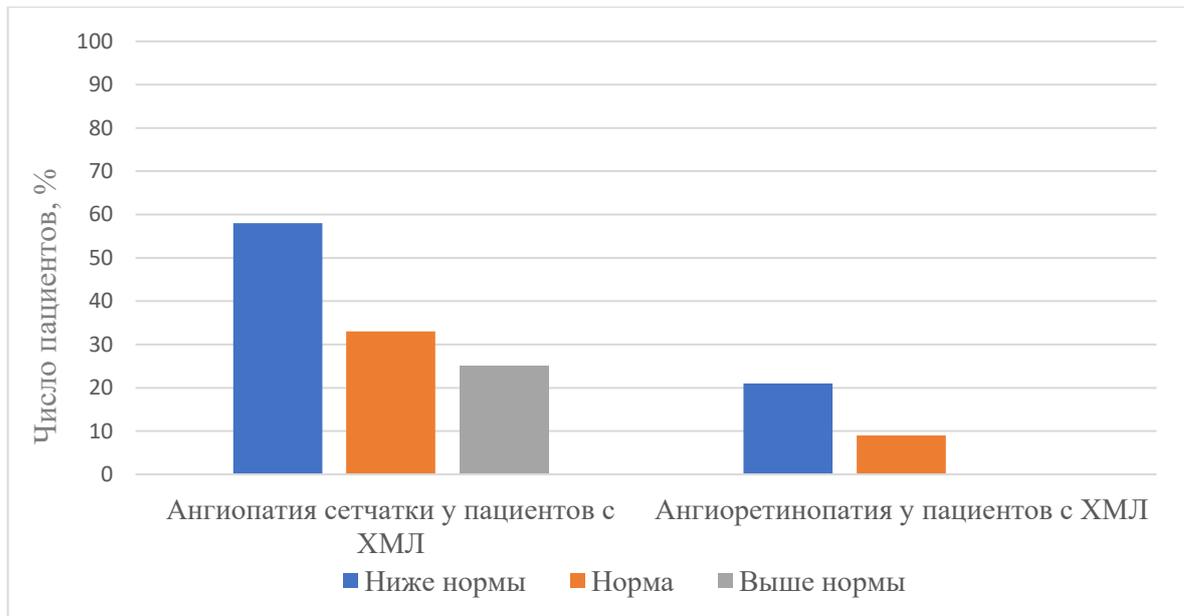


Рисунок 26. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от количества эритроцитов у пациентов с ХМЛ

При анализе зависимости качественных офтальмологических проявлений от уровня гемоглобина было отмечено, что в общей группе пациентов с ХМЛ ангиопатия сетчатки встречается чаще у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина (80% случаев ( $n = 4$ )) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с нормальным уровнем гемоглобина была отмечена ангиопатия сетчатки в 38% случаев ( $n = 25$ ), с повышенным – в 25% случаев ( $n = 9$ ). Ангиоретинопатия также наблюдалась чаще у больных при сниженном уровне гемоглобина (20% случаев ( $n = 1$ )). У пациентов с нормальным уровнем гемоглобина ангиоретинопатия отмечалась в 12% случаев ( $n = 8$ ) случаев, при повышенном уровне – в 3% случаев ( $n = 1$ ) ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 27).

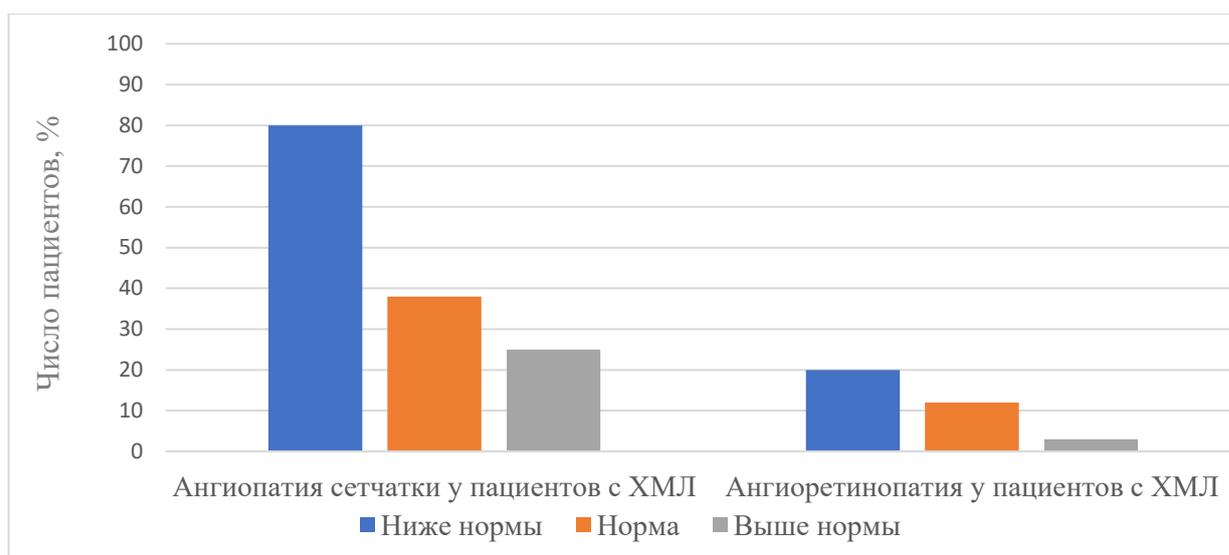


Рисунок 27. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии в зависимости от уровня гемоглобина у пациентов с ХМЛ

В процессе количественного анализа при сопоставлении офтальмологических показателей и данных гемограммы (количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина) пациентов с ХМЛ, получающих терапию иматинибом, были обнаружены достоверные корреляции между показателем сосудистой плотности ГКСС ( $r_{xy} = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), СХК ( $r_{xy} = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ), ГСХ ( $r_{xy} = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ) в фовеа и парафовеа и плотности гемоперфузии ПКСС ( $r_{xy} = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ), ГКСС ( $r_{xy} = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), СХК ( $r_{xy} = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ), ГСХ ( $r_{xy} = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) с количеством эритроцитов.

Была также отмечена некоторая зависимость параметров ФАЗ от количества тромбоцитов у пациентов в дебюте ХМЛ, однако корреляционные взаимосвязи были более слабые. Так, в дебюте ХМЛ у показателей площади, периметра и индекса окружности ФАЗ есть корреляции с уровнем тромбоцитов ( $r_{xy} = 0,36$ ,  $r_{xy} = 0,34$  и  $r_{xy} = 0,37$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно отметить, что в когорте пациентов с ХМЛ в ходе качественного анализа были выявлены показатели гемограммы, имеющие связь с офтальмологическими проявлениями. При отклонении показателей уровня лейкоцитов от нормы, тромбоцитопении, снижении уровня

гемоглобина, эритроцитов ангиопатия сетчатки встречалась значительно чаще ( $p < 0,05$ ). Зафиксировано, что повышение уровня лейкоцитов и снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина способствовало более частому выявлению ангиоретинопатии у пациентов с ХМЛ ( $p < 0,05$ ). Были обнаружены достоверные корреляции между показателем сосудистой и перфузионной плотности ГКСС, СХК и ГСХ и количеством эритроцитов у пациентов с ХМЛ, получающих терапию иматинибом ( $p < 0,05$ ); у пациентов в дебюте ХМЛ, установлены корреляции между уровнем тромбоцитов и показателями ФАЗ ( $p < 0,05$ ).

### **3.3. Результаты поиска мутации JAK2V617F у пациентов с дебютом окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей**

В данную подгруппу вошло 53 пациента с установленным диагнозом окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей без установленного диагноза ХМПН. Пациенты получали лечение в стационаре ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ.

Медиана возраста больных данной группы составила 59 (30 – 87) лет. В исследование включено 28 (53%) мужчин и 25 (47%) женщин.

Пациентам поставлен диагноз на основании клинической картины: внезапное снижение остроты зрения, при офтальмоскопии резкое расширение и извитость ветви или всех ветвей центральной вены сетчатки различной степени, множественные интравитреальные разнокалиберные кровоизлияния в виде капель, штрихообразных по типу «языков пламени» по ходу сосудистых аркад, а также ватообразных очагов (при ишемическом типе окклюзии).

Обследованная группа пациентов из 53 больных включала 47 пациентов с окклюзией ЦВС, 6 пациентов с окклюзией ветви ЦВС, а также 50 больных с неишемическим типом окклюзии ЦВС или её ветвей, 3 пациента – с ишемическим типом окклюзии.

В данной группе пациенты с установленным диагнозом ГБ составили 51 % от общего количества больных ( $n = 27$ ), с диагнозом ишемическая болезнь сердца – 9 % ( $n = 5$ ), СД – 2 % ( $n = 1$ ).

По данным объективных методов исследований медиана МКОЗ в исследуемой группе составляла  $0,35 \pm 0,30$ . Зафиксированы аномалии рефракции: в 26 % ( $n = 14$ ) обследованных глаз выявлена миопическая рефракция, в 23% ( $n = 12$ ) – гиперметропическая, в 51 % ( $n = 27$ ) случаев глаза были эметропичными.

Также в 100 % случаев ( $n = 53$ ) наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 6 % ( $n = 3$ ) случаев до субнормальных значений, в 94 % ( $n = 50$ ) случаев - до патологически сниженных значений.

Выявлено увеличение толщины сетчатки в области фовеолы, фовеа и парафовеа за счёт интратинального ишемического и кистозного макулярного отека. Медиана толщины сетчатки в фовеолярной области составила  $562 \pm 356$  мкм.

По результатам молекулярно-биологического анализа на количественное определение уровня мутантного аллеля JAK2V617F в периферической крови было выявлено наличие мутации в 6 % случаев ( $n = 3$ ).

Были отмечены особенности течения окклюзии ЦВС у пациентов с выявленной драйверной мутацией JAK2V617F - двустороннее поражение ( $n = 1$ ), рецидивирующее течение ( $n = 1$ ), молодой возраст (40 лет) и отсутствие системных факторов сердечно-сосудистого риска ( $n = 1$ ).

Пациенты направлены к гематологу для установления диагноза.

## **Клинический пример 2**

Пациент мужчина 58 лет предъявлял жалобы на снижение зрения, появление затуманивания, чёрных пятен на правом глазу. По данным объективного обследования МКОЗ на правом глазу составляла 1,0, по данным офтальмоскопии отмечались множественные разнокалиберные

штрихообразные, каплевидные кровоизлияния по ходу сосудистых аркад, расширенные, полнокровные и несколько извитые вены, артерии сужены. Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы ступеваны в нижненосовом квадранте, штрихообразные кровоизлияния у края диска (Рисунок 28). По данным ОКТ отмечалось увеличение толщины сетчатки в макулярной области, интратретинальные гиперрефлективные очаги (геморрагии) (Рисунок 29). Поставлен диагноз окклюзия центральной вены сетчатки, неишемический тип. Пациент получил лечение в стационаре МГОЦ, выписан для дальнейшего наблюдения в поликлинике по месту жительства. Однако через 18 дней обратился повторно с жалобами на ухудшение зрения. МКОЗ на правом глазу составила 0,3 н/к. По данным офтальмоскопии отмечалось увеличение количества геморрагий по ходу сосудистых аркад, в макулярной области, у ДЗН. (Рисунок 28). По данным ОКТ в макулярной области сетчатки определялся высокий кистозный макулярный отек (Рисунок 29).

В рамках исследования пациенту был проведен генетический анализ методом аллель-специфической ПЦР периферической крови, выявлена драйверная мутация JAK2V617F с диагностически значимой аллельной нагрузкой 14,61%. По данным трепанобиопсии костного мозга выявлены признаки ХМПН. Пациент был направлен в МГГЦ для наблюдения у гематолога [10].

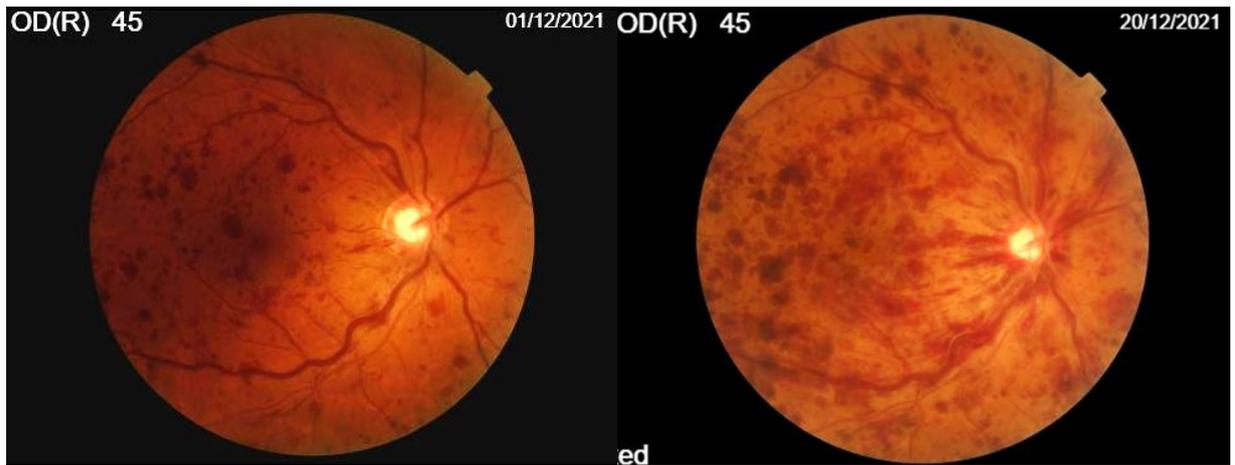


Рисунок 28. Фото глазного дна пациента с окклюзией центральной вены сетчатки по неишемическому типу при первичном обращении и при повторном через 18 дней

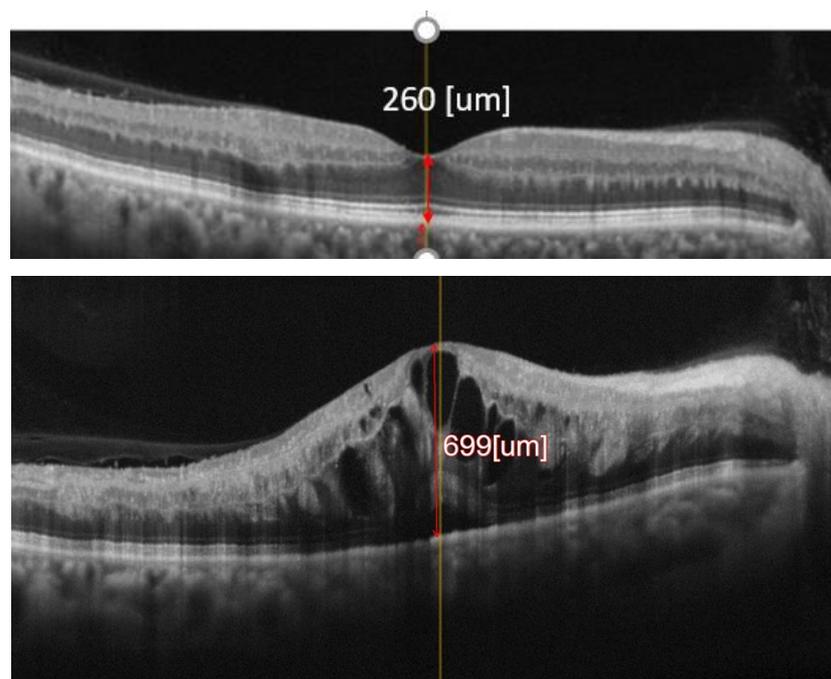


Рисунок 29. ОКТ макулярной области сетчатки у пациента с окклюзией центральной вены сетчатки по неишемическому типу при первичном обращении и при повторном через 18 дней

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, благодаря изучению патогенеза на молекулярном уровне, совершенствованию методов диагностики и появлению целого ряда таргетных препаратов, произошли значительные изменения прогноза ХМЛ и МФ, увеличение общей выживаемости и повышение качества жизни больных. При этом известно, что течение заболеваний, их лечение у целого ряда пациентов сопровождается развитием осложнений различной степени тяжести, в том числе ишемических и геморрагических (ишемической болезни сердца, головного мозга, инфаркта миокарда и др.). Однако изменения органа зрения у данной группы пациентов, как на фоне самих заболеваний, так и в процессе терапии, остаются мало изученными.

В рамках диссертационной работы проведено обследование 241 человека (424 глаза), в том числе 98 пациентов (192 глаза) с первичным и вторичным миелофиброзом в хронической фазе, 60 пациентов в хронической фазе ХМЛ (119 глаз), 53 пациентов (53 глаз) с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей, без ранее установленного диагноза ХМПН и 30 здоровых участников исследования (60 глаз).

Результаты проведённого офтальмологического обследования, включающего как стандартные, так и специфические инструментальные методы исследования (ОКТ, ОКТА, фоторегистрация глазного дна, фундус-микропериметрию), пациентов с дебютом первичного миелофиброза выявили ряд изменений глаза, частота встречаемости которых достоверно отличалась от группы контроля:

- ангиопатия сетчатки (76% случаев), ангиоретинопатия (6%),
- снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области (39%),
- уменьшение толщины субфовеолярной хориоидеи ((Me) - 235 мкм (в контрольной группе – 326 мкм;  $p < 0,05$ ),
- ремоделирование фовеолярной аваскулярной зоны (увеличение периметра ФАЗ (Me) – 3,11 мм, в группе контроля (Me) – 2,61 мм,  $p < 0,05$ ;

уменьшение индекса окружности ФАЗ (Me) – 0,4, в группе контроля (Me) – 0,59,  $p < 0,05$ ),

- снижение показателей перфузионной плотности сетчатки (в поверхностном капиллярном сосудистом сплетении – Me 29,5%, в контрольной группе – Me 46%,  $p < 0,05$ ; в глубоком капиллярном сосудистом сплетении – Me 10,8%, в контрольной группе – Me 33%,  $p < 0,05$ ), хориоидеи (в слое хориокапилляров – Me 41,3%, в контрольной группе – Me 55,5%,  $p < 0,05$ ; в глубоком слое хориоидеи – Me 46%, в контрольной группе – Me 57,8%;  $p < 0,05$ ) и диска зрительного нерва (в радиальном капиллярном сосудистом сплетении – Me 50%, в контрольной группе – Me 59 %,  $p < 0,05$ );

- снижение показателей сосудистой плотности сетчатки (в ПКСС – Me 12,3%, в контрольной группе – Me 17,5%,  $p < 0,05$ ; в ГКСС – Me 4,8%, в контрольной группе – Me 13,3%,  $p < 0,05$ ), хориоидеи (в СХК – Me 16,5%, в контрольной группе – Me 21,5%,  $p < 0,05$ ; в ГСХ – Me 16,8%, в контрольной группе – Me – 19,5%;  $p < 0,05$ ) и диска зрительного нерва (в РКСС – Me 17%, в контрольной группе – Me 21%,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с дебютом хронического миелоидного лейкоза также был установлен ряд офтальмологических изменений:

- ангиопатия сетчатки (59%), ангиоретинопатия (26%),
- снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области (41%),
- увеличение толщины сетчатки в фовеолярной области (Me 334,4 мкм, в контрольной группе – Me 320 мкм,  $p < 0,05$ ),
- ремоделирование ФАЗ (увеличение периметра ФАЗ – Me 2,83 мм, в контрольной группе – Me 2,61 мм,  $p < 0,05$ ; уменьшение индекса окружности ФАЗ – Me 0,43, в контрольной группе – Me 0,59,  $p < 0,05$ ),
- низкие показатели перфузионной плотности сетчатки (в ПКСС – Me 31,5%, в контрольной группе – Me 46%,  $p < 0,05$ ; в ГКСС – Me 11,8%, в контрольной группе – Me 33%,  $p < 0,05$ ), хориоидеи (в СХК – Me 46,5%, в

контрольной группе – Ме 55,5%,  $p < 0,05$ ; в ГСХ – Ме 46,3%, в контрольной группе – Ме 57,8%;  $p < 0,05$ ) и диска зрительного нерва (в РКСС – Ме 52%, в контрольной группе – Ме 59 %,  $p < 0,05$ );

- снижение показателей сосудистой плотности сетчатки (в ПКСС – Ме 12,0%, в контрольной группе – Ме 17,5%,  $p < 0,05$ ; в ГКСС – Ме 5,8%, в контрольной группе – Ме 13,3%,  $p < 0,05$ ), хориоидеи (в СХК – Ме 18,3%, в контрольной группе – Ме 21,5%,  $p < 0,05$ ; в ГСХ – Ме 16,5%, в контрольной группе – Ме 19,5%;  $p < 0,05$ ) и диска зрительного нерва (в РКСС – Ме 18%, в контрольной группе – Ме 21%,  $p < 0,05$ ).

Наблюдаемые изменения у пациентов с ПМФ и ХМЛ не являются специфичными. Такие офтальмологические проявления отмечаются при различных заболеваниях, таких как ГБ, СД, гипохромная, серповидно-клеточная анемия и др. Вследствие этого наличие указанных заболеваний у больных для данного исследования было критерием исключения (допускались пациенты с компенсированной ГБ).

Полученные результаты работы согласуются с ранее опубликованными результатами исследований зарубежных авторов, в которых сообщается о том, у пациентов с различными гематологическими аномалиями, в том числе с ХМПН, наблюдаются ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия, что чаще всего связано с изменением реологических свойств крови [46, 81, 145, 146, 196, 206]. Патогенез данных изменений в настоящий момент остаётся неоднозначным. По данным литературы анемия в сочетании со снижением количества тромбоцитов приводит к локальной гипоксии тканей с последующим расширением сосудов, локальным нарушением гемодинамики, повреждением сосудистой стенки и развитием локальных тромбозов, кровоизлияний, зон с обеднением кровотока и гипоперфузии. Также известно, что у пациентов с ХМПН лейкоцитоз имеет взаимосвязь с развитием тромбозов, активированные лейкоциты и тромбоциты образуют протромботические микроагрегаты, выделяют протеолитические ферменты и активные формы кислорода, что является причиной повреждения ЭК сосудов

и запуском каскада свертывания [146, 204, 53, 34, 148, 136, 35, 200, 137, 36, 39, 128, 188, 152, 135, 92, 67, 118, 62, 48]. Можно предположить, что такие механизмы нарушения кровообращения в сосудах сетчатки, хориоидеи и ДЗН наблюдаются у пациентов с офтальмологическими проявлениями.

Данные утверждения подтверждаются результатами настоящей работы. Отмечены структурные (ремоделирование ФАЗ, снижение сосудистой и перфузионной плотности по данным ОКТ) и функциональные (снижение светочувствительности сетчатки) офтальмологические изменения у пациентов при диагностике ПМФ и ХМЛ, что не отмечали в контрольной группе здоровых участников исследования.

Офтальмологические показатели (показатели периметра и индекса окружности ФАЗ, сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН) пациентов с МФ, принимающих терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом были также ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Однако было установлено, что при терапии руксолитинибом в сравнении с применением гидроксикарбамида, наблюдались достоверно лучшие показатели: меньше периметр ФАЗ – Ме 2,81 мм, против Ме 2,94 мм,  $p < 0,05$ ; больше показатели перфузионной плотности сетчатки (в ПКСС – Ме 34,5% против Ме 25,5%; в ГКСС – Ме 14,0% против Ме 7,5%), хориоидеи (в СХК – Ме 49% против Ме 43,5%; в ГСХ – Ме 50,3% против Ме 47,8%) и диска зрительного нерва (в РКСС – Ме 53% против Ме 49,5%), больше показатели сосудистой плотности сетчатки (в ПКСС – Ме 13,3% против Ме 10,3%; в ГКСС – Ме 7% против Ме 3,5%) хориоидеи (в СХК – Ме 19,5% против Ме 16,8%; в ГСХ – Ме 18% против Ме 17%) диска зрительного нерва (в РКСС – Ме 19% против Ме 16%).

При ХМЛ у пациентов, принимающих иматиниб (6 мес.) и нилотиниб (медиана терапии - 84 (6-259) мес.), на фоне терапии отмечалось появление синдрома сухого глаза (в 13% и 47% случаев соответственно), а у больных, получающих иматиниб, в 27 % случаев - появление отёков век. Установлено, что при ХМЛ терапия нилотинибом имеет достоверное преимущество

показателей состояния органа зрения по сравнению с больными в дебюте заболевания, что заключается в больших светочувствительности сетчатки в макулярной зоне (92% против 59%,  $p < 0,05$ ) и толщине субфовеолярной хориоидеи (Me 348,5 мкм против Me 312 мкм,  $p < 0,05$ ), меньшем периметре ФАЗ – Me 2,57 мм против Me 2,83 мм,  $p < 0,05$ , больших показателях перфузионной плотности сетчатки (в ПКСС – Me 36,8% против Me 31,5%,  $p < 0,05$ ; в ГКСС – Me 14,5% против Me 11,8%,  $p < 0,05$ ), хориоидеи (в СХК – Me 51% против Me 46,5%,  $p < 0,05$ ; в ГСХ – Me 49,0% против Me 46,3%,  $p < 0,05$ ) и диска зрительного нерва (в РКСС – Me 54% против Me 52%,  $p < 0,05$ ); больших показателях сосудистой плотности сетчатки (в ПКСС – Me 13,5% против Me 12,0%,  $p < 0,05$ ; в ГКСС – Me 6,5% против Me 5,8%,  $p < 0,05$ ), хориоидеи (в СХК – Me 20,5% против Me 18,3%,  $p < 0,05$ ; ГСХ – Me 17,3% против Me 16,5%,  $p < 0,05$ ) и диска зрительного нерва (в РКСС – Me 19% против Me 18%,  $p < 0,05$ ). Терапия иматинибом у пациентов с ХМЛ в течение 6 месяцев не привела к достоверным улучшениям офтальмологических показателей, однако по целому ряду параметров выявлена тенденция к позитивной динамике.

Полученные результаты исследования согласуются с ранее опубликованными работами зарубежных авторов, в которых сообщается о том, что у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, в том числе ХМПН, на фоне лечения и нормализации показателей крови офтальмологические изменения уменьшались или полностью исчезали [46, 81, 145, 146, 196, 206], однако публикаций о позитивном значении таргетной терапии не было.

По данным литературы у пациентов с различными заболеваниями, в том числе гематологическими (СД, серповидноклеточная анемия, ХМЛ) наблюдается ишемия, нарушение кровоснабжения различных областей сетчатки с образованием зон с гипоперфузией, что подтверждалось проведением флюоресцентной ангиографии (ФАГ). Данные ФАГ согласовались с результатами, полученными с помощью ОКТА (оценивались

ПКСС и ГКС). Выдвигалось предположение, что при нормализации количества лейкоцитов возможны положительные динамические изменения в показателях сосудистой и перфузионной плотности сетчатки [109, 171].

В данном исследовании при помощи неинвазивного метода исследования ОКТА впервые были изучены характеристики фовеолярной аваскулярной зоны, сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН у пациентов с МФ и ХМЛ, была отмечена положительная динамика в офтальмологических показателях у больных на фоне длительной таргетной терапии руксолитинибом и нилотинибом, а данные микропериметрии функционально подтвердили результаты исследования. Возможно, что улучшение офтальмологических показателей связано со стабилизацией гематологических параметров, а также улучшением микрососудистого состояния глаза.

Стоит отметить появление ССГ у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб и нилотиниб, и отеков век при терапии иматинибом. Данные негативные проявления были и ранее отмечены авторами [12, 74, 103, 156, 198]. Более высокая частота ССГ у пациентов, получающих терапию нилотинибом может быть объяснена возрастом пациентов. В данной группе все пациенты работоспособного возраста, что связано с более длительной зрительной нагрузкой и нарушением режима труда и отдыха. Для повышения качества жизни, предотвращения осложнений в виде сухого кератоконъюнктивита, такие больные требуют наблюдения офтальмолога и подбора слезозаместительной терапии.

У пациентов с МФ выявлены негативные ассоциации между частотой ангиопатии сетчатки и лейкоцитозом (83%), лейкопенией (80%), тромбоцитопенией (86%), эритропенией (83%), эритроцитозом (80%), сниженным уровнем гемоглобина (86%), высоким уровнем риска по DIPSS (100%), степенью фиброза MF-3 (82%), наличием мутации JAK2V617F(82%); ангиоретинопатией и тромбоцитопенией (55%), эритропенией (33%), сниженным уровнем гемоглобина (36%), степенью фиброза MF-3 (31%),

наличием мутации JAK2V617F (26%) при МФ. Установлены корреляции между показателями сосудистой и перфузионной плотности слоя хориокапилляров и уровнем тромбоцитов ( $r_{xy} = 0,50$ ;  $r_{xy} = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем гемоглобина ( $r_{xy} = 0,55$ ,  $r_{xy} = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) при дебюте ПМФ.

У больных с ХМЛ обнаружены негативные ассоциации между частотой ангиопатии и лейкоцитозом (50%), лейкопенией (50%), тромбоцитопенией (100%), эритропенией (58%), снижением уровня гемоглобина (80%); частотой ангиоретинопатии и лейкоцитозом (18%), эритропенией (21%), снижением уровня гемоглобина (20%) при ХМЛ. Установлены корреляции между показателями сосудистой и перфузионной плотности (ГКСС ( $r_{xy} = 0,45$ ), СХК ( $r_{xy} = 0,50$ ), ГСХ ( $r_{xy} = 0,46$ ) и ПКСС ( $r_{xy} = 0,42$ ), ГКСС ( $r_{xy} = 0,46$ ), СХК ( $r_{xy} = 0,50$ ), ГСХ ( $r_{xy} = 0,43$ ) ( $p < 0,05$ ) и уровнем эритроцитов у пациентов с ХМЛ, получающих терапию иматинибом.

Полученные результаты исследования согласуются с некоторыми публикациями, в которых сообщается о зависимости между тяжестью анемии, количеством тромбоцитов, уровнем гематокрита и офтальмологическими проявлениями. В данной работе впервые показана негативная ассоциация между количеством лейкоцитов, эритроцитов, группой риска МФ по DIPSS, степенью фиброза костного мозга, наличием мутации JAK2V617F и офтальмологическими проявлениями. Также обнаружено влияние количества тромбоцитов и эритроцитов на показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки и хориоидеи по данным ОКТА. Как отмечалось выше, реологические свойства крови, возможно, являются причиной нарушения гемодинамики и развития офтальмологических проявлений. Группа риска по DIPSS мультифокально включает возраст, общее состояние пациента, показатели гемограммы, другие параметры, влияющие на прогноз МФ. Можно предположить, что существуют связи между офтальмологическими проявлениями и показателями, которые включены в данную прогностическую шкалу. Доказано, что степень фиброза костного мозга влияет на прогноз МФ, показатели гемограммы, вследствие этого - и на орган зрения.

Исследование периферической крови на наличие мутации JAK2V617F входит в диагностический поиск Ph- ХМПН, ее наличие учитывается в критериях диагноза ХМПН, в шкалах прогноза тромботических осложнений IPSET-thrombosis и прогностических системах MIPSS и GIPSS при ПМФ [193, 192, 5, 36, 113, 142]. В данной работе были обнаружены достоверные негативные ассоциации между наличием у пациентов с МФ мутации JAK2V617F и развитием ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что мутация JAK2V617F несет повышенный риск тромботических осложнений [20, 63, 83]. Именно поэтому рутинный скрининг на JAK2V617F является обязательным у пациентов с тромбозом брюшных вен при диагностическом поиске, даже при отсутствии в анализе крови эритроцитоза, тромбоцитоза и/или лейкоцитоза [175].

Что касается органа зрения, представляет интерес факт обнаружения в процессе данного исследования у больных с окклюзией ЦВС или её ветвей без установленного диагноза ХМПН, мутации JAK2V617F. Это позволило предположить у данных пациентов наличие Ph- негативного ХМПН, что и подтвердилось в последствии. Обращает внимание достаточно высокая частота таких случаев (6 %, n = 3), что, несомненно, требует дальнейших исследований на больших когортах больных, а также делает обоснованным рутинный скрининг мутации JAK2V617F у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей.

На основании данных, полученных в результате проведенного исследования, разработаны схемы диагностики и мониторинга пациентов с миелофиброзом, хроническим миелолейкозом, окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей (Рисунок 30,31).



Рисунок 30. Офтальмологическая схема диагностики и ведения пациентов с миелофиброзом и хроническим миелолейкозом



Рисунок 31. Диагностический алгоритм ведения пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что офтальмологические проявления сопровождают миелофиброз и хронический миелолейкоз уже в дебюте заболеваний: достоверно более высокая частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, ремоделирования фовеолярной аваскулярной зоны (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва, а также уменьшения толщины субфовеолярной хориоидеи при первичном миелофиброзе и ее увеличение при хроническом миелолейкозе по сравнению с контрольной группой. Это подтверждает необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных с этими нозологическими формами.
2. Терапия руксолитинибом миелофиброза по оцененным параметрам безопасна для органа зрения и имеет позитивный терапевтический эффект в сравнении с дебютом миелофиброза и терапией гидроксикарбамидом: меньше периметр фовеолярной аваскулярной зоны, больше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва.
3. Достоверное преимущество показателей состояния органа зрения имели пациенты с хроническим миелолейкозом, получавшие нилотиниб (медиана терапии - 84 (6-259) мес.), по сравнению с больными в дебюте заболевания: больше светочувствительность сетчатки в макулярной зоне и толщина субфовеолярной хориоидеи, меньше периметр фовеолярной аваскулярной зоны, больше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва. Иматиниб при длительности терапии 6 мес. не показал достоверное улучшение состояния глаза.
4. У больных с миелофиброзом имеется достоверная связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л, эритроцитов - менее  $3,7 \times 10^{12}$ /л, уровнем гемоглобина менее 100 г/л, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации JAK2V617F, а

также увеличения частоты ангиопатии с количеством лейкоцитов менее  $4,0 \times 10^9/л$  и более  $9,0 \times 10^9/л$ , эритроцитов - более  $5,1 \times 10^{12}/л$ , высокой степенью риска по DIPSS. У больных с дебютом первичного миелофиброза достоверно коррелируют показатели сосудистой и перфузионной плотности слоя хориокапилляров с уровнем тромбоцитов и гемоглобина.

5. У пациентов с хроническим миелоидным лейкозом имеется достоверная связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством лейкоцитов более  $9,0 \times 10^9/л$ , тромбоцитов - менее  $100 \times 10^9/л$ , эритроцитов - менее  $3,7 \times 10^{12}/л$ , уровнем гемоглобина менее 100 г/л, а также увеличения частоты ангиопатии сетчатки - с количеством лейкоцитов менее  $4,0 \times 10^9/л$ . У больных, получающих терапию иматинибом, показатели сосудистой и перфузионной плотности достоверно коррелируют с уровнем эритроцитов.

6. Учитывая факт возможности развития офтальмологических нарушений вследствие хронических миелопролиферативных новообразований, с целью исключения последних, при диагностике у пациента окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей доказана обоснованность молекулярно-генетического исследования для определения драйверной мутации в гене JAK2 и разработан алгоритм обследования таких пациентов

7. Разработанный на основании результатов данного исследования алгоритм офтальмологической диагностики и ведения пациентов с миелофиброзом и хроническим миелолейкозом позволяет вовремя диагностировать патологию глаза и предотвратить его дальнейшие негативные изменения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Пациентам с миелофиброзом и хроническим миелолейкозом в дебюте заболевания и в процессе терапии целесообразно проведение комплексной оценки органа зрения, включающей стандартные офтальмологические методы исследования, определение светочувствительности сетчатки в макулярной области, измерение сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи, диска зрительного нерва для мониторинга состояния органа зрения, эффективности проводимого лечения.

Пациентам с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для определения драйверной мутации JAK2V617F в периферической крови и исключения хронического миелопролиферативного новообразования.

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Данная работа впервые на большой когорте пациентов позволила оценить офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований (МФ и ХМЛ) в дебюте и на фоне современной таргетной терапии, которая оказывает воздействие на молекулярной уровне. Крайне перспективным является дальнейшее накопление знаний о молекулярных нарушениях при хронических миелопролиферативных новообразованиях и их влияние на состояние органа зрения.

В настоящее время появляется широкий спектр новых таргетных препаратов с различным механизмом действия, которые применяются для лечения хронических миелопролиферативных новообразований в монотерапии или комбинациях. Дальнейшее изучение состояния органа зрения при лечении данными препаратами также является интересной темой для новых исследований.

В данной работе среди ХМПН рассматривались только хронический миелоидный лейкоз, первичный и вторичный (Пост-ЭТ и Пост-ИП) миелофиброз. Перспективным является изучение офтальмологических изменений при истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, редких формах миелопролиферативных новообразований, миелодиспластическом синдроме.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГД	— внутриглазное давление
ВМД	— возрастная макулярная дегенерация
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВЧД	— внутричерепное давление
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГКСС	— глубокое капиллярное сплетение сетчатки
ГСХ	— глубокий слой хориоидеи
ДЗН	— диск зрительного нерва
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	— интерлейкин
ИП	— истинная полицитемия
МГГЦ	— Московский городской гематологический центр
МГОЦ	— Московский городской офтальмологический центр
МИА	— мигренеподобная ишемическая атака
МКОЗ	— максимально корригируемая острота зрения
МФ	— миелофиброз
НДМ	— недрайверные мутации
ОКТ	— оптическая когерентная томография
ОКТА	— оптическая когерентная томография ангиография
ПИОН	— передняя ишемическая оптическая нейропатия
ПКСС	— поверхностное капиллярное сплетение сетчатки
ПМФ	— первичный миелофиброз
Пост-ЭТ МФ	— посттромбоцитемический миелофиброз
Пост-ИП МФ	— постполицитемический миелофиброз
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
СД	— сахарный диабет
ССГ	— синдром сухого глаза
СФТХ	— субфовеальная толщина хориоидеи

ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ФАГ	— флюоресцентная ангиография
ФАЗ	— фовеолярная аваскулярная зона
ХМЛ	— хронический миелоидный лейкоз
ХМПН	— хронические миелопролиферативные новообразования
ХФ	— хроническая фаза
ЦАС	— центральная артерия сетчатки
ЦВС	— центральная вена сетчатки
ЭК	— эндотелиальные клетки
ЭТ	— эссенциальная тромбоцитемия
DIPSS	— Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамическая международная прогностическая шкала
ELN	— European Leukemia Net, Европейская организация по диагностике и лечению лейкозов
ELTS	— The EUTOS long-term survival, прогноз долгосрочной выживаемости у пациентов с ХМЛ
FISH	— метод флуоресцентной гибридизации in situ
GIPSS	— genetically inspired prognostic scoring system, генетически обоснованная прогностическая система оценки
IPSET-trombosis	— International Prognostic Score of thrombosis - essential thrombocythemia, Международная прогностическая шкала оценки риска тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии
IPSS	— International Prognostic Scoring System, Международная прогностическая шкала

IWG-MRT	— International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, Международная рабочая группа по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований
MF	— myelofibrosis, степень фиброза костного мозга по шкале Европейского консенсуса патоморфологов
MIPSS70	— Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70, Мутационная международная прогностическая шкала 70
MIPSS 70+v2	— Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70+Version 2.0 Мутационная международная прогностическая шкала 70+вторая версия
MYSEC-PM	— MYelofibrosis SECondary to PV and ET Prognostic Model, Прогностическая модель вторичного к ИП и ЭТ миелофиброза
NGS	— next generation sequencing, секвенирование нового поколения
PDGFR	— Platelet-derived growth factor receptor, Рецептор тромбоцитарного фактора роста
Ph	— Филадельфийская хромосома
SEER	— Surveillance, Epidemiology, and End Results, Программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов
TNS	— triple negative status, тройной негативный статус
VEGF	— vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный факторы роста

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барабанщикова, М. В. Сравнительный анализ результатов лечения миелофиброза руксолитинибом либо руксолитинибом с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических клеток / М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова, Ю. Ю. Власова [и др.] // Клиническая онкогематология. — Т. 14, № 1, 2021. — С. 22–30.
2. Виноградова, О. Ю. Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О. Ю. Виноградова, М. В. Черников, А. Л. Неверова [и др.] // Современная онкология. — 2024. — Т. 26. — № 2. — С. 149–158. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202776
3. Виноградова, О. Ю. Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ второго поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом / О. Ю. Виноградова // Онкогематология. — 2015. — № 3. — С. 58–63.
4. Виноградова, О. Ю. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования / О. Ю. Виноградова, М. М. Панкрашкина, А. Л. Неверова [и др.] // Онкогематология. — 2024. — № 19 (3). — С. 16–33.
5. Виноградова, О. Ю. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование / О. Ю. Виноградова, Д. И. Шихбабаева, Ю. Н. Кобзев [и др.] // ОГ. — 2023. — № 4. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-markery-kak-vozmozhnye-prediktory-effektivnosti-targetnoy-terapii-mielofibroza-odnotsentrovoye-issledovanie>. (дата обращения: 02.03.2024)
6. Егорян, Л. Б. Офтальмологические проявления хронического миелоидного лейкоза (дебют) / Л. Б. Егорян, Л. К. Мошетова, О. Ю. Виноградова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2023.

— № 6 (108). — С. 76–80.

7. Клинические рекомендации «Ретинальные венозные окклюзии». Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». — 2021. — [Электронный ресурс]. — URL: [http://avo-portal.ru/documents/fkr/KP\\_OVS\\_13\\_09\\_21.pdf](http://avo-portal.ru/documents/fkr/KP_OVS_13_09_21.pdf)

8. Куликов, С. М. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. / С. М. Куликов, О. Ю. Виноградова, Е. Ю. Чельшева [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — № 7. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-hronicheskim-mieloleykozom-v-6-regionah-rossii-po-dannym-populyatsionnogo-issledovaniya-2009-2012-gg> (дата обращения : 15.07.2024)

9. Меликян, А. Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.) / А. Л. Меликян, И. Н. Суборцева, А. М. Ковригина [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2024. – Т.17, №3. - С. 291-334. doi:10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334

10. Мошетьова, Л. К. Окклюзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования / Л. К. Мошетьова, Л. Б. Егорян, О. Ю. Виноградова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2024. — № 23 (2). — С. 123–130.

11. Мошетьова, Л. К. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований / Л. К. Мошетьова, Л. Б. Егорян, О. Ю. Виноградова, К. И. Туркина, Д. И. Шихбабаева // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2023. — № 78(3). — С. 208–212.

12. Мякошина, Е. Б. Редкий случай глазных осложнений лечения стромальной опухоли желудка иматиниба мезилатом / Е. Б. Мякошина, С. В. Саакян // Российский офтальмологический журнал. — 2020. — Т. 13, № 3. — С. 88–91. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-88-91>.

13. Петрова, Е. В. Влияние b3a2 и b2a2 транскриптов гена BCR-ABL на эффективность направленной терапии у больных ХМЛ / Е. В. Петрова, И.С. Мартынкевич, М. В. Москаленко и др. // Вестник гематологии. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 38.
14. Туркина, А. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза / А. Г. Туркина, А. Ю. Зарицкий, В. А. Шуваев [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2017. - Т.10, №3. - С. 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316
15. Юнусова, Э. М. Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных заболеваний / Э. М. Юнусова, Б. А. Бакиров, Т. Р. Мухамадеев // Медицинский вестник Башкортостана. — 2021. — Т. 16. — № 5. — С. 52–56.
16. Юнусова, Э. М. Оценка частоты глазных изменений и качества жизни пациентов при хронических миелопролиферативных заболеваниях / Э. М. Юнусова, Т. Р. Мухамадеев, Б. А. Бакиров // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2022. — № 3. — С. 86–90. doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.027>.
17. Abe, S. K., Inagaki O., Sassa S., Shikama H. A novel MPL point mutation resulting in thrombopoietin-independent activation / S. K. Abe, O. Inagaki, S. Sassa, H. Shikama // Leukemia. — 2002. — Vol. 16, №8. — P. 1500–1506.
18. Adamson, J. W. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease / J. W. Adamson, P. J. Fialkow, S. Murphy [et al.] // N Engl J Med. — 1976. — Vol. 295, № 17. — P. 913–916.
19. Arber, D. A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian [et all.] // Blood. - 2016. - Vol.127, №20. - P. 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
20. Arellano-Rodrigo, E. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden / E.

Arellano-Rodrigo, A. Alvarez-Larrán, J.-C. Reverter [et al.] // *Am J Hematol.* — 2009. — № 84 (2). — P. 102–108.

21. Aswad, M. H. High level of circulating microparticles in patients with BCR/ABL negative myeloproliferative neoplasm – a pilot study / M. H. Aswad, J. Kissová, L. Rihova [et al.] // *Klin Onkol.* — 2019. — № 32 (2). — P. 109–116.

22. Baade, P. D. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms in Australia, 2003–2014 / P. D. Baade, D. M. Ross, L. A. Anderson [et al.] // *Am J Hematol.* — 2019. — Vol. 94, № 4. — P. 107–109.

23. Barbui, T. Elevated C-reactive protein is associated with shortened leukemia-free survival in patients with myelofibrosis / T. Barbui, A. Carobbio, G. Finazzi [et al.] // *Leukemia.* — 2013. — № 27 (10). — P. 2084–2086.

24. Barbui, T. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3 / T. Barbui, A. Carobbio, G. Finazzi [et al.] // *Haematologica.* — 2011. — № 96 (2). — P. 315–318.

25. Barbui, T. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis / T. Barbui, G. Finazzi, A. Falanga // *Blood.* — 2013. — № 122 (13). — P. 2176–2184.

26. Barbui, T. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion / T. Barbui, J. Thiele, H. Gisslinger [et al.] // *Blood Cancer J.* — 2018. — № 8 (2). — P. 15. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y.

27. Baxter, E. J. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell [et al.] // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 365, №9464. – P. 1054–1061.

28. Beer, P. A. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort / P. A. Beer, P. J. Campbell, L. M. Scott [et al.] // *Blood.* — 2008. — № 112. — P. 141–149.

29. Benites, B. D. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome / B. D. Benites, C. S. Lima, I. Lorand-Metze [et al.] // *Clinics (São Paulo).* — 2013. — № 68(3). — P. 339–343. doi:

10.6061/clinics/2013(03)oa09.

30. Bennett, J. H. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood / J. H. Bennett // *Edinburgh Med Surg J.* - 1845. - №64. - P. 413–423.

31. Best, P. J. Multiple skin cancers associated with hydroxyurea therapy / P. J. Best, R. M. Petitt // *Mayo Clin Proc.* — 1998. — Oct. — Vol. 73, № 10. — P. 961–963. doi: 10.4065/73.10.961.

32. Billot, S. Neurological Disorders in Essential Thrombocythemia / S. Billot, E. G. Kouroupi, J. Le Guilloux [et al.] // *Haematologica.* - 2011. - №96. - C. 1866–1869. DOI: 10.3324/haematol.2011.050005.

33. Boyd, E. M. Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis / E. M. Boyd, A. J. Bench, A. Goday-Fernandez [et al.] // *Br J Haematol.* — 2010. — № 149. — P. 250–257.

34. Brusson, M. Impact of hydroxycarbamide and interferon- $\alpha$  on red cell adhesion and membrane protein expression in polycythemia vera / M. Brusson, M. De Grandis, S. Cochet [et al.] // *Haematologica.* — 2018. — № 103 (6). — P. 972–981.

35. Buxhofer-Ausch, V. Impact of white blood cells on thrombotic risk in patients with optimized platelet count in essential thrombocythemia / V. Buxhofer-Ausch, M. Steurer, S. Sormann [et al.] // *Eur J Haematol.* — 2018. — № 101 (2). — P. 131–135.

36. Buxhofer-Ausch, V. Impact of white blood cells on thrombotic risk in patients with optimized platelet count in essential thrombocythemia / V. Buxhofer-Ausch, M. Steurer, S. Sormann [et al.] // *Eur J Haematol.* — 2018. — № 101 (2). — P. 131–135.

37. Campbell, P. J. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort / P. J. Campbell, C. MacLean, P. A. Beer [et al.] // *Blood.* — 2012. — Vol. 120, № 7. — P. 1409–1411.

38. Campbell, P. J. The myeloproliferative disorders / P. J. Campbell, A. R. Green // *N Engl J Med.* - 2006. - Vol.355, №23. - P. 2452–66. DOI: 10.1056/NEJMra063728.
39. Carobbio, A. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis / A. Carobbio, A. Ferrari, A. Masciulli [et al.] // *Blood Adv.* — 2019. — № 3 (11). — P. 1729–1737.
40. Carobbio, A. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients / A. Carobbio, J. Thiele, F. Passamonti [et al.] // *Blood.* — 2011. — № 117. — P. 5857–5859.
41. Carobbio, A. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia / A. Carobbio, G. Finazzi, E. Antonioli [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 112, № 8. — P. 3135–3137.
42. Cerquozzi, S. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients / S. Cerquozzi, D. Barraco, T. Lasho [et al.] // *Blood Cancer J.* — 2017. — № 7. — P. 662.
43. Charles, K. S. Ophthalmic Manifestations of Haematological Disorders / K. S. Charles, N. Leelah, L. Boodoo, D. C. Murray // *West Indian Med. J.* - 2013. - Vol. 62, №1. - P. 99-103.
44. Cho, S. Y. The effect of CXCL12 processing on CD34+ cell migration in myeloproliferative neoplasms / S. Y. Cho, M. Xu, J. Roboz [et al.] // *Cancer Res.* — 2010. — № 70 (8). — P. 3402–3410.
45. Cobb, M. Reading and writing the book of nature: Jan Swammerdam (1637–1680) / M. Cobb // *Endeavour.* - 2000. - Vol. 24, №3. - P. 122-128.
46. Coleman, D. J. Age-Related Macular Degeneration: Choroidal Ischaemia? / D. J. Coleman, R. H. Silverman, M. J. Rondeau [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* - 2013. - Vol. 97, №8. - P. 1020–1023. DOI:10.1136/bjophthalmol-2013-303143.
47. Colotta, F. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of

cancer: links to genetic instability / F. Colotta, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2009. — № 30 (7). — P. 1073–1081.

48. Craver, B. M. N-acetylcysteine inhibits thrombosis in a murine model of myeloproliferative neoplasm / B. M. Craver, G. Ramanathan, S. Hoang [et al.] // *Blood Adv*. — 2020. — № 4 (2). — P. 312–321.

49. Cuttler, N. Extramedullary hematopoiesis of the conjunctiva presenting as active systemic disease in a patient with myelofibrosis / N. Cuttler, D. Heidemann, C. Cendrowski [et al.] // *Cornea*. — 2014. — № 33 (12). — P. 1352–1354. doi:10.1097/ICO.0000000000000274.

50. Dameshek, W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes / W. Dameshek // *Blood*. - 1951. - Vol. 6, №4. - P. 372–375.

51. Davis, M. E. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors / M. E. Davis // *Oncol Nurs Forum*. — 2016. — Mar. — Vol. 43, № 2. — P. 235–243. doi: 10.1188/16.ONF.235-243. PMID: 26906134; PMCID: PMC4992818.

52. Davizon-Castillo, P. TNF- $\alpha$ -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging / P. Davizon-Castillo, B. McMahon, S. Aguila [et al.] // *Blood*. — 2019. — Vol. 134, № 9. — P. 727–740.

53. De Grandis, M. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway / M. De Grandis, M. Cambot, M.-P. Wautier [et al.] // *Blood*. — 2013. — Vol. 121, № 4. — P. 658–665.

54. Deininger, M.W.N. The molecular biology of chronic myeloid leukemia / M.W.N. Deininger, J.M. Goldman, J.V. Melo // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, №10. – P. 3343–3356.

55. Deininger, Michael W. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / Michael W. Deininger, Neil P. Shah, Jessica K. Altman // *J Natl Compr Canc Netw*. — 2020. — Oct 1. — Vol. 18(10). — P. 1385–1415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047.

56. Dhrami-Gavazi, E. Jak2 Mutation-Positive Polycythemia Vera Presenting as Central Retinal Artery Occlusion / E. Dhrami-Gavazi, W. Lee, J. D.

Horowitz [et al.] // *Retin Cases Brief Rep.* — 2015. — № 9(2). — P. 127–130. doi: <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000114>.

57. Donne, A. F. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formatton et de leur fin / A. F. Donne // *Prov Med Surg J.* - 1840. – Vol. 3, № 77. - P. 498–499.

58. Druker, B. J. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells / B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger [et al.] // *Nat Med.* — 1996. — Vol. 2, №5. — P. 561–566.

59. Elala, Y. C. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia / Y. C. Elala, T. L. Lasho, N. Gangat [et al.] // *Am J Hematol.* — 2016. — № 91. — P. 503–506.

60. Elliott, M. A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia / M. A. Elliott, A. Tefferi // *Br J Haematol.* — 2005. — Vol. 128, № 3. — P. 275–290.

61. Epstein, E. Hemorrhagic thrombocythemia with a cascular, sclerotic spleen / E. Epstein, A. Goedel // *Virchows Arch.* - 1934. - №293. - P. 233-48.

62. Falanga, A. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / A. Falanga, M. Marchetti, V. Evangelista [et al.] // *Blood.* — 2000. — Vol. 96, № 13. — P. 4261–4266.

63. Falanga, A. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules / A. Falanga, M. Marchetti, A. Vignoli [et al.] // *Exp Hematol.* — 2007. — Vol. 35, № 5. — P. 702–711.

64. Fenaux, P. Clinical Course of Essential Thrombocythemia in 147 Cases / P. Fenaux, M. Simon, M. T. Caulier [et al.] // *Cancer.* — 1990. — № 66 (3). — P. 549–556. doi: [10.1002/1097-0142\(19900801\)66:3<549:AID-CNCR2820660324>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900801)66:3<549:AID-CNCR2820660324>3.0.CO;2-6).

65. Fialkow, P. J. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell / P. J. Fialkow, G. B. Faguet,

R. J. Jacobson [et al.] // *Blood*. — 1981. — Vol. 58, № 5. — P. 916–919.

66. Fisher, D. A. C. Cytokine production in myelofibrosis exhibits differential responsiveness to JAK-STAT, MAP kinase, and NFkappaB signaling / D. A. C. Fisher, C. A. Miner, E. K. Engle [et al.] // *Leukemia*. — 2019. — № 33 (8). — P. 1978–1995.

67. Folco, E. J. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 $\alpha$  and cathepsin G / E. J. Folco, T. L. Mawson, A. Vromman [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2018. — № 38 (8). — P. 1901–1912.

68. Fraunfelder, F. W. Interferon Alfa-Associated Anterior Ischemic Optic Neuropathy / F. W. Fraunfelder, F. T. Fraunfelder // *Ophthalmology*. — 2011. — № 118 (2). — P. 408–411. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.063.

69. Fraunfelder, F. W. side effects associated with imatinib mesylate (Gleevec®) / F. W. Fraunfelder, J. Solomon, B. J. Druker, B. Esmaeli, J. Kuyil // *J Ocul Pharmacol Ther*. — 2003. — № 19 (4). — P. 371–375.

70. Fruchtman, S. M. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera / S. M. Fruchtman, K. Mack, M. E. Kaplan [et al.] // *Semin Hematol*. — 1997. — Vol. 34, № 1. — P. 17–23.

71. Fruchtman, S. M. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera / S. M. Fruchtman, K. Mack, M. E. Kaplan [et al.] // *Semin Hematol*. — 1997. — Vol. 34, № 1. — P. 17–23.

72. Ganesan, S. Polycythemia Causing Posterior Segment Vascular Occlusions / S. Ganesan, R. Raman, T. Sharma // *Oman J Ophthalmol*. — 2017. — № 10(1). — P. 33–35. doi: [https://doi.org/10.4103/ojo.OJO\\_110\\_2014](https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_110_2014).

73. Gangaraju, R. Thrombotic, inflammatory, and HIF-regulated genes and thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia / R. Gangaraju, J. Song, S. J. Kim [et al.] // *Blood Adv*. — 2020. — № 4 (6). — P. 1115–1130.

74. Goldberg, R. A. Oshry Bilateral Toxoplasmosis Retinitis Associated

with Ruxolitinib / R. A. Goldberg, E. Reichel, L. J. Oshry // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369, № 7. — P. 681–683. doi:10.1056/NEJMc1302895.

75. Goldman, J.M. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia / J.M. Goldman, J.V. Melo // *New England Journal of Medicine.* — 2001. — Vol. 344, №14. — P. 1084–1086.

76. Grinfeld, J. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms / J. Grinfeld, J. Nangalia, E. J. Baxter [et al.] // *N Engl J Med.* — 2018. — Vol. 379, № 15. — P. 1416–1430.

77. Grunwald, J. E. Reduced Foveolar Choroidal Blood Flow in Eyes with Increasing AMD Severity / J. E. Grunwald, T. I. Metelitsina, J. C. DuPont [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2005. — № 46(3). — P. 1033. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1050>.

78. Guy, A. Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression / A. Guy, V. Gourdou-Latyszenok, N. Le Lay [et al.] // *Haematologica.* — 2019. — № 104 (1). — P. 70–81.

79. Hamarneh, S. Measuring the invisible world. The life and works of Antoni van Leeuwenhoek / S. Hamarneh // *Science.* - 1960. - Vol.132, №3422. - P. 289–290.

80. Hasford, J. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa / J. Hasford, M. Pfirrmann, R. Hehlmann [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 850–858.

81. Haskes, C. Retinal Manifestations of Idiopathic Myelofibrosis, a Hematologic Disorder / C. Haskes, K. Gagnon // *J. Am. Optom. Assoc.* - 1998. — Vol. 69, №5. - P. 319-328.

82. Hasselbalch, Hans Carl, Margitta Elvers, Andrew I. Schafer. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms / Hans Carl Hasselbalch, Margitta Elvers, Andrew I. Schafer // *Blood.* — 2021. — Vol. 137 (16). — P. 2152–2160. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008109>.

83. Hauschner, H. Platelets from calreticulin mutated essential thrombocythemia patients are less reactive than JAK2 V617F mutated platelets / H. Hauschner, Horev M. Bokstad, M. Misgav [et al.] // *Am J Hematol.* — 2019. DOI:10.1002/ajh.25713

84. Havelius, U. Impaired Dark Adaptation in Polycythemia. Improvement after Treatment / U. Havelius, S. Berglund, P. Falke [et al.] // *Acta Ophthalmol Scand.* — 2000. — № 78(1). — P. 53–57. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078001053.x>.

85. Heisterkamp, N. Localisation of the c-abl oncogene adjacent to a translocation point in chronic myelocytic leukemia / N. Heisterkamp, J. R. Stephenson, J. Groffen [et al.] // *Nature.* — 1983. — Vol. 306. — P. 239–242.

86. Heuck, G. Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 1879; Vol.78, №3, - P. 475–496.

87. Hochhaus, A. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, M. Baccarani, R. T. Silver [et al.] // *Leukemia.* — 2020. — Apr. — Vol. 34, № 4. — P. 966–984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127639; PMCID: PMC7214240.

88. Hultcrantz, M. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. A population-based cohort study / M. Hultcrantz, M. Björkholm, P. W. Dickman [et al.] // *Ann Intern Med.* — 2018. — Vol. 168, № 5. — P. 317–325.

89. Jabbour, E. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring / E. Jabbour, H. Kantarjian // *Am J Hematol.* — 2018. — № 93. — P. 442–459.

90. Jabbour, E. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications / E. Jabbour, J. E. Cortes, H. M. Kantarjian // *Cancer.* — 2008. — № 112 (10). — P. 2112–2118.

91. Jacobson, R. J. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis / R. J. Jacobson, A. Salo,

P. J. Fialkow // *Blood*. — 1978. — Vol. 51, № 2. — P. 189–194.

92. Jian, Li The Formation of NETs and Their Mechanism of Promoting Tumor Metastasis / Li Jian, Chen. Jing // *J Oncol*. — 2023. — Mar 11;2023:7022337. DOI: 10.1155/2023/7022337

93. Kantarjian, H. Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies / H. Kantarjian, J.V. Melo, S. Tura [et al.] // *ASH Education Program Book*. – 2000. – P. 90–109.

94. Kantarjian, H. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods / H. Kantarjian, C. Schiffer, D. Jones, J. Cortes // *Blood*. — 2008. — № 111 (4). — P. 1774–1780.

95. Kc, D. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review / D. Kc, L. Falchi, S. Verstovsek // *Ann Hematol*. — 2017. — Vol. 96, № 10. — P. 1595–1604.

96. Kelly, R. I. Cutaneous manifestations of long-term hydroxyurea therapy / R. I. Kelly, R. H. Bull, A. Marsden // *Australas J Dermatol*. — 1994. — Vol. 35, № 2. — P. 61–64. doi: 10.1111/j.1440-0960.1994.tb00897.x.

97. Khoury, J. D. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J. D. Khoury, E. Solary, O. Abla [et al.] // *Leukemia*. - 2022. - №36. - P. 1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

98. Kimura, A. Transforming growth factor-beta regulates growth as well as collagen and fibronectin synthesis of human marrow fibroblasts / A. Kimura, O. Katoh, H. Hyodo [et al.] // *Br J Haematol*. — 1989. — № 72 (4). — P. 486–491.

99. Klatt, C. Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis / C. Klatt, I. Krüger, S. Zey [et al.] // *J Clin Invest*. — 2018. — Vol. 128, № 9. — P. 3906–3925.

100. Kralovics, R. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of JAK2 / R. Kralovics, S.-S. Teo, A. S. Buser [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106, № 10.

— P. 3374–3376.

101. Kristinsson, S. Y. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms / S. Y. Kristinsson, O. Landgren, J. Samuelsson [et al.] // *Haematologica*. — 2010. — № 95 (7). — P. 1216–1220.

102. Krüger-Genge, A. Vascular endothelial cell biology: an update / A. Krüger-Genge, A. Blocki, R. P. Franke, F. Jung // *Int J Mol Sci*. — 2019. — № 20 (18). — P. E4411.

103. Kusumi, E. Visual disturbance due to retinal edema as a complication of imatinib / E. Kusumi, A. Arakawa, M. Kami [et al.] // *Leukemia*. — 2004. — Jun. — Vol. 18, № 6. — P. 1138–1139. doi: 10.1038/sj.leu.2403364. PMID: 15085156.

104. Lasho, T. L. Mayo CALR mutation type classification guide using alpha helix propensity / T. L. Lasho, C. M. Finke, A. Tischer [et al.] // *Am J Hematol*. — 2018. — № 93. — P. E128–E129.

105. Levine, R. L. New Advances in the Pathogenesis and Therapy of Essential Thrombocythemia / R. L. Levine, M. Heaney // *ASH Education Program Book*. — 2008. — Vol. 2008, №1. — P. 76–82.

106. Liisborg, C. Ocular Manifestations in Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms / Charlotte Liisborg, Hans Carl Hasselbalch // *Cancers (Basel)*. - 2020. - Vol. 2, №3. - P. 573. DOI:10.3390/cancers12030573.

107. Lin, A.L. Ocular manifestations of primary myelofibrosis / A.L. Lin, J. M. Burnham, V. Pang [et al.] // *Retinal Cases & Brief Reports*. - 2016. - Vol.10 №4. - P. 364-7. DOI:10.1097/ICB.0000000000000264

108. Lindsey, J. Polycythemia Rubra Vera and Conjunctival Vascular Congestion / J. Lindsey, M. S. Insler // *Ann. Ophthalmol*. — 1985. — № 17 (1). — P. 62–63.

109. Liu, T. Y. A. Retinal Vascular Changes on Optical Coherence Tomography Angiography and Ultra-widefield Fluorescein Angiography in Patients With Chronic Leukemia / T. Y. A. Liu, B. D. Smith, K. Mackey, M. O. Linz, A. W. Scott // *Journal of VitreoRetinal Diseases*. — 2019. — Vol. 3, № 6. — P. 420–427. doi:10.1177/2474126419865819.

110. Lu, X. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation / X. Lu, R. Levine, W. Tong [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2005. — Vol. 102, №52. — P. 18962–18967.
111. Lundberg, P. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms / P. Lundberg, A. Karow, R. Nienhold [et al.] // *Blood*. — 2014. — Vol. 123, № 14. — P. 2220–2228.
112. Lundberg, P. Myeloproliferative neoplasms can be initiated from a single hematopoietic stem cell expressing JAK2-V617F / P. Lundberg, H. Takizawa, L. Kubovcakova [et al.] // *J Exp Med*. — 2014. — Vol. 211, № 11. — P. 2213–2230.
113. Mancuso, S. The Essential Thrombocythemia, Thrombotic Risk Stratification, and Cardiovascular Risk Factors / Mancuso, V. Accurso, M. Santoro, S. Raso [et al.] // *Adv Hematol*. — 2020. — Mar 27. — DOI: 10.1155/2020/9124821. PMID: 32280344; PMCID: PMC7139859.
114. Manoharan, A. The reticulin content of bonemarrow in acute leukaemia in adults / A. Manoharan, R. Horsley, W. R. Pitney // *Br J Haematol*. — 1979. — № 43. — P. 185–190.
115. Marchetti, M. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / M. Marchetti, E. Castoldi, H. M. H. Spronk [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 112, № 10. — P. 4061–4068.
116. Marchioli, R. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera / R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia [et al.] // *N Engl J Med*. — 2013. — № 368 (1). — P. 22–33.
117. Marchioli, R. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera / R. Marchioli, G. Finazzi, R. Landolfi [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2005. — Vol. 23, № 10. — P. 2224–2232.
118. Marín Oyarzún, C. P. Neutrophil extracellular trap formation and circulating nucleosomes in patients with chronic myeloproliferative neoplasms / C.

P. Marín Oyarzún, A. Carestia, P. R. Lev [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — № 6. — P. 38738.

119. Marín Oyarzún, C. P. Platelet Toll-like receptors mediate thromboinflammatory responses in patients with essential thrombocythemia / C. P. Marín Oyarzún, A. C. Glembotsky, N. P. Goette [et al.] // *Front Immunol.* — 2020. — № 11. — P. 705.

120. Mateo J. Jugular Venous Thrombosis Secondary to Idiopathic Myelofibrosis: A Rare Cause of Bilateral Optic Disc Swelling / J. Mateo, F. J. Ascaso, B. Jiménez, J. A. Cristóbal // *Clin. Exp. Optom.* — 2015. — № 98 (3). — P. 286–289. doi:10.1111/cxo.12241.

121. Melamed, E. Aseptic Cavernous Sinus Thrombosis after Internal Carotid Arterial Occlusion in Polycythaemia Vera / E. Melamed, E. A. Rachmilewitz, A. Reches, S. Lavy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1976. — № 39 (4). — P. 320–324. doi:10.1136/jnnp.39.4.320.

122. Mesa, R. A. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT) / R. A. Mesa, S. Verstovsek, F. Cervantes [et al.] // *Leuk Res.* — 2007. — № 31. — P. 737–740.

123. Michiels, J. J. Aspirin-Responsive, Migraine-like Transient Cerebral and Ocular Ischemic Attacks and Erythromelalgia in JAK2-Positive Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera / J. J. Michiels, Z. Berneman, Gadisseur A. [et al.] // *Acta Haematol.* — 2015. — № 133. — P. 56–63. doi:10.1159/000360388.

124. Michiels, J. J. Atypical transient ischemic attacks in thrombocythemia of various myeloproliferative disorders / J. J. Michiels, P. J. van Genderen, P. H. Jansen, P. J. Koudstaal // *Leukemia & Lymphoma.* — 1996. — № 22. — P. 65–70. doi: 10.3109/10428199609074362.

125. Mossuz, P. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis / P. Mossuz, F. Girodon, M. Donnard [et al.] //

Haematologica. — 2004. — № 89. — P. 1194–1198.

126. Na, J. Hemorrhage and Infarction of the Conjunctiva and Orbit in Essential Thrombocythemia / J. Na, S. Y. Choi, S. Baek, H. Lee // *J. Craniofac. Surg.* — 2017. — № 28 (3). — P. 750–751. doi:10.1097/SCS.0000000000003431.

127. Nithyanandam, S. Polycythemia Vera Presenting with Bilateral Papilledema / S. Nithyanandam // *Indian J. Ophthalmol.* — 2009. — doi:10.4103/0301-4738.53067.

128. Noubouossie, D. F. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight / D. F. Noubouossie, B. N. Reeves, B. D. Strahl, N. S. Key // *Blood.* — 2019. — Vol. 133, № 20. — P. 2186–2197.

129. Nowell P. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia / P. Nowell, D. Hungerford // *Science.* — 1960. — Vol. 132, №3438. — P. 1497.

130. O’Sullivan, J. Mead AJ. Heterogeneity in myeloproliferative neoplasms: causes and consequences / J. O’Sullivan, A. J. Mead // *Adv Biol Regul.* — 2019. — Vol.71. — P. 55-68.

131. Ohashi, H. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia / H. Ohashi, K. Arita, S. Fukami [et al.] // *Int J Hematol.* — 2009. — № 90. — P. 431–432.

132. Osler, W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity / Osler, W. // *Am J Med Sci .* - 1903. — Vol. 126 №2. - P. 187.

133. Ozono Y., Shide K., Kameda T. [et al.] Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in Jak2V617F-induced primary myelofibrosis mice // *Leukemia.* 2020. URL: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0880-3> (дата обращения: 05.10.2023).

134. Ozono, Y. Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in Jak2V617F-induced primary myelofibrosis mice / Y. Ozono, K. Shide, T. Kameda [et al.] // *Leukemia.* — 2020. — URL: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0880-3> (дата обращения : 10.05.2024).

135. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos // *Nat Rev Immunol.* — 2018. — № 18 (2). — P. 134–

147.

136. Parasuraman, S. Elevated white blood cell levels and thrombotic events in patients with polycythemia vera: a real-world analysis of Veterans Health Administration data / S. Parasuraman, J. Yu, D. Paranagama [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* — 2020. — № 20 (2). — P. 63–69.

137. Parasuraman, S. Elevated white blood cell levels and thrombotic events in patients with polycythemia vera: a real-world analysis of Veterans Health Administration data / S. Parasuraman, J. Yu, D. Paranagama [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* — 2020. — № 20 (2). — P. 63–69.

138. Pardanani, A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera / A. Pardanani, T. L. Lasho, C. Finke [et al.] // *Leukemia.* — 2007. — № 21. — P. 1960–1963.

139. Pardanani, A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera / A. Pardanani, T. L. Lasho, C. Finke [et al.] // *Leukemia.* — 2007. — № 21. — P. 1960–1963.

140. Parija S. Polycythemia Vera Presenting with Bilateral Papilledema: A Rare Case Report / S. Parija, M. M. Mohapatra, B. K. Pattnaik // *Indian J. Ophthalmol.* — 2008. — № 56 (4). — P. 327–329. doi:10.4103/0301-4738.41418.

141. Passamonti, F. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis / F. Passamonti, T. Giorgino, B. Mora [et al.] // *Leukemia.* — 2017. — Vol. 31(12). — P. 2726–2731. doi: 10.1038/leu.2017.16.

142. Passamonti, F. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis / F. Passamonti, F. Cervantes, A. M. Vannucchi [et al.] // *Blood.* — 2011. — Vol. 115. — P. 1703–1709.

143. Passamonti, F. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // *Blood.* — 2011. — Vol. 117, №10. — P. 2813–2816.

144. Patnaik, M. M. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and

RARS with thrombocytosis: «2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management» / M. M. Patnaik, A. Tefferi // *Am J Hematol.* — 2019. — № 94. — P. 475–488.

145. Pekel, G. Retinal Vessel Caliber, Choroidal Thickness and Ocular Pulse Amplitude Measurements in Essential Thrombocythemia / G. Pekel, M. H. Doğu, H. I. Sari [et all.] // *Middle East Afr J Ophthalmol.* - 2016. – Vol.23, №1. - P. 84-88. DOI: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.171827>.

146. Pekel, G. Subfoveal Choroidal Thickness Is Associated with Blood Hematocrit Level / G. Pekel, M. H. Doğu, A. Keskin [et all.] // *Ophthalmologica.* - 2015. – Vol. 234, №1. - P. 55–59. DOI: <https://doi.org/10.1159/000433449>.

147. Perner, F. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation / F. Perner, C. Perner, T. Ernst, F. H. Heidel // *Cells.* — 2019. — № 8 (8). — P. E854.

148. Perner, F. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation / F. Perner, C. Perner, T. Ernst, F. H. Heidel // *Cells.* — 2019. — № 8 (8). — P. E854.

149. Pfirrmann, M. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pfirrmann, M. Baccharani, S. Saussele [et al.] // *Leukemia.* — 2016. — Vol. 30. — P. 48–56.

150. Pietras, K. Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors / K. Pietras, A. Ostman, M. Sjoquist [et al.] // *Cancer Research.* — 2001. — Vol. 61. — P. 2929–2934.

151. Piller, G. Leukaemia: a brief historical review from ancient times to 1950. / G. Piller // *Br J. Haematol.* - 2001. – Vol. 112, №2. - P. 282–292.

152. Pircher, J. Platelet–neutrophil crosstalk in atherothrombosis / J. Pircher, B. Engelmann, S. Massberg, C. Schulz // *Thromb Haemost.* — 2019. — № 119 (8). — P. 1274–1282.

153. Puri, P. Localised chronic eyelid disease resulting from long term hydroxyurea therapy / P. Puri, B. E. Woodcock, N. O'Donnell // *Br J Ophthalmol.*

— 2001. — Mar. — Vol. 85, № 3. — P. 372–373. doi: 10.1136/bjo.85.3.371b.

154. Rao, K. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythaemia vera / K. Rao, S. B. Shenoy, Y. Kamath [et al.] // *BMJ Case Rep.* — 2016. — doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216417>.

155. Roaldsnes, C. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway / C. Roaldsnes, R. Holst, H. Frederiksen [et al.] // *Eur J Haematol.* — 2017. — Vol. 98, № 1. — P. 85–93.

156. Robbins, S. G. Platelet-derived growth factor ligands and receptors immunolocalized in proliferative retinal diseases / S. G. Robbins, R. N. Mixon, D. J. Wilson [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994. — Sep. — Vol. 35. — P. 3649–3663. PMID:8088954.

157. Rollison, D. E., Howlader N, Smith MT [et al.] Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs / D. E. Rollison, N. Howlader, M. T. Smith [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 112, № 1. — P. 45–52.

158. Rottenstreich, A. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / A. Rottenstreich, G. Kleinstern, S. Krichevsky [et al.] // *Eur J Intern Med.* — 2017. — № 41. — P. 49–54.

159. Rotunno, G. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia / G. Rotunno, C. Mannarelli, P. Guglielmelli [et al.] // *Blood.* — 2014. — № 123 (10). — P. 1552–1555.

160. Rowley, J. D. A new consistent chromosome abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa banding / Rowley, J. D. // *Nature.* — 1973. — Vol. 243. — P. 290–293.

161. Rue, K. S. Impending anterior ischemic optic neuropathy with elements of retinal vein occlusion in a patient on interferon for polycythemia vera / K. S. Rue, L. K. Hirsch, A. A. Sadun // *Clin Ophthalmol.* — 2012. — № 6. — P. 1763–1765.

doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S33456>.

162. Rungjirajittranon, T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms / T. Rungjirajittranon, W. Owattanapanich, P. Ungprasert [et al.] // *BMC cancer*. — 2019. — № 19 (1). — P. 184.

163. Sankar, K. Thrombosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / K. Sankar, B. L. Stein, R. K. Rampal // *Cancer Treat Res*. — 2019. — № 179. — P. 159–178.

164. Santos, G. W. Bone marrow transplantation in leukemia. Current status / G. W. Santos // *Cancer*. — 1984. — Vol. 54, Suppl 11. — P. 2732–2740.

165. Sawyers, C. L. Chronic myeloid leukemia / C. L. Sawyers // *N Engl J Med*. — 1999. — № 340. — P. 1330–1340.

166. Schoch, C. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases / C. Schoch, S. Schnittger, S. Bursch [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — № 16 (1). — P. 53.

167. Scott, L.M. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis / L.M. Scott, W. Tong, R.L. Levine [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2007. — Vol. 356, №5. — P. 459–468.

168. Shallis, R. M. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: the four corners of an expansive and complex map / R. M. Shallis, R. Wang, A. Davidoff [et al.] // *Blood Rev*. — 2020. — Vol. 42. — P. 100706.

169. Sharma, P. V. Is it always cancer? A curious case of benign intracranial hypertension in chronic myeloid leukemia / P. V. Sharma, O. Ilyas, Y. Jobanputra [et al.] // *Intractable Rare Dis Res*. — 2018. — № 7(3). — P. 182–184. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01045>.

170. Shuvaev, V. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience / V. Shuvaev, I. Martynkevich, A. Abdulkadyrova [et al.] // *Blood*. — 2014.

171. Silva, P. S. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field

imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity / P. S. Silva, J. D. Cavallerano, J. K. Sun [et al.] // *Ophthalmology*. — 2013. — Vol. 120, № 12. — P. 2587–2595. doi:10.1016/j.optha.2013.05.004.

172. Skoda, R. C. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. / R. C. Skoda, A. Duek, J. Grisouard // *Exp Hematol*. — 2015. — Vol. 143, №8. — P. 599–608.

173. Skov, V. Molecular profiling of peripheral blood cells from patients with polycythemia vera and related neoplasms: identification of deregulated genes of significance for inflammation and immune surveillance / V. Skov, T. S. Larsen, M. Thomassen [et al.] // *Leuk Res*. — 2012. — № 36 (11). — P. 1387–1392.

174. Skov, V. Whole-blood transcriptional profiling of interferon-inducible genes identifies highly upregulated IFI27 in primary myelofibrosis / V. Skov, T. S. Larsen, M. Thomassen [et al.] // *Eur J Haematol*. — 2011. — № 87 (1). — P. 54–60.

175. Smalberg, J. H. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis / J. H. Smalberg, L. R. Arends, D. C. Valla [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 120, № 25. — P. 4921–4928.

176. Sohawon, D. Extra-Medullary Haematopoiesis: A Pictorial Review of Its Typical and Atypical Locations / D. Sohawon, K. K. Lau, T. Lau [et al.] // *J Med Imaging Radiat Oncol*. — 2012. — Vol. 56(5). — P. 538–544. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2012.02397.x>.

177. Sokal, J. E. Prognostic discrimination in «goodrisk» chronic granulocytic leukemia / J. E. Sokal, E. B. Cox, M. Baccarani [et al.] // *Blood*. — 1984. — Vol. 63. — P. 789–799.

178. Sorensen, T. L. Iritis, Ptosis, and Sequential Severe Loss of Vision in a Patient with Essential Thrombocytosis / T. L. Sorensen, P. Mortzos // *Eye*. — 2010. — doi:10.1038/eye.2009.213.

179. Talpaz, M. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia / M. Talpaz, K. B. McCredie, G. M. Mavligit [et al.] // *Blood*. — 1983. — Vol. 62, № 3. — P. 689–692.

180. Tefferi, A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study / A. Tefferi, R. Vaidya, D. Caramazza [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2011. — № 29 (10). — P. 1356–1363.
181. Tefferi, A. Genetic risk assessment in myeloproliferative neoplasms / A. Tefferi, A. M. Vannucchi // *Mayo Clin Proc.* — 2017. — Vol. 92, № 8. — P. 1283–1290.
182. Tefferi, A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review / A. Tefferi, A. Pardanani // *JAMA Oncol.* — 2015. — № 1. — P. 97–105.
183. Tefferi, A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia / A. Tefferi // *J Clin Oncol.* — 2005. — № 23 (33). — P. 8520–8530.
184. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management / Tefferi, A. // *American Journal of Hematology.* — 2013. — Vol. 88, № 6. — P. 507–516.
185. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management / A. Tefferi, T. Barbui // *Am J Hematol.* — 2020. — Dec. — № 95 (12). — P. 1599–1613.
186. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi, J. Thiele, A. Orazi A. [et al.] // *Blood.* — 2007. — Aug 15;110(4). — P. 1092–1097. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501. Epub 2007 May 8. PMID: 17488875.
187. Thiele, J. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity / J. Thiele, H. M. Kvasnicka, F. Facchetti [et al.] // *Haematologica.* — 2005. — № 90. — P. 1128–1132.
188. Totani, L. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond / L. Totani, V. Evangelista // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2010. — № 30 (12). — P. 2357–2361.

189. Trappenburg, M. C. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia / M. C. Trappenburg, M. van Schilfgaarde, M. Marchetti [et al.] // *Haematologica*. — 2009. — Vol. 94, № 7. — P. 911–918.
190. Tremblay et al Pedersen, K. M. Smoking is associated with increased risk of myeloproliferative neoplasms: a general population-based cohort study / K. M. Tremblay et al Pedersen, M. Bak, A. L. Sorensen [et al.] // *Cancer Med*. — 2018. — № 7 (11). — P. 5796–5802.
191. Vannucchi, A. M. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal / A. M. Vannucchi, E. Antonioli, P. Guglielmelli [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — № 22. — P. 1299–1307.
192. Vannucchi, A. M. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project / A. M. Vannucchi, P. Guglielmelli, G. Rotunno [et al.] // *Blood*. — 2014. — № 124 (21). — P. 405. DOI: 10.1182/blood.v124.21.405.405.
193. Vannucchi, A. M. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis / A. M. Vannucchi, T. L. Lasho, P. Guglielmelli [et al.] // *Leukemia*. — 2013. — № 27 (9). — P. 1861–1869. doi: 10.1038/leu.2013.119.
194. Vannucchi, A.M. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal / A.M. Vannucchi, E. Antonioli, P. Guglielmelli [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22, №7. — P. 1299–1307.
195. Vaquez, H. Sur une forme spéciale de cyanose s' accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *CR Soc Biol (Paris)* 1892; №44. - P. 384–388.
196. Vicini, G. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report / G. Vicini, C. Nicolosi, D. Malandrino [et al.] // *Eur J Ophthalmol*. - 2021. — Vol. 31, №5. - P. 116-121. DOI: <https://doi.org/10.1177/1120672120930679>

197. Virchow, R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiol. und pathol. / R. Virchow // Gewebslehre, in Handb. d. spec. Path. u. Ther. – 1858.
198. Von Hofsten, J. Cytomegalovirus Retinitis in a Patient Who Received Ruxolitinib / J. Von Hofsten, M. Johnsson Forsberg, M. Zetterberg // N. Engl. J. Med. — 2016. — Vol. 374, № 3. — P. 296–297. doi:10.1056/NEJMc1413918.
199. Wang, J. C. Quantitative analysis of growth factor production in the mechanism of fibrosis in agnogenic myeloid metaplasia / J. C. Wang, T. H. Chang, A. Goldberg [et al.] // Exp Hematol. — 2006. — № 34 (12). — P. 1617–1623.
200. Wang, W. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2V617F mice / W. Wang, W. Liu, T. Fidler [et al.] // Circ Res. — 2018. — Vol. 123, № 11. — P. e35–e47.
201. Wang, W. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy / W. Wang, J. E. Cortes, G. Tang [et al.] // Blood. — 2016. — № 127 (22). — P. 2742–2750.
202. Warny, M. Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study / M. Warny, J. Helby, H. S. Birgens, S. E. Bojesen, B. G. Nordestgaard // J Thromb Haemost. — 2019. — № 17 (11). — P. 1898–1911.
203. Wasserman, L. R., Early approaches in the treatment of polycythemia vera / L. R. Wasserman, P. D. Berk, N. I. Berlin [et al.] // Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1995. — P. 147–153.
204. Wautier, M. P. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM / M. P. Wautier, W. El Nemer, P. Gane [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 110, № 3. — P. 894–901.
205. Wong, W. L. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / W. L. Wong, X. Su, X. Li [et al.] // Lancet Glob Heal. — 2014. — Vol. 2(2). — P. e106–e116. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1).

206. Yang, H. S. Delayed Choroidal and Retinal Blood Flow in Polycythaemia Vera Patients with Transient Ocular Blindness: A Preliminary Study with Fluorescein Angiography / H. S. Yang, S. G. Joe, J.-G. Kim [et all.] // Br. J. Haematol. - 2013. - №161. - P. 745-747. DOI: 10.1111/bjh.12290.

207. Yang, H. S. Delayed Choroidal and Retinal Blood Flow in Polycythaemia Vera Patients with Transient Ocular Blindness: A Preliminary Study with Fluorescein Angiography / H. S. Yang, S. G. Joe, J-G Kim [et all.] // Br. J Haematol. - 2013. - Vol. 161, №5. - P. 745–747. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.12290>.

208. Yang, H. S. Delayed Choroidal and Retinal Blood Flow in Polycythaemia Vera Patients with Transient Ocular Blindness: A Preliminary Study with Fluorescein Angiography / H. S. Yang, S. G. Joe, J.-G. Kim [et al.] // Br. J. Haematol. — 2013. — Vol. 161(5). — P. 745–747. doi: 10.1111/bjh.12290.

209. Yuen, H. K. L. Orbital Sclerosing Extramedullary Hematopoietic Tumor / H. K. L. Yuen, L. Mahesh, R. K. K. Tse [et all.] // Arch. Ophthalmol. - 2005. - №123. - P. 689–691. DOI: 10.1001/archophth.123.5.689

210. Zahr, A. A. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies / A. A. Zahr, M. E. Salama, N. Carreau [et al.] // Haematologica. — 2016. — № 101 (6). — P. 660–671.

211. Zarà, M. Biology and role of extracellular vesicles (EVs) in the pathogenesis of thrombosis / M. Zarà, G. F. Guidetti, M. Camera [et al.] // Int J Mol Sci. — 2019. — № 20 (11). — P. 1373.

212. Zhang, J. Determining the role of inflammation in the selection of JAK2 mutant cells in myeloproliferative neoplasms / J. Zhang, A. G. Fleischman, D. Wodarz, N. L. Komarova // J Theor Biol. — 2017. — № 425. — P. 43–52.