

На правах рукописи

Юнусова Эльвира Маратовна

**ГЛАЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Павлов В.Н.).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мухамадеев Тимур Рафаэльевич

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», заведующий отделением офтальмологии

Яровой Андрей Александрович, доктор медицинских наук, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 16 декабря 2024 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) – клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или нескольких линий миелопоэза с признаками сохранной терминальной дифференцировки и изменением показателей периферической крови (Суборцева И.Н., 2016).

Наиболее часто в представленной обширной группе встречаются такие нозологии как хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз. Последние 3 заболевания по схожести патогенетических механизмов объединяются в группу Rh-негативных ХМПЗ.

При ХМПЗ поражаются многие органы и системы, в том числе в патологический процесс могут быть вовлечены структуры глаза (Мошетова Л.К. с соавт., 2023; Юсеф Н.Ю. с соавт., 2023; Яровой А.А. с соавт., 2023; Mohamed S.F., 2020).

В современной литературе недостаточно сведений о распространенности, клинических проявлениях и алгоритмах диагностики офтальмологических поражений при ХМПЗ. В основном глазные симптомы у таких пациентов упоминаются в виде единичных случаев или небольшой серии случаев. Во многих исследованиях поражения органа зрения при данной патологии рассматриваются лишь в комплексе с острыми гемобластозами без достоверного различия по клиническим признакам. Сведения о частоте встречаемости офтальмологических изменений при различных видах опухолевых заболеваний кроветворной ткани противоречивы. Так, по данным зарубежных научных источников, глазные проявления при острых гемобластозах наблюдаются чаще, чем при хронических (Soman S. et al., 2018; Khurana M. et al., 2023). В то же время в литературе имеются противоположные упоминания (Eze V.I. et al., 2010).

При ХМПЗ у пациентов в тканях глаз описывают проявления геморрагического, ишемического, тромботического характера (Rane P.R. et al., 2016; Regensburger J. et al., 2022; Yassin M.A. et al., 2022). Важно отметить, что наличие глазных изменений коррелирует с продолжительностью жизни таких пациентов (Koshy J. et al., 2015). Так, в исследовании Seraly M.P et al. показано, что пятилетняя выживаемость у больных без характерной офтальмологической симптоматики была более чем в два раза выше по сравнению с больными, имеющими признаки поражения глаз (Seraly M.P. et al., 2019).

Лейкемическая инфильтрация, неоваскуляризация сетчатки, зрительного нерва, пре- и интратетинальные кровоизлияния, окклюзионные поражения ретинальных сосудов, описанные при ХМПЗ, во-первых, являются плохим прогностическим признаком течения основного заболевания, а, во-вторых, приводят к грозным осложнениям, способствующим снижению зрительных функций и ухудшению качества жизни пациентов (Руднева Л.Ф. с соавт., 2019; Лоскутов И.А. с соавт., 2021; Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2022; Воробьева М.В., 2023).

Кроме того, в ряде случаев поражение тканей глаз при опухолевых заболеваниях кроветворной ткани может протекать и бессимптомно. Однако, по результатам аутопсий, в гистологических образцах глаз больных с гемобластомами обнаруживают морфологические изменения (Чистякова Н.В., 2016).

В связи с вышеуказанным актуальным является изучение и ранняя диагностика изменений органа зрения при ХМПЗ с целью адекватной и своевременной их коррекции, следовательно, сохранения зрительных функций, а также, что немаловажно, определения прогностических рисков течения основного заболевания.

Цель

Разработать и внедрить алгоритм комплексного диагностического обследования органа зрения при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

Задачи

1. Выявить частоту и характер клинических изменений органа зрения при ХМПЗ на основании стандартных и дополнительных офтальмологических методов исследования.
2. Изучить кровоснабжение сетчатки и хориоидеи у больных с ХМПЗ при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии.
3. Определить диаметр оболочек зрительных нервов пациентов с ХМПЗ при помощи ультразвукового исследования.
4. Проанализировать возможные предикторы развития офтальмопатологии при ХМПЗ.
5. Оценить субъективные офтальмологические проявления и качество жизни пациентов с ХМПЗ.

Научная новизна

Впервые разработаны способы прогнозирования офтальмопатологии при ХМПЗ на основании выявленных зависимостей между проявлениями геморрагического, тромботического, ишемического характера и возрастом, длительностью течения заболевания, а также лабораторными показателями крови больных (патенты РФ на изобретения № 2798930 С1, № 2803230 С1, № 2803690 С1).

Впервые у больных с ХМПЗ при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) обнаружено достоверное снижение сосудистой плотности во всех секторах парафовеолярной зоны поверхностного сосудистого сплетения, практически во всех секторах глубокого сосудистого сплетения, достоверное увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны, достоверное уменьшение площади, занимаемой хориокапиллярами, а также достоверное снижение плотности всех сосудов в верхней полусфере перипапиллярной сетчатки.

Впервые у пациентов с ХМПЗ оценен диаметр оболочек зрительных нервов (ДОЗН) при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Выявлено достоверное увеличение данного показателя на фоне изменения показателей

крови (увеличения количества лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена и на фоне снижения гемоглобина).

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенные способы прогнозирования глазной патологии и разработанный алгоритм комплексного диагностического обследования пациентов с ХМПЗ, включающие клиничко-функциональные и лабораторные исследования, позволяют проводить углубленное обследование больных с целью ранней диагностики нарушений со стороны глаз и адекватной коррекции подобных состояний.

Методология и методы диссертационного исследования

В качестве методологической основы в диссертационной работе применили комплекс методов научного познания. Работа выполнена в виде клинического проспективного исследования, предполагающего сравнительное открытое исследование с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм комплексного диагностического обследования органа зрения и разработанные способы прогнозирования офтальмопатологии у больных с ХМПЗ включают стандартные и дополнительные методы исследования тканей глаз, в частности ОКТ и ОКТА заднего сегмента глазного яблока, УЗИ глазного яблока и орбиты, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию головного мозга (по показаниям), лабораторные методы диагностики крови, а также при необходимости консультации других специалистов.
2. Наиболее характерными нарушениями при ХМПЗ являются геморрагические, в виде субконъюнктивальных кровоизлияний, и ишемические вследствие ухудшения кровоснабжения сетчатки и хориоидеи. На фоне глазных изменений ухудшается качество жизни пациентов.
3. Показатели возраста (старше 48 лет), длительности течения заболевания (больше 10 лет), отклонение ряда параметров общего анализа крови и

коагулограммы от референсных значений (уровней гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, фибриногена, ПТИ), прием специфических препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы, являются предикторами развития офтальмопатологии у больных с ХМПЗ.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным объемом выборок исследований и обследованных пациентов с применением современных клиничко-инструментальных методов.

Основные материалы и положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической офтальмологической конференции «ОКО» (Уфа, 2021, 2022, 2023), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2021), Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки» (Тюмень, 2021, 2022, 2023, 2024), Пироговском офтальмологическом форуме с международным участием (Москва, 2022, 2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2023), Международной конференции «История и перспективы развития современной офтальмологии» (Термез, 2023).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, разработан алгоритм исследования. Автор участвовал в проведении диагностических методов исследования поражения органа зрения у пациентов с ХМПЗ, осуществлял сбор и анализ полученных данных, публиковал результаты исследований, представлял доклады по теме диссертации на научно-практических конференциях.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику в ГБУЗ РБ ГКБ № 5, г. Уфа, в ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова»,

г. Оренбург, в ЦЛВЗ «Оптимед», г. Уфа.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 6 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 3 – в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, получено 3 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц и 41 рисунок. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 181 источник, в том числе 116 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методы исследования

Клинические исследования выполнены в Клинике ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, в поликлиническом отделении № 1 ГБУЗ РБ ГKB № 5, на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, в Центре лазерного восстановления зрения Optimed, г. Уфа с декабря 2020 по сентябрь 2023 гг. Обследовано 78 пациентов с верифицированным диагнозом, входящим в структуру ХМПЗ (27 мужчин и 51 женщина), средний возраст – $53,5 \pm 1,7$ лет, которые составили исследуемую группу. Среди включенных в обследование пациентов с ХМЛ было 55 (70,5%), с Rh-негативными ХМПЗ – 23 (29,5%). В качестве группы контроля был набран 61 доброволец (20 мужчин и 41 женщина) без патологии кроветворной ткани, средний возраст – $48,5 \pm 2,1$ лет.

Общеклиническое обследование лиц исследуемой группы включало в себя тщательное изучение анамнеза заболевания, длительности течения, принимаемого препарата, физикальную, лабораторную, инструментальную

диагностику, а также при необходимости консультации других специалистов (невролога, эндокринолога).

Комплексное офтальмологическое исследование состояло из четырех этапов. На первом этапе проводили офтальмологическое обследование лиц исследуемой группы и группы контроля с применением стандартных (определение остроты зрения, авторефрактометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, проба Ширмера) и дополнительных методов диагностики (ОКТ и ОКТА заднего сегмента глазного яблока, УЗИ глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов, МРТ головного мозга). Субъективную оценку качества жизни и зрительных функций обследованных проводили при помощи валидизированного офтальмологического опросника NEI-VFQ-25 (National Eye Institute, США) – 52 пациента из исследуемой группы и 38 добровольцев из группы контроля.

На втором этапе изучали кровоснабжение макулярной и перипапиллярной областей сетчатки, а также хориоидеи при помощи ОКТА на приборе Avanti XR (Optovue, США). Анализировали сосудистую плотность в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях сетчатки, площадь фовеолярной аваскулярной зоны, площадь, занимаемую хориокапиллярами, а также сосудистую плотность перипапиллярной сетчатки. В данную часть исследования вошли только лица с прозрачными глазными средами, без патологии сетчатки и хориоидеи, без заболеваний зрительного нерва, а также без аномалий рефракции высоких степеней как в исследуемой группе, так и в группе контроля. Показатели кровотока 25 пациентов с ХМПЗ (исследуемая группа) сопоставлялись с аналогичными показателями 20 добровольцев без гемобластозов в анамнезе (группа контроля).

На третьем этапе проводили УЗИ глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов лицам исследуемой группы с субъективными жалобами на головную боль, головокружение, периодически затуманенное зрение и расширенными и полнокровными ретинальными венами, по данным офтальмоскопии, на приборе MySono U5 (Samsung-Medison, Южная Корея).

Оценивали состояние тканей орбиты, периневральное пространство, ДОЗН, толщину глазодвигательных мышц, показатели гемодинамики глазной артерии (пиковую систолическую скорость). Параметры ДОЗН 32 пациентов с ХМПЗ (исследуемая группа) сравнивали с аналогичными параметрами 28 добровольцев без гемобластозов в анамнезе (группа контроля), также предъявляющих жалобы неврологического характера и с имеющимися изменениями калибра сосудов сетчатки. При увеличении ДОЗН, по данным УЗИ, пациентам дополнительно проводили МРТ головного мозга на томографе Signa 1,5 HDxT (General Electric, США). Оценивали структуры головного мозга, орбит.

На четвертом этапе исследования выявляли возможные предикторы развития офтальмопатологии при ХМПЗ.

Лабораторное исследование включало: общий развернутый анализ крови (ОАК) на автоматическом гематологическом анализаторе Cell-Dyn Sapphire (Abbott, США) и систему гемостаза на автоматическом коагулометре Thrombolyzer compact XR (Behnk Electronic, Германия) с оценкой уровней фибриногена, протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2310 (Microsoft Corporation, США) и RStudio 4.2.2. (R Core Team, 2022) с применением методов описательной статистики, проверки на нормальность распределения, критериев Стьюдента или Манна-Уитни, а также «Хи-квадрата» Пирсона. Достоверность различий считали установленной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

**Частота и характер клинических проявлений поражения
придаточного аппарата и переднего отдела глазного яблока**

Установлено, что у 48 пациентов исследуемой группы (61,5%) наблюдались патологические изменения в придаточном аппарате и переднем отрезке глазного яблока (таблица 1). При этом при ХМЛ они встречались чаще, чем при Rh-негативных ХМПЗ ($p=0,034$). Также выявлено, что данные нарушения чаще встречались у больных при приеме иматиниба ($p<0,05$).

Таблица 1 – Спектр офтальмологических изменений придаточного аппарата и переднего отдела глазного яблока у лиц исследуемой группы (n=78)

Локализация и вид поражения	ХМЛ		Rh-негативные ХМПЗ		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Периорбитальный отек	15	27,3	0	0	15	19,2
Птоз	1	1,8	0	0	1	1,3
Хронический блефароконъюнктивит	0	0	1	4,3	1	1,3
Синдром сухого глаза	12	21,8	0	0	12	15,4
Расширение и извитость конъюнктивальных сосудов	7	12,7	2	8,7	9	11,5
Субконъюнктивальные кровоизлияния	20	36,4	2	8,7	22	28,2
Катаракта	3	5,5	6	26,1	9	11,5

В большинстве случаев были выявлены такие проявления как частые субконъюнктивальные кровоизлияния – 22 (28,2%), периорбитальный отек – 15 (19,2%), синдром сухого глаза – 12 (15,4%), патология калибра сосудов конъюнктивы – 9 (11,5%).

Двусторонний периорбитальный отек при наружном осмотре был выявлен только у пациентов с ХМЛ, причем только у тех, кто принимает в качестве терапии иматиниб, что согласуется с данными зарубежной

литературы о возникновении подобного побочного эффекта при приеме этого препарата.

Расширение и патологическая извитость конъюнктивальных сосудов были обнаружены при внешнем осмотре при боковом освещении и при биомикроскопии при всех заболеваниях, кроме первичного миелофиброза. Установлено, что у больных с данным проявлением уровни лейкоцитов, фибриногена были выше ($p < 0,05$) по сравнению с лицами группы контроля.

На основании анамнеза, биомикроскопии и пробы Ширмера у обследованных с ХМЛ был диагностирован синдром сухого глаза. Пациенты с данным проявлением принимали в качестве лечения терапию ингибиторами тирозинкиназы, обладающими окулотоксичностью и способными вызывать как ощущение «сухости» в глазах, так и упорное слезотечение.

Частые субконъюнктивальные кровоизлияния (1 раз в 1–1,5 мес.) были выявлены чаще при ХМЛ ($p = 0,014$), чем при других видах ХМПЗ. Данный симптом выявлялся чаще ($p < 0,05$) при приеме пациентами иматиниба.

Частота и характер патологических изменений в заднем отделе глазного яблока

Большая часть глазных изменений – 52 случая (66,7%) была выявлена в заднем отделе глазного яблока, из них 38 (73,1%) составила патология сетчатки и хориоидеи (таблица 2).

Таблица 2 – Спектр офтальмологических изменений заднего отдела глазного яблока у лиц исследуемой группы (n=78)

Локализация и вид поражения	ХМЛ		Rh-негативные ХМПЗ		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Задняя отслойка стекловидного тела	11	20	5	21,7	16	20,5
Деструкция стекловидного тела	1	1,8	0	0	1	1,3

Ангиопатия сетчатки	19	34,5	7	30,4	26	33,3
Возрастная макулярная дегенерация	5	9,1	9	39,1	14	17,9
Несквозной макулярный разрыв	0	0	2	8,7	2	2,6
Отслойка сетчатки (оперированная)	0	0	1	4,3	1	1,3
Глаукома, офтальмогипертензия	6	10,9	1	4,3	7	9
Частичная атрофия зрительного нерва	0	0	2	8,7	2	2,6

В структуру ретинохориоидальных нарушений, обнаруженных по данным комплексного офтальмологического обследования, входили такие изменения как патология сосудистого калибра сетчатки, макулярная дегенерация, в том числе осложненная хориоидальной неоваскуляризацией, макулярный разрыв, оперированная отслойка сетчатки. Достоверных различий по частоте их встречаемости между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было.

Установлено, что у больных исследуемой группы с изменением калибра ретинальных сосудов уровни лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена были выше ($p < 0,001$) по сравнению с лицами группы контроля. Также выявлено, что у больных исследуемой группы с возрастной макулярной дегенерацией уровни лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена были выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Помимо этого, обнаружено, что у пациентов исследуемой группы с ВМД уровень СОЭ был выше ($p < 0,05$), а уровень ПТИ ниже ($p < 0,05$), чем у лиц группы контроля.

По результатам исследования установлено, что поражения придаточного аппарата и переднего сегмента глазного яблока чаще встречались у пациентов с ХМЛ. Большую часть нарушений в заднем сегменте составила патология сетчатки и хориоидеи, но достоверных различий по частоте ее встречаемости

между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было. Все патологические изменения носили вторичный характер, то есть могли протекать на фоне нарушений реологии крови либо быть следствием окулотоксичности принимаемых препаратов, инфильтрации патологическими (лейкозными) клетками зафиксировано не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование кровоснабжения сетчатки и хориоидеи при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии

По результатам ОКТА макулярной области у пациентов с ХМПЗ выявлено достоверное уменьшение данного показателя во всех секторах парафовеолярной области в поверхностном сосудистом сплетении и практически во всех секторах в глубоком. На рисунке 1 приведены показатели плотности сосудов основной и контрольной групп в обоих сосудистых сплетениях. Также обнаружено достоверное увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе по сравнению с группой контроля ($0,29 \pm 0,01$ мм²; $0,25 \pm 0,01$ мм²; $p < 0,05$).

По результатам оценки кровотока в сосудистой оболочке, у пациентов с ХМПЗ было выявлено достоверное снижение площади, занимаемой хориокапиллярами, по сравнению с обследованными лицами без гемобластозов ($24,6 \pm 0,2$ мм²; $25,3 \pm 0,1$ мм²; $p < 0,05$).

Плотность радиальных перипапиллярных сосудов у пациентов с ХМПЗ по сравнению с лицами без гемобластозов была снижена во всех секторах, при этом достоверно – во всех сосудах верхней полусферы перипапиллярной сетчатки (рисунок 2).

По результатам оценки кровоснабжения сетчатки и хориоидеи, установлено, что при ХМПЗ ухудшается кровоснабжение исследуемых тканей глаз.

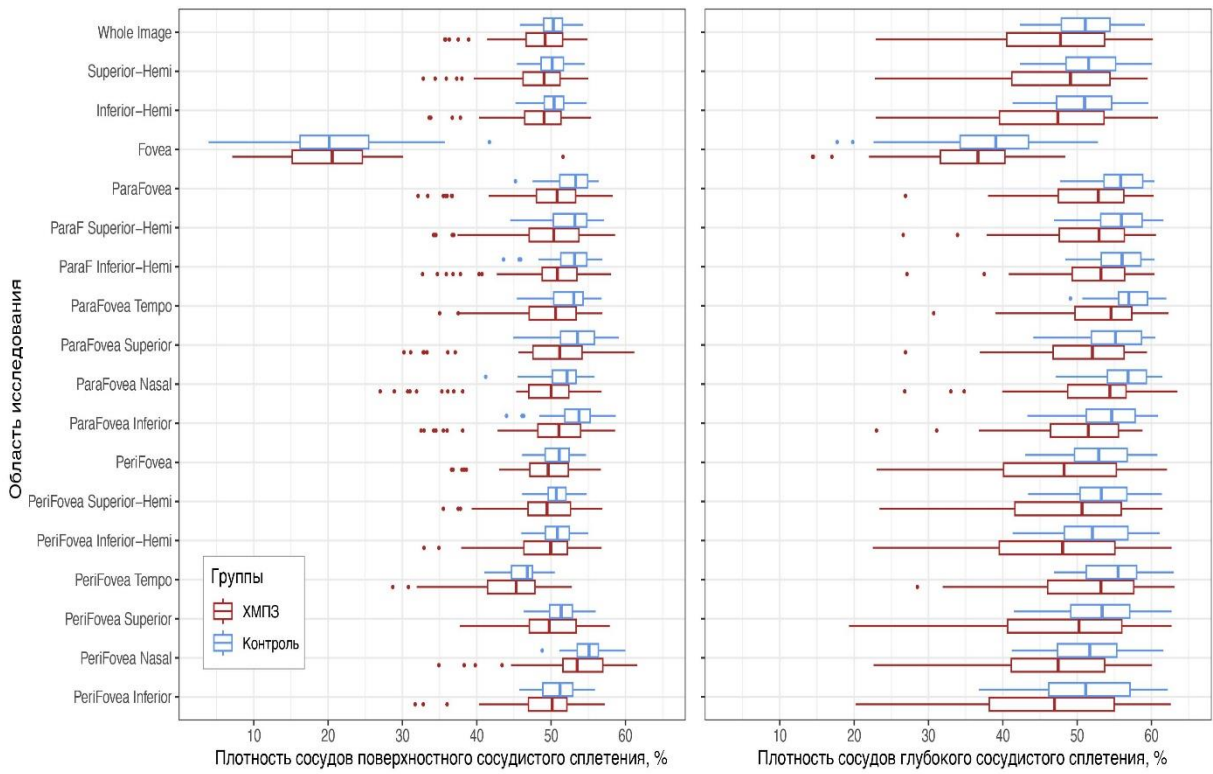


Рисунок 1 – Плотность сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений макулярной области у пациентов с ХМПЗ и группы контроля

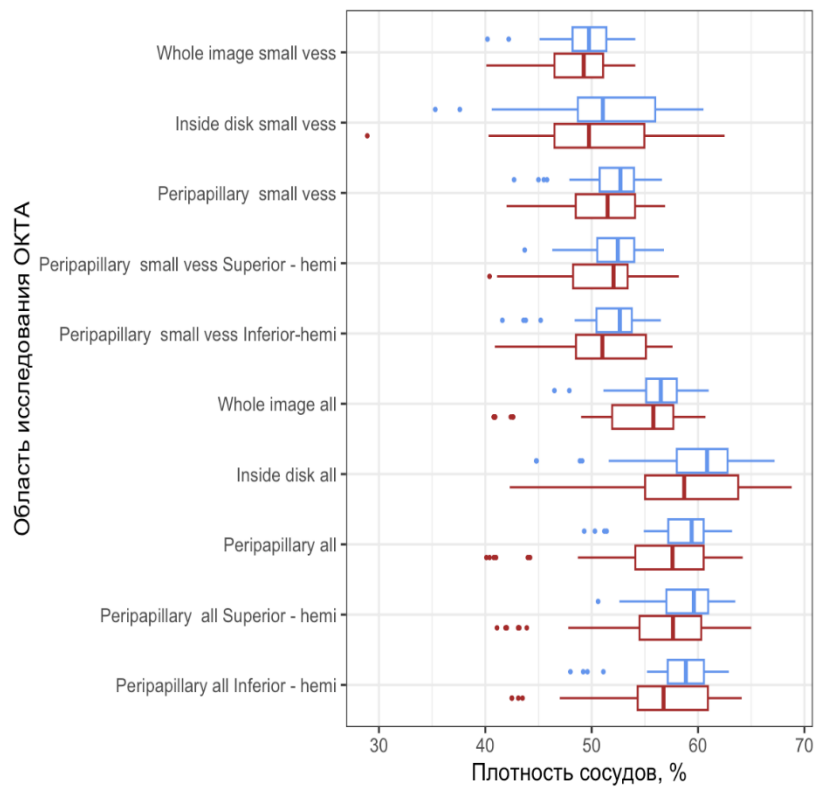


Рисунок 2 – Плотность радиальных перипапиллярных сосудов у пациентов с ХМПЗ и группы контроля

Результаты ультразвукового исследования диаметра оболочек зрительного нерва

У пациентов с ХМПЗ имеется риск развития цереброваскулярной патологии вследствие нарушений реологии крови. Поэтому в качестве дополнительного исследования лицам с субъективными жалобами на головную боль, головокружение, периодически затуманенное зрение и расширенными и полнокровными ретинальными венами, по данным офтальмоскопии (n=32), была проведена ультразвуковая диагностика глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов для исключения косвенных признаков внутричерепной гипертензии, которая могла быть обусловлена наличием патологии со стороны ЦНС.

По результатам УЗИ, у 28 (87,5%) обследованных было выявлено одно- или двустороннее увеличение ДОЗН. Установлено, что у пациентов с ХМПЗ на фоне повышенного количества лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена и сниженного гемоглобина в крови ДОЗН был достоверно выше, чем в контрольной группе (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследования показателей ДОЗН и гематологических данных у пациентов с ХМПЗ и группы контроля (M±m)

Параметр	Пациенты с ХМПЗ (n=32)	Группа контроля (n=28)
Диаметр оболочек зрительного нерва, мм	5,8±0,1 **	4,6±0,1
Гемоглобин, г/л	116,6±3,2 **	132,8±2,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,5±2,3 *	6,9±0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	500,2±55,6 **	259,1±13,8
Фибриноген, г/л	4,6±0,2 **	3,1±0,1

Примечание. * – различие с показателем группы контроля достоверно на уровне p<0,05.

** – различия с показателями группы контроля достоверны на уровне p≤0,001

По результатам корреляционного анализа, у больных с ХМПЗ выявлена положительная связь умеренной силы между ДОЗН и уровнем фибриногена ($r = 0,45$; $p = 0,009$).

Проведенное исследование показало, что у больных с ХМПЗ может развиваться увеличение ДОЗН, которое может являться признаком наличия внутричерепной гипертензии. По данным МРТ головного мозга, у пациентов с расширением ДОЗН очаговой патологии не выявлено.

Субъективные проявления поражения глаз, нарушений зрительных функций и общего самочувствия

Несмотря на то, что в группе контроля были лица с различными нарушениями рефракции, глаукомой, возрастной макулярной дегенерацией, по результатам опросника NEI-VFQ-25, лица исследуемой группы изначально оценивают свое общее состояние здоровья хуже по сравнению с группой контроля. При оценке средних значений ответов по шкалам опросника в исследуемой группе наблюдались достоверно низкие показатели по сравнению с лицами группы контроля по шкалам: «общее состояние здоровья» ($33,7 \pm 1,7$ балла; $53,3 \pm 3,4$ балла; $p < 0,05$), «общая оценка зрения» ($63,1 \pm 2,0$ балла; $78,9 \pm 2,4$ балла; $p < 0,05$), «зрительные функции вдаль» ($232,7 \pm 10,4$ балла; $265,1 \pm 7,4$ балла; $p < 0,05$), «вождение автомобиля» ($72,0 \pm 13,5$ балла; $176,4 \pm 19,8$ балла; $p < 0,05$) и достоверно высокие показатели по шкалам: «глазная боль» ($107,7 \pm 3,5$ балла; $97,5 \pm 2,9$ балла; $p < 0,05$), «ролевые трудности» ($66,3 \pm 8,1$ балла; $36,2 \pm 7,3$ балла; $p < 0,05$), «психическое здоровье» ($135,1 \pm 9,5$ балла; $101,3 \pm 7,6$ балла; $p < 0,05$), «зависимость от посторонней помощи» ($59,1 \pm 10,5$ балла; $27,6 \pm 8,4$ балла; $p < 0,05$).

Следовательно, можно предположить, что ухудшение качества жизни пациентов с опухолевыми заболеваниями крови может быть связано как с офтальмологическими нарушениями, так и с ухудшением самочувствия и угнетением эмоционального состояния больных на фоне их системного заболевания.

АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ХМПЗ

По результатам статистического анализа выявлено, что патология глаз в группе пациентов с ХМЛ и с Rh-негативными ХМПЗ встречалась чаще, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$; $p < 0,05$ – для придаточного аппарата и переднего отдела, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ – для заднего отдела соответственно), что может указывать на появление подобных нарушений вследствие основного заболевания и окулотоксичности применяемых больными препаратов.

Офтальмологические изменения при ХМПЗ носят геморрагический, тромботический и ишемический характер. Проявления повышенной кровоточивости у наших больных мы наблюдали в виде частых субконъюнктивальных кровоизлияний. Данный клинический симптом был выявлен у 22 пациентов с ХМПЗ (28,2%). У больных с данным клиническим проявлением уровень тромбоцитов в общем анализе крови был достоверно ниже, чем у обследованных в данной группе гемобластозов, у которых не наблюдалось гипосфагм ($285,0 \pm 44,3 \times 10^9/\text{л}$; $492,5 \pm 44,7 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$), что соответствует литературным данным о проявлении геморрагического синдрома у пациентов с гемобластомами на фоне тромбоцитопении. Патология сетчатки и хориоидеи выявлена у 38 (48,7%) пациентов с ХМПЗ. У больных с таким клиническим проявлением обнаружено достоверное увеличение тромбоцитов в ОАК ($565,1 \pm 50 \times 10^9/\text{л}$; $307,1 \pm 44,2 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). Полученные данные согласуются с данными литературных источников, в которых говорится об изменениях на глазном дне при ХМПЗ на фоне ухудшения микроциркуляции вследствие повышенной вязкости крови.

Результаты проведенных исследований легли в основу ряда способов прогнозирования офтальмопатологии у пациентов с ХМПЗ (патенты РФ на изобретения № 2803230 С1 от 11.09.2023, № 2803690 С1 от 19.09.2023, № 2798930 С1 от 29.06.2023).

По результатам обследования пациентов, находящихся под нашим наблюдением, разработан диагностический алгоритм, направленный на своевременное выявление офтальмопатологии при ХМПЗ (рисунок 3).

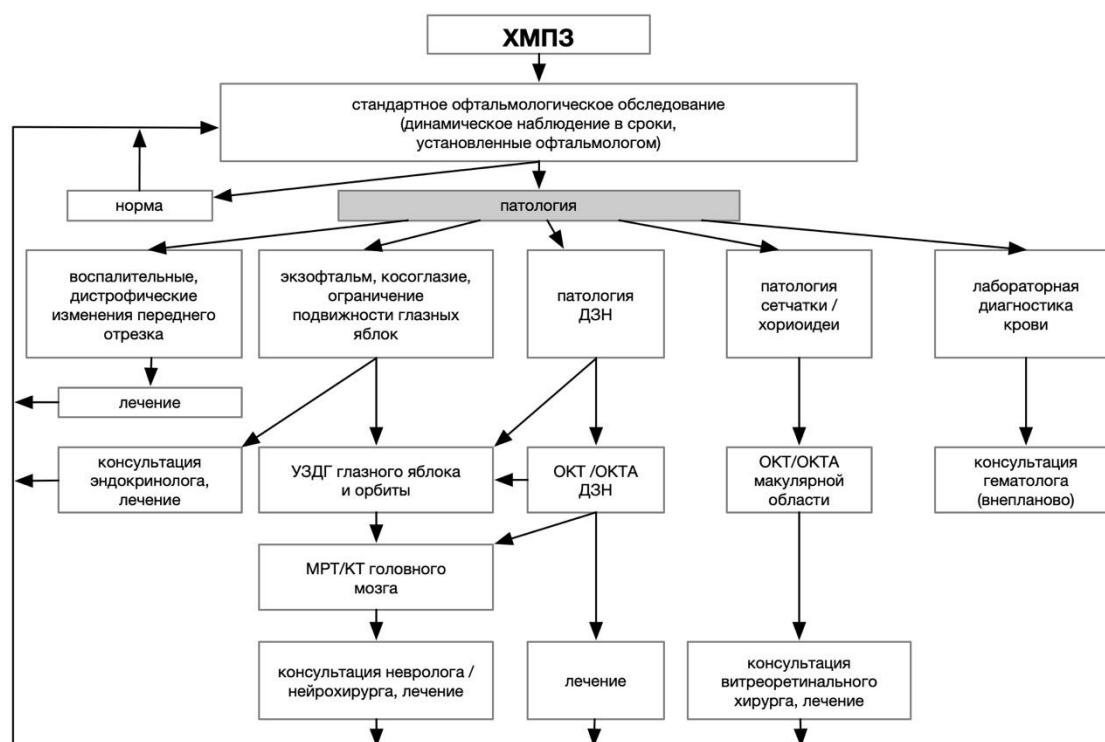


Рисунок 3 – Алгоритм комплексной диагностики поражения органа зрения при ХМПЗ

Предложенные способы прогнозирования офтальмопатологии и алгоритм комплексной диагностики глазных нарушений могут быть внедрены в схемы профилактических обследований пациентов с ХМПЗ любым врачом амбулаторно-поликлинического звена (терапевтом, гематологом, семейным врачом, офтальмологом), позволяют предположить у таких больных наступление офтальмологических изменений на раннем этапе, что делает возможным предупредить нарушения зрительных функций и повысить качество жизни.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (78 пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями) изучены изменения тканей глаз. Разработан и внедрен алгоритм комплексного диагностического обследования органа зрения при ХМПЗ. При данной патологии были

зафиксированы глазные изменения у большинства пациентов (89,7%). Выявлено, что поражения придаточного аппарата и переднего сегмента глаз чаще встречались у пациентов с ХМЛ по сравнению с Ph-негативными ХМПЗ ($p < 0,05$). Большую долю изменений составила патология заднего отрезка глаза (66,7%) с превалированием изменений сетчатки и хориоидеи без достоверных различий ($p > 0,05$) по частоте встречаемости между группами пациентов с ХМЛ и Ph-негативными ХМПЗ.

2. У пациентов с ХМПЗ по сравнению с лицами без гемобластозов при помощи ОКТА было диагностировано достоверное снижение плотности сосудов во всех секторах парафовеолярной области в поверхностном сосудистом сплетении (ParaFovea – $49,1 \pm 0,9$ %; $52,6 \pm 0,4$ %; $p < 0,05$) и практически во всех секторах в глубоком (Whole Image – $47,3 \pm 1,1$ %; $51,1 \pm 0,8$ %; $p < 0,05$), достоверное увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны ($0,29 \pm 0,01$ мм²; $0,25 \pm 0,01$ мм²; $p < 0,05$), достоверное уменьшение площади, занимаемой хориокапиллярами ($24,6 \pm 0,2$ мм²; $25,3 \pm 0,1$ мм²; $p < 0,05$), а также достоверное снижение сосудистой плотности в перипапиллярной области сетчатки в зоне Superior-Hemi all ($56,1 \pm 0,8$ %; $58,8 \pm 0,5$ %; $p < 0,05$).

3. При помощи УЗИ у пациентов с ХМПЗ с подозрением на внутричерепную гипертензию ($n=32$) на фоне микроциркуляторных изменений выявлено достоверное увеличение диаметра оболочек зрительного нерва ($5,8 \pm 0,1$ мм) по сравнению с обследованными без гемобластозов ($n=28$, $4,6 \pm 0,1$ мм; $p \leq 0,001$). По результатам корреляционного анализа, у пациентов с ХМПЗ выявлена положительная связь умеренной силы между ДОЗН и уровнем фибриногена ($r = 0,45$; $p = 0,009$).

4. Установлено, что глазные изменения в группе пациентов с ХМЛ и с Ph-негативными ХМПЗ встречались чаще, чем у лиц без гемобластозов ($p < 0,001$; $p < 0,05$ – для переднего отрезка, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ – для заднего отрезка соответственно). Показатели возраста (старше 48 лет), длительности течения заболевания (больше 10 лет), отклонение лабораторных данных крови от

референсных значений (снижение гемоглобина, повышение лейкоцитов, тромбоцитов, а также снижение тромбоцитов, ускорение СОЭ, увеличение фибриногена, снижение ПТИ), прием специфических препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы, могут являться предикторами развития офтальмопатологии у больных с ХМПЗ.

5. По результатам анкетирования при помощи специализированного офтальмологического опросника NEI-VFQ-25 установлено, что пациенты с ХМПЗ ниже оценивают качество жизни, чем опрошенные без гемобластозов: «общее состояние здоровья» (33,7±1,7 балла; 53,3±3,4 балла; $p<0,05$), «общая оценка зрения» (63,1±2,0 балла; 78,9±2,4 балла; $p<0,05$), «зрительные функции вдаль» (232,7±10,4 балла; 265,1±7,4 балла; $p<0,05$), «вождение автомобиля» (72,0±13,5 балла; 176,4±19,8 балла; $p<0,05$); «глазная боль» (107,7±3,5 балла; 97,5±2,9 балла; $p<0,05$), «ролевые трудности» (66,3±8,1 балла; 36,2±7,3 балла; $p<0,05$), «психическое здоровье» (135,1±9,5 балла; 101,3±7,6 балла; $p<0,05$), «зависимость от посторонней помощи» (59,1±10,5 балла; 27,6±8,4 балла; $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенты с установленными диагнозами из группы ХМПЗ в обязательном порядке должны быть осмотрены офтальмологом. Особую настороженность в появлении офтальмопатологии у больных должны вызывать возраст старше 48 лет, длительность течения заболевания более 10 лет, уровни гемоглобина менее 108 г/л, тромбоцитов более 455×10^9 /л, СОЭ более 24 мм/ч, фибриногена более 5,0 г/л, ПТИ менее 70 %.

Пациентам с ХМПЗ рекомендуется проведение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии заднего сегмента глазного яблока для оценки сосудистой плотности в поверхностном, глубоком сосудистых сплетениях сетчатки, плотности радиальных перипапиллярных сосудов, фовеолярной аваскулярной зоны и площади, занимаемой хориокапиллярами. При выявлении признаков ишемии по изменениям данных параметров

больным рекомендуется внеплановая консультация гематолога, возможно, с целью коррекции получаемой терапии.

В схему лечения пациентов с ХМПЗ следует включать препараты, улучшающие микроциркуляцию в сосудах и реологические свойства крови, для профилактики осложнений со стороны тканей глаз.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Юнусова (Зайнуллина) Э.М. Оценка эффективности препаратов второй линии в лечении больных хроническим миелолейкозом // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. – №2. – С. 1049–1053.

2. Юнусова Э.М. Клинический случай субконъюнктивального кровоизлияния у пациентки с хроническим миелоидным лейкозом, принимающей иматиниб // Неделя молодежной науки – 2021: Материалы Всероссийского научного форума с международным участием. – Тюмень: Рекламно-издательский центр "Айвекс", 2021. – С. 277–278.

3. Юнусова Э.М., Бакиров Б.А., Мухамадеев Т.Р. Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных заболеваний // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2021. – Т. 16, № 5(95). – С. 52–56.

4. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Особенности поражения глаз при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – № 1. – С. 224–227.

5. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Оценка частоты глазных изменений и качества жизни пациентов при хронических миелопролиферативных заболеваниях // **Вестник РГМУ**. – 2022. – № 3. – С. 86–90.

6. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Исследование качества жизни у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – № S5. – С. 641–644.

7. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Оценка качества жизни и зрительных функций у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями при помощи офтальмологического опросника NEI-VFQ-25 // **Современные проблемы науки и образования**. – 2022. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32052>.

8. Юнусова Э.М. Факторы риска развития хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Неделя молодежной науки – 2023: материалы Всероссийского научного форума с международным участием. – Тюмень: РИЦ «Айвекс». – 2023. – С. 333–334.

9. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Результаты исследования глазных проявлений при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Передовая офтальмология. – 2023. – Т.3, № 3. – С. 169–171.

10. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А., Идрисова Г.М. Исследование кровоснабжения макулярной области сетчатки при хронических миелопролиферативных заболеваниях // **Офтальмология.** – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 737–742.

11. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А., Пономарева М.Н. Прогнозирование офтальмопатологии при хронических миелопролиферативных заболеваниях // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2023. – Т. 18, № 6(108). – С. 15–18.

12. Юнусова Э.М. Исследование диаметра оболочек зрительного нерва при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Неделя молодежной науки – 2024: материалы Всероссийского научного форума с международным участием. – Тюмень: РИЦ «Айвекс». – 2024. – С. 137–140.

13. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Диаметр оболочек зрительного нерва при хронических миелопролиферативных заболеваниях // **РМЖ. Клиническая офтальмология.** – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 55–59.

Список изобретений по теме диссертации

1. Пономарева М.Н., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А., Юнусова Э.М., Идрисова Г.М. Способ прогнозирования наличия патологии хориокапилляров в проекции макулярной области при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Патент РФ № 2798930 от 29.06.2023. Бюл. № 19. – 8 с.

2. Пономарева М.Н., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А., Юнусова Э.М., Идрисова Г.М. Способ прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе // Патент РФ № 2803230 от 11.09.2023. Бюл. № 26. – 7 с.

3. Пономарева М.Н., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А., Юнусова Э.М., Идрисова Г.М. Способ прогнозирования наличия патологии витреомакулярного интерфейса при хроническом миелоидном лейкозе // Патент № 2803690 от 19.09.2023. Бюл. № 26. – 8 с.

Список сокращений

ДОЗН	диаметр оболочек зрительного нерва
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОКТА	оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
ПТИ	протромбиновый индекс
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХМЛ	хронический миелоидный лейкоз
ХМПЗ	хронические миелопролиферативные заболевания