

На правах рукописи

ЕГОРЯН Лидия Борисовна

**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

3.1.5. Офтальмология

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Научные руководители:

Мошетова Лариса Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

- **Плюхова Анна Анатольевна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», отдел патологии сетчатки и зрительного нерва, главный научный сотрудник.

- **Морозова Елена Владиславовна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, отдел онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых, руководитель отдела.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится "17" декабря 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

С диссертацией можно будет ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте: <http://rmapo.ru/>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2024г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н. профессор

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), первичный миелофиброз (ПМФ) и аналогичный ему по клиническому течению и патогенезу постполицитемический (Пост-ИП) и посттромбоцитемический (Пост-ЭТ) миелофиброз (МФ) относятся к группе хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН) - опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующихся злокачественной трансформацией и клональной пролиферацией стволовых клеток костного мозга (Khoury J.D. et al., 2022; Arber D.A. et al., 2016).

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 (Туркина А.Г. и др. 2017). У большинства пациентов с классическими Ph-негативными ХМПН появляется мутация JAK2V617F (95–98% - при истинной полицитемии (ИП), от 50 до 60% - при эссенциальной тромбоцитемии (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 (Меликян А.Л. и др. 2024).

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 поддающееся 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.

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 (Yuen H.K.L. et al., 2022). Наиболее часто описываемые глазные проявления при ХМПН представляют собой вторичные изменения органа зрения, связанные с гематологическими аномалиями, которые приводят к нарушению микрососудистого кровообращения и вызывают обратимые нейроофтальмологические симптомы (Billot S. et al., 2011), а также более серьёзными, угрожающими зрению проявлениями гипервязкости к каковым относятся микроаневризмы сосудов сетчатки, ишемические ватообразные очаги, преретинальные, интратетинальные, субретинальные кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, расширение, извитость вен сетчатки, окклюзии вен, артерий сетчатки и диска зрительного нерва, отек диска зрительного нерва (ДЗН), неоваскуляризация (Liisborg C. et al., 2020).

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 (Yang H.S. et al., 2013), при этом публикаций об изменениях органа зрения при ХМПН на фоне таргетной терапии нет.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

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 (Charles K.S. et al., 2013; Vicini G. et al., 2021). Также некоторые авторы отмечали зависимость поражений глазного дна от тяжести анемии, уровня тромбоцитемии, лейкоцитоза, вязкости крови, гематокрита (Yang H.S. et al., 2013; Pekel G. et al., 2016). Однако на сегодняшний день в современных литературных источниках отсутствуют данные о показателях гемоперфузии и сосудистой плотности макулярной области сетчатки

и 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. В перспективе дальнейшие исследования 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.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования являлось: 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.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

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 на значительной когорте больных ХМПН 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, недрайверных мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга 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 или ее ветвей.

Разработана схема диагностики и алгоритм ведения пациентов с офтальмологическими проявлениями ХМПН в зависимости от нозологической формы, 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 использования ее в дальнейшем 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).

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), ОКТА, 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, VIII, IX Ежегодных научно-практических конференциях молодых ученых (04.02.2022, 03.02.2023, 09.02.2024, Москва); XIII конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (01.06.2022, 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); 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 Московский многопрофильный научно-клинический центр 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 сведений 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, 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.

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 и Московском городском гематологическом центрах), договор о сотрудничестве №4-67/18-ДЗ.

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 (ЦВС) или её ветвей (53 глаза), 30 – группа контроля - здоровые участники исследования, не имеющие глазной патологии и установленного диагноза ХМПН (60 глаз).

Пациенты с ХМПН для оценки состояния глазного яблока и зрительных функций в зависимости от нозологической формы и проводимой терапии, были разделены 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 (Ме 54 (6-210) мес.) получавшие терапию гидроксикарбамидом (30 пациентов (28 - с ПМФ, 1 - с Пост-ЭТ и 1 - с Пост-ИП), 60 глаз): с первичным и вторичным МФ, длительно (Ме 109 (8-449) мес.) получавшие терапию руксолитинибом (51 пациент (42 - с ПМФ, 2 - с Пост-ЭТ и 7 - с Пост-ИП), 99 глаз). Первичный МФ устанавливали на основании критериев Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) 2016 года, вторичный Пост-ЭТ и Пост-ЭТ МФ – на основании критериев A.Tefferi и соавторов 2007 года.

Группа 2 – пациенты в хронической фазе ХМЛ (60 пациентов, 119 глаз): в дебюте заболевания до начала терапии (34 пациента, 67 глаз); те же больные через 6 месяцев терапии иматинибом (30 пациентов, 59 глаз); больные, длительно получавшие нилотиниб (Ме 84 (6-259) месяца) (30 пациентов, 60 глаз). Диагноз установлен на основании критериев ВОЗ 2016 года, фаза заболевания – на основании европейских клинических рекомендаций (European LeukemiaNet).

Группа 3 – пациенты с дебютом окклюзии ЦВС или её ветвей, без ранее установленного диагноза ХМПН (53 пациента, 53 глаза). Диагноз установлен на основании методических рекомендаций (Астахов Ю.С. и др., 2017).

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

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

У пациентов 1-ой и 2-ой групп проведено гематологическое обследование: клинический анализ крови, морфологическое, гистологическое, цитогенетическое (G-banding, при сложностях диагностики - флуоресцентная гибридизация in situ - FISH) исследования клеток костного мозга, а также молекулярно-генетическое исследование периферической крови методом полимеразной цепной реакции на наличие сливного гена BCR::ABL, при МФ также - на обнаружение мутаций JAK2V617F, CALR, MPL (в редких случаях для определения последних использовали секвенирование по Сенгеру). Пациентам с МФ (n = 51), получавшим руксолитиниб, было выполнено исследование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием миелоидной панели Illumina.

Для стратификации риска МФ использовали прогностическую шкалу DIPSS (Passamonti F. et al., 2010). Согласно риск-адаптированным программам лечения пациентам с ПМФ, Пост-ИП

и Пост-ЭТ МФ назначалась терапия гидроксикарбонидом, селективным ингибитором JAK-киназ руксолитинибом, с ХМЛ – иматинибом в качестве 1-ой, или нилотинибом - в качестве 2-ой линии терапии при резистентности к предшествующему лечению иматинибом. Дозировка препаратов и их коррекция, а также оценка ответа на терапию определялись в соответствии с Национальными клиническими рекомендациям (Меликян А.Л. и др., 2024; Туркина А.Г. и др., 2017). Анализ эффективности лечения осуществляли согласно критериям ELN и IWG-MRT (Hochhaus A. et al., 2020).

Офтальмологический осмотр заключался в применении традиционных (определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), пневмотонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) и специальных клиничко-морфофункциональных методов исследования, включающих ОКТ и ОКТА на томографе фирмы «RS-3000 Advance2» (Nidek, Япония) с измерением толщины сетчатки в области фовеолы, фовеа и парафовеа, толщины хориоидеи в фовеолярной области, определение сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях сетчатки (ПКСС и ГКСС), слое хориокапилляров (СХК) и глубоком слое хориоидеи (ГСХ) радиальном капиллярном сосудистом сплетении (РКСС) ДЗН, фундус-микропериметрия с помощью прибора MAIA (Macular Integrity Assessment) CenterVue SpA (Италия), фоторегистрация глазного дна с помощью фундус-камеры фирмы Kowa VX-10 (Япония).

Сбор сведений и их последующий статистический анализ выполняли в программе Microsoft Excel 21 в составе пакета Microsoft Office 2021 с использованием прикладных программ Statistica 14.0, SAS JMP 11. Для описания количественных показателей использовались средние арифметические величины стандартных отклонений ($M \pm SD$), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ), медиана (Me) и нижний/верхний квартили [Q1;Q3]. Для сравнения групп по количественным признакам были использованы Т-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Для сравнительного анализа качественных признаков были применены точный критерий Фишера и Хи-квадрат Пирсона. С помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена проводился корреляционный анализ. 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

По данным объективных методов исследований МКОЗ в общей когорте из 98 пациентов (192 глаза) с МФ медиана составляла 1,0 [0,9;1,0], не имела статистически значимых отличий с группой контроля ($p > 0,05$).

По данным фундус-микропериметрии зафиксировано снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области, как в дебюте ПМФ, так и в процессе терапии МФ относительно контрольной группы ($p < 0,05$). При биомикроскопии и офтальмоскопии во всех группах пациентов также выявлены ангиопатия конъюнктивы, сетчатки и ангиоретинопатия с разнокалиберными кровоизлияниями по ходу сосудистых аркад. (Таблица 1, Рисунок 1).

Таблица 1. Анализ результатов фундус-микропериметрии, биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов с МФ

Группа		Показатель, кол-во пациентов (%) / глаз (%)					
		Средняя светочувствительность макулярной области сетчатки			Ангиопатия конъюнктивы	Ангиопатия сетчатки	Ангиоретинопатия
		normal	suspect	abnormal			
Пациенты с МФ	в дебюте ПМФ	8(47)/ 20 (61)	4 (24)/ 6 (18)	5(29)/ 7(21)	2(12)/ 4 (12)	13(76)/ 26 (76)	1(6)/ 1 (3)
	получавшие гидроксикарбамид	6(20)/ 23 (39)	8(27)/ 14 (23)	16(53)/ 23 (38)	3(10)/ 6(10)	24(80)/ 48 (80)	5(17)/ 6(10)
	получавшие руксолитиниб	20(39)/ 54 (55)	8(16)/ 12 (12)	23(45)/ 33 (33)	2(4)/ 4(4)	39(76)/ 77(75)	16(31)/ 22 (22)
Контрольная группа		30(100)/ 60 (100)	0	0	1(3)/ 2(3)	2(7)/ 4(7)	0

При анализе качественных и количественных показателей данных ОКТ статистически значимых различий в толщине сетчатки в области фовеолы, фовеа и парафовеа между группами обследуемых пациентов и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$). Однако зафиксировано статистически значимое снижение толщины хориоидеи в обследуемых группах: в группе ПМФ – Ме 235 [202; 366,3] мкм; в группе пациентов, получавших гидроксикарбамид - Ме 277 [223; 319] мкм; руксолитиниб - Ме 243

[180,3; 297] мкм, по сравнению с группой контроля, где Ме толщины хориоидеи составила 326 [285; 384] мкм ($p < 0,05$).



Рисунок 1. Ангиопатия конъюнктивы, ангиоретинопатия у пациентов с МФ

Качественный анализ полученных результатов ОКТА позволил выявить зоны, лишенные капиллярной перфузии с обеднением сосудистого рисунка (Рисунок 2).

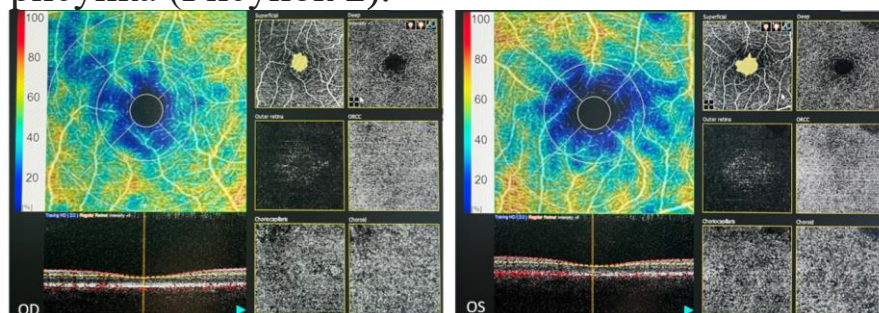


Рисунок 2. Ангиограммы ПКСС с зонами, лишенными капиллярной перфузии у пациентов с МФ

При количественном анализе результатов были выявлены высокие показатели периметра ФАЗ, сниженный индекс окружности ФАЗ как у пациентов в дебюте ПМФ (Ме 3,11 мм и 0,4 соответственно), так и у пациентов, получавших терапию гидроксикарбамидом (Ме 2,94 мм и 0,43) и руксолитинибом (Ме 2,81 мм и 0,44) в сравнении с показателями группы контроля (Ме 2,61 мм и 0,59) ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое уменьшение периметра ФАЗ у больных с МФ в процессе терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом по сравнению с группой пациентов в дебюте заболевания ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений площади ФАЗ у пациентов с МФ в дебюте и при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом не выявлено (Ме 0,32 мм², 0,3 мм², 0,3 мм² соответственно против 0,26 мм²) ($p > 0,05$).

Отмечено снижение показателей плотности гемоперфузии ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ в общей группе больных с МФ относительно группы контроля ($p < 0,05$). Показатели плотности

гемоперфузии ПКСС и ГКСС у пациентов в дебюте ПМФ выше, чем в группе пациентов, принимавших терапию гидроксикарбамидом (Ме 29,5% против 25,5%; 10,8% против 7,5% $p < 0,05$). Максимальные показатели в данной группе - у пациентов, принимающих терапию руксолитинибом (Ме 34,5%; 14,0% $p < 0,05$).

Показатели плотности гемоперфузии СХК и ГСХ в группах больных с ПМФ в дебюте (Ме 41,3% и 46,0% соответственно) и пациентов, принимавших гидроксикарбамид (Ме 43,5% и 47,8%), не имели статистически значимых различий. Но данные значения у группы пациентов, получавших руксолитиниб (Ме 49,0% и 50,3%), статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Показатели сосудистой плотности ПКСС, ГКСС, СХК и ГСХ значительно снижены у больных с МФ в общей группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). У больных в дебюте ПМФ и у пациентов, принимавших гидроксикарбамид, они не имели существенных различий (Ме 12,3%, 4,8 %, 16,5%, 16,8% и 10,3%, 3,5 %, 16,8%, 17% соответственно). При этом данные показатели у пациентов, получавших руксолитиниб, имели статистически значимо более высокие значения (Ме 13,3%, 7%, 19,5% и 18,0%) ($p < 0,05$).

Показатели плотности гемоперфузии и сосудистой плотности РКСС ДЗН пациентов в дебюте ПМФ (Ме 50,0%, 17,0%) и больных, принимавших гидроксикарбамид (Ме 49,5%; 16,0%), не имели статистически значимых различий. Полученные результаты у пациентов, принимавших руксолитиниб, оказались статистически значимо выше (Ме 53,0% 19,0%) ($p < 0,05$).

Было отмечено, что ангиопатия сетчатки в подавляющем большинстве случаев встречалась у пациентов с высоким риском согласно прогностической шкале DIPSS и степенью фиброза МФ-3, а ангиоретинопатия - у больных со степенью фиброза МФ-3 ($p < 0,05$) (Рисунок 3). Также выявлено, что ангиопатия сетчатки у пациентов с повышенным ($n=41$; 42 %) или пониженным ($n=10$; 10 %) количеством лейкоцитов и повышенным ($n=46$; 47 %) или пониженным ($n=15$; 15 %) содержанием эритроцитов относительно нормальных значений, с тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ ($n=22$; 22 %), уровнем гемоглобина менее 100 г/л ($n=22$; 22 %) встречается чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Низкое количество эритроцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина также способствует более частому выявлению ангиоретинопатии ($p < 0,05$).

Кроме того, обнаружены достоверные корреляции между количеством тромбоцитов ($r_{xy} = 0,50$; $r_{xy} = 0,46$), уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,55$; $r_{xy} = 0,48$) у пациентов с ПМФ и показателем сосудистой и перфузионной плотности СХК ($p < 0,05$).

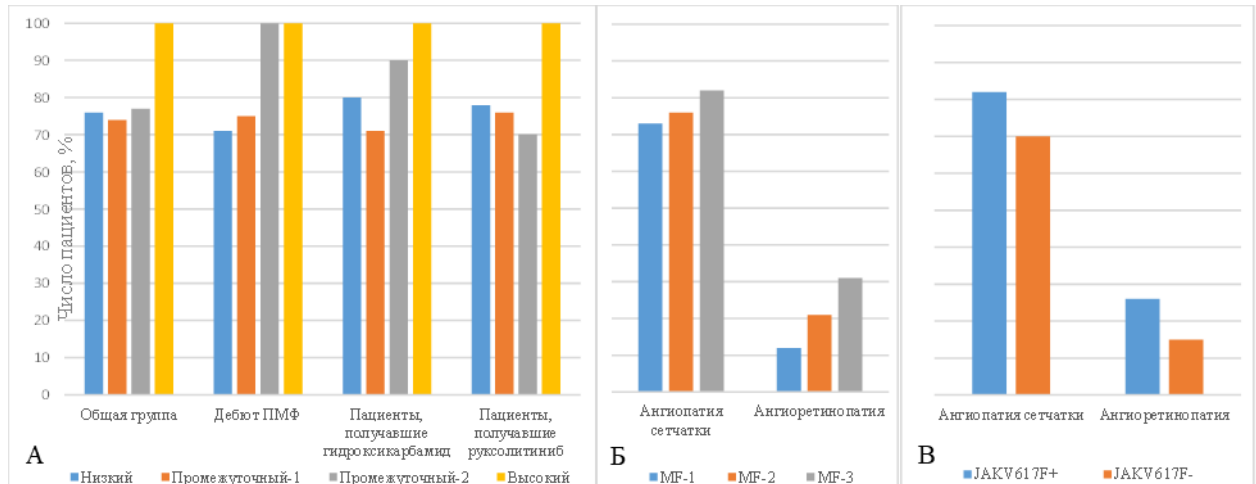


Рисунок 3. Частота ангиопатии и ангиоретинопатии у пациентов с МФ: частота ангиопатии сетчатки в зависимости от группы риска по шкале DIPSS (А), частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов общей группы в зависимости от степени фиброза (Б) и наличия мутации JAK2V617F (В)

Кроме того, ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия достоверно чаще встречается при наличии мутации JAK2V617F ($n=67$; 68 %), чем в ее отсутствии ($p < 0,05$) (Рисунок 3). Связи офтальмологических проявлений с наличием мутаций CALR, MPL, ASXL1, KRAS, NRAS, отсутствием драйверных мутаций (TNS), неблагоприятным кариотипом обнаружить не удалось из-за малой численности больных с данными признаками.

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

Медиана МКОЗ в общей группе больных с ХМЛ (60 пациентов, 119 глаз) составила 1,0 [0,9;1,0], достоверных отклонений от контрольной группы не выявлено.

По данным фундус-микропериметрии в группе больных с дебютом ХМЛ отмечалось достоверное снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области, по сравнению с контрольной группой, что стало менее выражено ($p < 0,05$) через 6 месяцев терапии иматинибом. При терапии нилотинибом эти показатели в большинстве случаев находились в пределах нормальных значений (Таблица 2).

При обследовании структур глазного яблока у пациентов в дебюте ХМЛ обнаружены такие офтальмологические проявления, как ангиопатия конъюнктивы, сетчатки и ангиоретинопатия. Через 6 месяцев терапии иматинибом количество данных проявлений достоверно уменьшилось, однако было отмечено возникновение синдрома сухого глаза (ССГ) и отека век. При терапии нилотинибом достоверно реже наблюдали данные офтальмологические проявления, однако чаще возникал ССГ (Таблица 2).

Таблица 2. Анализ результатов фундус-микропериметрии, биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов с ХМЛ

Группа		Показатель, кол-во пациентов (%) / глаз (%)							
		Средняя светочувствительность макулярной области сетчатки			Ангиопатия конъюнктивы	Ангиопатия сетчатки	Ангиоретинопатия	Синдром сухого глаза	Отеки век
		normal	suspect	abnormal					
Пациенты с ХМЛ	в дебюте ХМЛ	15(44)/ 39 (59)	5(15)/ 7 (10)	14(41)/ 21(31)	4(12)/ 8 (12)	20(59)/ 39 (58)	9(26)/ 15 (22)	1(3)/ 2 (3)	0
	получавшие иматиниб	19(63)/ 45 (76)	5(17)/ 6 (10)	6(20)/ 8 (14)	4(13)/ 8 (14)	13(43)/ 25 (41)	1(3)/ 2 (3)	4(13)/ 8 (13)	8(27)/ 16(27)
	получавшие нилотиниб	25(83)/ 55 (92)	5(17)/ 5 (8)	0 (0)	1(3) 2 (3)	2(7)/ 4 (7)	0	14(47)/ 28 (47)	0
Контрольная группа		30(100)/ 60 (100)	0	0	1(3)/ 2(3)	2(7)/ 4(7)	0	0	0

При анализе количественных показателей ОКТ было отмечено увеличение толщины сетчатки в области фовеа при диагностике ХМЛ (Ме 334,4 мкм), после терапии иматинибом (Ме 331,6 мкм) и нилотинибом (Ме 340,3 мкм) в сравнении с группой контроля (Ме 320 мкм) ($p < 0,05$). Толщина хориоидеи в макулярной области у пациентов в дебюте ХМЛ (Ме 312 мкм) и через 6 месяцев терапии иматинибом (Ме 312 мкм) не имела динамических изменений. Однако группа больных, получавших нилотиниб, отличалась увеличением толщины хориоидеи (Ме 348,5 мкм) в сравнении как с группой контроля (Ме 326 мкм), так и с другими когортами пациентов с ХМЛ ($p < 0,05$).

По данным ОКТА качественно были выявлены зоны, лишенные капиллярной перфузии, с обеднением сосудистого рисунка (Рисунок 4). Количественно показатели площади ФАЗ у пациентов с ХМЛ (Ме в дебюте - 0,31 мм², при терапии иматинибом - 0,26 мм², нилотинибом - 0,25 мм²) не имели достоверных отличий от группы контроля (Ме 0,26 мм²). Значения периметра ФАЗ в группе дебюта ХМЛ достоверно выше (Ме 2,83 мм), чем в контрольной группе (Ме 2,61 мм) и при терапии ХМЛ иматинибом (Ме 2,73 мм) и нилотинибом (Ме 2,57 мм). Таким образом, имела место позитивная динамика при терапии иматинибом. Что касается нилотиниба, показатели в этой группе не отличались от таковых в

группе контроля, но при этом были достоверно ниже, чем в дебюте ХМЛ и после терапии иматинибом ($p < 0,05$). Показатель индекса окружности у всех пациентов с ХМЛ всех групп ниже, чем в группе контроля (Ме 0,43; 0,4; 0,43 против 0,59) ($p < 0,05$).

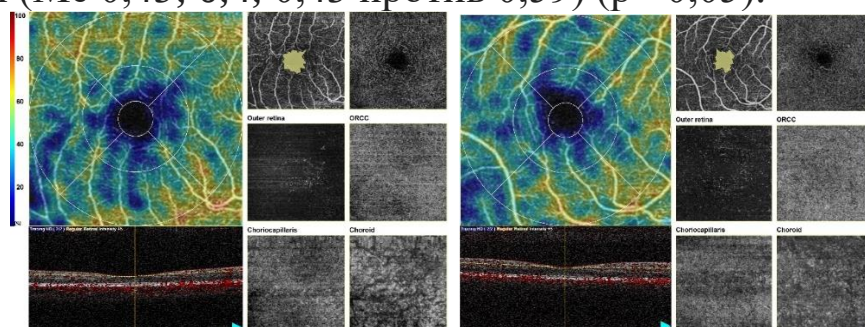


Рисунок 4. Ангиограммы ПКСС с зонами, лишенными капиллярной перфузии у пациентов с ХМЛ

Показатели плотности гемоперфузии ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ. были снижены во общей группе пациентов с ХМЛ как в дебюте заболевания, так и в процессе терапии относительно группы контроля ($p < 0,05$). Результаты гемоперфузии пациентов, получавших терапию нилотинибом (Ме ПКСС 36,8%, ГКСС 14,5%, СХК 51%, ГСХ 49%), достоверно ($p < 0,05$) отличаются более высокими значениями относительно больных в дебюте заболевания (Ме 31,5%, 11,8%, 46,5%, 46,3% соответственно) и после 6 мес. терапии иматинибом (Ме 32,5%, 8,8%, 43%, 42,8% соответственно).

Показатели сосудистой плотности в ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ были снижены во общей группе пациентов с ХМЛ как в дебюте заболевания, так и в процессе терапии относительно группы контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты сосудистой плотности у пациентов, получавших нилотиниб (Ме ПКСС 13,5%, ГКСС 6,5%, СХК 20,5%, ГСХ 17,3%), достоверно ($p < 0,05$) отличаются более высокими значениями относительно больных в дебюте заболевания (Ме 12%, 5,8%, 18,3%, 16,5% соответственно) и после 6 мес. терапии иматинибом (Ме 12,5%, 4,3%, 17,3%, 15,5% соответственно).

Показатели плотности гемоперфузии и сосудистой плотности РКСС ДЗН пациентов в дебюте ХМЛ (Ме 52,0%, 18,0%) и больных, принимавших иматиниб (Ме 51,0%; 18,0%), не имели статистически значимых различий. Полученные результаты у пациентов, принимавших нилотиниб, получились статистически значимо более высокими (Ме 54,0% 19,0%) ($p < 0,05$).

В когорте пациентов с ХМЛ в ходе качественного анализа были выявлены показатели гемограммы, имеющие ассоциации с офтальмологическими проявлениями. При отклонении показателей

количества лейкоцитов от нормы (ниже нормы $n = 4$; 4 % и выше нормы $n = 37$; 39 %), тромбоцитопении ($n = 2$; 2 %), снижении уровня гемоглобина ($n = 4$; 4 %), количества эритроцитов ($n = 15$; 16 %) 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 показателями сосудистой и перфузионной плотности ГКСС ($r_{xy} = 0,45$, $r_{xy} = 0,46$), СХК ($r_{xy} = 0,50$, $r_{xy} = 0,50$) и ГСХ ($r_{xy} = 0,46$, $r_{xy} = 0,43$) 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 площади, периметра и индекса окружности ФАЗ ($r_{xy} = 0,36$, $r_{xy} = 0,34$ и $r_{xy} = 0,37$ соответственно) ($p < 0,05$).

Результаты поиска мутации JAK2V617F у пациентов с дебютом окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей

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

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, в 2-х из 3-х случаев подтвердился ХМПН, в 1-м случае пациент потерян из-под наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого комплексного офтальмологического обследования у пациентов с МФ и ХМЛ выявили ряд изменений глаза, частота встречаемости которых достоверно отличалась от группы контроля: ангиопатия конъюнктивы, сетчатки, ангиоретинопатия, снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области, изменение толщины субфовеолярной хориоидеи, ремоделирование ФАЗ,

снижение показателей перфузионной и сосудистой плотности сетчатки в ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ и ДЗН. Однако было установлено, что при терапии руксолитинибом в сравнении с применением гидроксикарбамида, наблюдались достоверно лучшие показатели, при ХМЛ продолжительная терапия нилотинибом имеет достоверное преимущество состояния органа зрения по сравнению с больными в дебюте заболевания. 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.

У пациентов с МФ и ХМЛ частота офтальмологических проявлений достоверно связана с количеством лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и уровнем гемоглобина, а у больных с МФ также с высокой степенью риска по DIPSS, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации JAK2V617F.

Наблюдаемые изменения у больных с МФ и ХМЛ не являются специфичными. Такие офтальмологические проявления отмечаются при различных заболеваниях, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гипохромная, серповидно-клеточная анемия и др., а также с различными гематологическими заболеваниями, в том числе ХМПН, что чаще всего связано с изменением реологических свойств крови (Yang H.S. et al. 2013). На фоне лечения и нормализации показателей гемограммы офтальмологические изменения уменьшались или полностью исчезали (Vicini G. et al. 2021), однако публикаций о позитивном значении таргетной терапии не было. Возможно, что улучшение офтальмологических показателей связано со стабилизацией гематологических параметров, а также улучшением микрососудистого состояния глаза.

Мутация JAK2V617F несет повышенный риск тромботических осложнений (Falanga A. et al. 2007). 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 (Smalberg J.H. et al. 2012). 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 Rh- 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 ЦВС или её ветвей.

На основании данных, полученных в результате проведенного исследования, разработаны схемы диагностики и мониторинга пациентов с МФ, ХМЛ, окклюзией ЦВС или её ветвей (Рисунок 4).

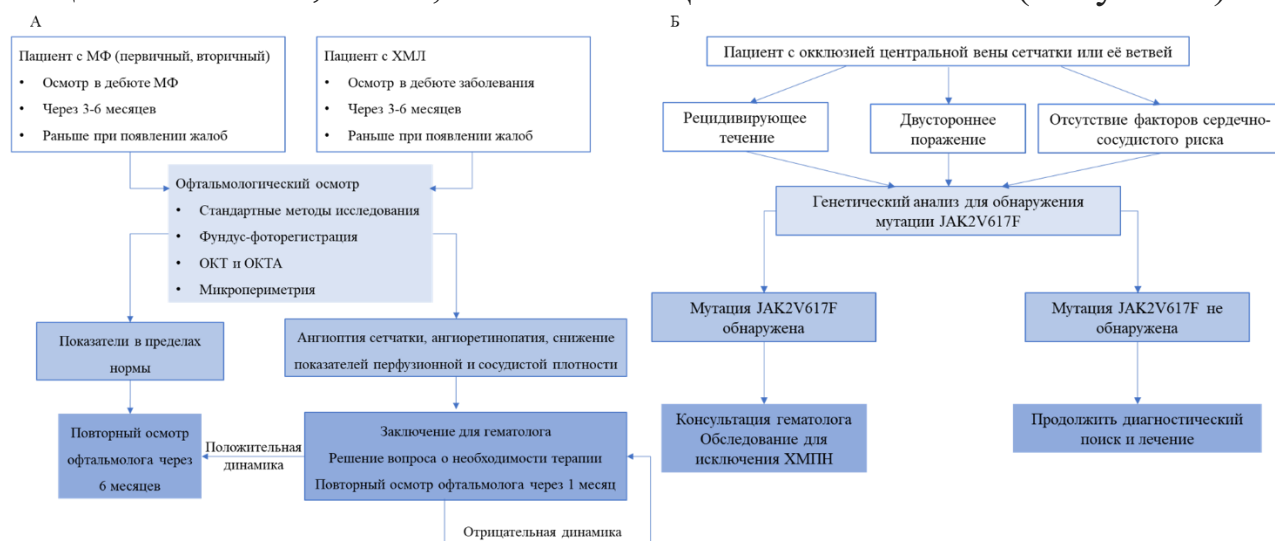


Рисунок 4. Офтальмологическая схема диагностики и ведения пациентов с МФ и ХМЛ (А) и окклюзией ЦВС или ее ветвей (Б)

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 $100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов - менее $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина менее 100 г/л, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации JAK2V617F, а также увеличения частоты ангиопатии с количеством лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ и более $9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов - более $5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, 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 $9,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов - менее $100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов - менее $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина менее 100 г/л, а также увеличения частоты ангиопатии сетчатки - с количеством лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$. 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 МФ и ХМЛ 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, ДЗН для мониторинга состояния органа зрения, эффективности проводимого лечения.

Пациентам с окклюзией ЦВС или ее ветвей целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для определения драйверной мутации JAK2V617F в периферической крови и исключения ХМПН.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

В настоящее время появляется широкий спектр новых таргетных препаратов с различным механизмом действия, которые применяются для лечения ХМПН 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 ХМЛ, первичный и вторичный (Пост-ЭТ и Пост-ИП) МФ. Перспективным является изучение офтальмологических изменений при ИП, ЭТ, редких формах ХМПН, миелодиспластическом синдроме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Егорян, Л.Б. Окклюзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования/ Мошетова Л.К., Егорян Л.Б., Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Туркина К.И. // Уральский медицинский журнал. - 2024. - №23(2). - С. 123-130. 7/1,4 с. ИФ – 0,213; К – 2.

2. Егорян, Л.Б. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. / Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Мурзабекова М.А., Черников М.В., Попова А.В., Косенкова В.П., Егорян Л.Б., Птушкин В.В. // Онкогематология. - 2024. - № 19(3). - С. 16-33. 19/1,9 с. ИФ – 0,630; К – 1, Scopus.

3. Егорян, Л.Б. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований. / Мошетова Л.К., Егорян Л.Б., Виноградова О.Ю., Туркина К.И., Шихбабаева Д.И. // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - №78(3). - С. 208-212. 4/0,8 с. ИФ – 1,438, К – 1, Scopus.

4. Егорян, Л.Б. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. / Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д. И., Кобзев Ю. Н., Неверова А. Л., Панкрашкина М. М., Малахо С. Г., Черников М. В., Мурзабекова М. А., Попова А. Г., Егорян Л. Б., Кречетова А. В., Птушкин В. В. // Онкогематология. - 2023. - №18(4). - С. 115-134. 19/1,58 с. ИФ – 0,630, К – 1, Scopus.

5. Егорян, Л.Б. Офтальмологические проявления хронического миелоидного лейкоза (дебют). / Егорян Л.Б., Мошетова Л.К., Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Туркина К.И. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. - №6 (108). С. 76-80. 4/0,8 с. ИФ – 0,280, К – 2.

6. Егорян, Л.Б. Ophthalmological manifestations in patients with primary myelofibrosis, postthrombocythaemic and postpolycythaemic myelofibrosis / Егорян Л.Б., Мошетова Л.К., Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И. // Сборник тезисов к конференции IV Moscow international young scientist school of hematology named after S.P. Botkin, 2024 - С. 70-71.

7. **Егорян, Л.Б.** Роль мутации JAK2V617F в диагностике пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки / Егорян Л.Б., Мошетьева Л.К., Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И. // Сборник тезисов к конференции ЗОНТ Второй Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения. - 2023. - С. 127.

8. **Егорян, Л.Б.** Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований / Егорян Л.Б., Мошетьева Л.К., Виноградова О.Ю. // Сборник тезисов к XIII конференции молодых ученых с международным участием “Трансляционная медицина: возможное и реальное” - 2022. - С. 84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГД	—	внутриглазное давление
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ГКСС	—	глубокое капиллярное сплетение сетчатки
ГСХ	—	глубокий слой хориоидеи
ДЗН	—	диск зрительного нерва
ИП	—	истинная полицитемия
МКОЗ	—	максимально корригируемая острота зрения
МФ	—	миелофиброз
ОКТ	—	оптическая когерентная томография
ОКТА	—	оптическая когерентная томография ангиография
ПКСС	—	поверхностное капиллярное сплетение сетчатки
ПМФ	—	первичный миелофиброз
Пост-ЭТ	—	посттромбоцитомический
Пост-ИП	—	постполицитемический
РКСС	—	радиальное капиллярное сосудистое сплетение
ССГ	—	синдром сухого глаза
ФАЗ	—	фовеолярная аваскулярная зона
ХМЛ	—	хронический миелоидный лейкоз
ХМПН	—	хронические миелопролиферативные новообразования
ЦВС	—	центральная вена сетчатки
ЭТ	—	эссенциальная тромбоцитомия