

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Юнусова Эльвира Маратовна

ГЛАЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

3.1.5. Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Мухамадеев Т.Р.

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Этиология, патогенез, эпидемиология, классификация хронических миелопролиферативных заболеваний	10
1.2 Поражения органа зрения при хронических миелопролиферативных заболеваниях	13
1.3 Качество жизни при хронических миелопролиферативных заболеваниях	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Характеристика клинического материала	30
2.2 Офтальмологические методы исследования	33
2.3 Лабораторные методы исследования	40
2.4 Статистические методы исследования	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	41
3.1 Частота и характер клинических проявлений поражения придаточного аппарата и переднего отдела глазного яблока	41
3.2 Частота и характер патологических изменений в заднем отделе глазного яблока	48
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
4.1 Исследование кровоснабжения сетчатки и хориоидеи при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии	58
4.2 Результаты ультразвукового исследования	66
4.3 Субъективные проявления поражения глаз и нарушений зрительных функций	73
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови [53].

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2017 г.) группа ХМПЗ объединяет семь нозологических форм: хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) BCR-ABL1+; хронический нейтрофильный лейкоз; истинная полицитемия (ИП); эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ); первичный миелофиброз (ПМФ); хронический эозинофильный лейкоз неспецифичный; миелопролиферативное заболевание неклассифицированное. Наиболее часто в обширной группе ХМПЗ встречаются такие нозологии как ХМЛ, ИП, ЭТ.

При ХМПЗ поражаются многие органы и системы, в том числе, как показывают исследования, в патологический процесс могут быть вовлечены структуры глаза [8, 24, 51, 148]. Глаз является единственным органом прямой визуализации висцеральных поражений при системной патологии.

В современной литературе недостаточно данных о распространенности, клинических проявлениях и алгоритмах диагностики офтальмологических поражений при ХМПЗ. В основном глазные симптомы у таких пациентов упоминаются в виде единичных клинических 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 достаточно противоречивы. Так, по данным зарубежных

научных источников, глазные проявления при острых гемобластозах наблюдаются чаще, чем при хронических [137, 171]. В то же время в литературе имеются противоположные упоминания [99].

При ХМПЗ у пациентов в тканях глаз описывают проявления геморрагического, ишемического, тромботического характера [112, 139, 157]. Подобные находки могут быть как начальными признаками, обнаруженными офтальмологом и приводящими впоследствии к постановке гематологического диагноза, так и диагностированы у больных с имеющимся в анамнезе миелопролиферативным заболеванием, в том числе и при рецидивах [150]. Важно отметить, что наличие глазных изменений коррелирует с продолжительностью жизни таких пациентов [147]. 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 с имеющимися проявлениями поражения глаз [68].

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 [6, 44, 50, 59].

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 гемобластозами обнаруживают морфологические изменения [60].

Динамичное развитие современной онкогематологии и фармакотерапии привело к увеличению периода выживаемости пациентов с данной патологией. Таким образом, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология, патогенез, эпидемиология, классификация хронических миелопролиферативных заболеваний

Злокачественные новообразования кроветворной ткани входят в число наиболее распространенных опухолей и являются одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии [5].

Хронические миелопролиферативные заболевания – обширная группа гематологических заболеваний, характеризующаяся избыточной миелопролиферацией с сохранением способности клеток к дифференцировке до зрелых форм [23].

Этиология миелопролиферативных заболеваний до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность заболевания, где предрасположенность к его развитию реализуется под воздействием внешних факторов таких, как ионизирующая радиация, химические вещества, канцерогены, вирусы и т.д. В результате повреждается геном нормальной клетки, и происходит ее трансформация в злокачественную. Клетка-мутант способна к безграничному образованию новых патологических клеток. Вследствие подавления нормального гемопоэза происходит вытеснение нормальных кроветворных клеток, возникает опухолевая прогрессия, проникновение и дальнейшая пролиферация патологических клонов в других органах и тканях [13, 53].

В зависимости от присутствия в клетках костного мозга патогномичного специфического маркера – филадельфийской хромосомы заболевания, входящие в данную группу, делятся на Ph-положительное (хронический миелоидный лейкоз) и Ph-негативные (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз).

Хронический миелоидный лейкоз – миелопролиферативное заболевание, характерной особенностью которого является присутствие в кариотипе

филадельфийской хромосомы. Данная генетическая аномалия была обнаружена в 1960 году в Филадельфии (США) Питером Ноуеллом и Дэвидом Хангерфордом [57]. В результате транслокации участки 9-й и 22-й хромосом меняются местами, как следствие фрагмент гена BCR из хромосомы 22 и ген ABL из хромосомы 9 образуют единую рамку считывания. Образовавшийся таким образом химерный онкоген BCR-ABL начинает синтезировать новый белок, обладающий тирозинкиназной активностью [47]. Запускается сложный каскад внутриклеточных взаимодействий, приводящий к неконтролируемой пролиферации гемопоэтической клетки, угнетению апоптоза, возникновению лейкозного клона [11]. Регистрируемая заболеваемость ХМЛ, по данным мировой литературы, составляет 1,0–1,5 случая на 100 тыс. населения, занимая 5-е место среди онкологических заболеваний кроветворной ткани. Пик заболеваемости приходится на 30–50 лет [46].

Симптомы ХМЛ на начальной стадии заболевания, как правило, отсутствуют. По мере прогрессирования процесса и увеличения количества измененных гранулоцитов происходят изменения. В хроническую фазу ХМЛ наблюдаются субфебрильная лихорадка, гепато-, спленомегалия. В общем анализе крови отмечаются анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, базофильно-эозинофильная ассоциация, увеличение палочкоядерных клеток, появление юных, метамиелоцитов, промиелоцитов, миелоцитов, ускорение СОЭ. В фазе акселерации происходит увеличение количества бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови, в костном мозге, анемия, нарастающий тромбоцитоз или тромбоцитопения. При дальнейшем развитии заболевание переходит в терминальную стадию – бластный криз. В периферической крови или в костном мозге обнаруживается 20% и более бластных клеток и/или промиелоцитов, появляются внекостномозговые инфильтраты, состоящие из бластных клеток [11].

Ключевая роль филадельфийской хромосомы в патогенезе ХМЛ предоставила возможность для создания специфической молекулярно-таргетной терапии. Разработка целевых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) произвела

революцию в лечении этого заболевания и явилась одной из главных историй успеха современной онкогематологии. Иматиниб (первое поколение), дазатиниб, нилотиниб и босутиниб (второе поколение) селективно подавляют пролиферацию и вызывают апоптоз клеточных линий, позитивных по онкогену BCR-ABL. Благодаря ингибиторам тирозинкиназы прогноз ХМЛ изменился, заболевание стало совместимо с нормальной продолжительностью жизни [104, 130, 164].

При классических Rh-негативных ХМПЗ выявляют мутации *JAK2 V617F* (95–98% пациентов с ИП и от 50 до 60% пациентов с ЭТ и ПМФ), более редко — мутации в генах *CALR*, *MPL* [51]. Молекулярно-генетические нарушения при этих заболеваниях приводят к активации сигнального пути JAK-STAT, в результате чего происходит усиление пролиферации и увеличение количества всех форменных элементов при ИП, либо изолированный тромбоцитоз при ЭТ. У пациентов с ПМФ моноцитами и мегакариоцитами активно продуцируются цитокины (фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и др.), стимулирующие фиброз, неоангиогенез и приводящие к остеосклерозу [29].

По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость при ИП составляет 0,4–2,8 случая на 100 000 населения, при ЭТ — 0,38–1,7 случая на 100 000 населения, при ПМФ — 0,1–1 случай на 100 000 населения [178].

Клиническая картина у больных с Rh-негативными ХМПЗ характеризуется симптомами общего характера (утомляемость, головная боль, головокружение, нарушение зрения, слабость, потливость, повышение температуры тела). Характерны сосудистые осложнения – тромбозы любой локализации. Больным проводят циторедуктивную терапию (гидроксикарбамидом, препаратами интерферонов, руксолитинибом, бусульфаном), а также профилактику тромботических осложнений [29].

1.2. Поражение органа зрения при хронических миелопролиферативных заболеваниях

В последние десятилетия отмечаются значительные успехи в диагностике и лечении опухолевых заболеваний крови, это ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов, а также к повышению выявляемости на этом фоне разнообразной патологической симптоматики со стороны других органов и систем, включая и орган зрения [51, 60]. Считается, что офтальмологические проявления при пролиферативных заболеваниях кроветворной ткани могут затрагивать все структуры глаз и варьироваться от легких точечных до обширных угрожающих зрению кровоизлияний и массивных инфильтраций патологическими клетками тканей глаз [148, 149, 172].

Нередко проблемы со зрением у больных выступают первыми симптомами, впоследствии приводящими к постановке гематологического диагноза. Так, в литературе встречаются публикации, в которых представлены клинические случаи пациентов, обратившихся на прием к офтальмологу с жалобами на периодически затуманенное зрение, кратковременную безболезненную потерю зрения, мелькание «точек» перед глазами. После полного комплексного обследования больным были выставлены диагнозы из группы ХМПЗ [73, 83, 93, 98, 112, 124, 125, 137, 148, 149, 167, 173, 180].

В статье Юсефа Н.Ю. с соавт. сообщается, что вовлечение органа зрения в патологический процесс является значимым признаком тяжелого течения гемобластоза с неблагоприятным прогнозом, а также у пациентов с глазными проявлениями чаще возникают рецидивы основного заболевания [24].

Поражение органа зрения при гемобластозах может носить как односторонний, так и двусторонний характер. Частота офтальмологических нарушений при гемобластозах составляет от 14% до 53% [11]. По данным Чистяковой Н.В., в гистологических образцах глазного яблока и орбиты при аутопсии специфические изменения обнаруживаются в 28–80 % [60]. По мнению Buzaid A. et al., зачастую поражения глаз при пролиферативных заболеваниях

крови протекают бессимптомно, поэтому при постановке диагноза гематологом все пациенты должны быть обязательно обследованы также и у офтальмолога [84].

Глазные проявления опухолевых заболеваний кроветворной ткани возникают либо первично – вследствие прямой инфильтрации глазных структур патологическими (лейкозными) клетками, либо вторично – на фоне гематологических нарушений, вызванных изменением количества форменных элементов, дефектами реологии, а также проводимой специфической терапии [11, 60, 172].

Первичное (специфическое) поражение тканей глаз чаще встречается при острых гемобластозах, либо при терминальной стадии хронических лейкозов – бластном кризе. Инфильтрацию органов патологическими клетками следует рассматривать как плохой прогностический признак для жизни пациента [12, 61]. Лейкозные клетки гематогенно выселяются (метастазируют) и разрастаются сначала в кроветворных органах (селезенке, печени, лимфатических узлах), а затем и экстрамедуллярно. Ряд авторов связывают внекостномозговые проявления пролиферативных заболеваний крови с наличием на лейкозных клетках хемокиновых рецепторов, определяющих тропность к тому или иному органу [39].

Патогенез вторичного (неспецифического) поражения глаз при гемобластозах очень сложен. Зачастую клинически наблюдается сочетанный характер тромботических и геморрагических осложнений. У пациентов с лейкозами можно ожидать одновременно кровоточивость, тромбоз и даже ДВС-синдром, сочетающий гипо- и гиперкоагуляционную фазы. Геморрагический синдром может быть вызван на фоне тромбоцитопении вследствие угнетения нормального кроветворения либо применения специфической противоопухолевой терапии, повышением проницаемости сосудистой стенки вследствие нарушения питания эндотелия и *vasa vasorum* из-за анемии, дефицитом факторов свертывания (нарушение их синтеза из-за инфильтрации печени бластами). Помимо тромбоцитопении тромбоцитарное звено больных пролиферативными заболеваниями крови характеризуется и снижением функциональной активности

самих тромбоцитов вследствие уменьшения экспрессии гликопротеинов на их поверхности. Кровотечение может возникать и вторично по отношению к гиперлейкоцитозу. Установлено, что на поверхности бластных клеток происходит повышенная экспрессия тканевого фактора, провоцирующего внутрисосудистое свертывание, обуславливая кровоточивость как следствие коагулопатии потребления [49, 62].

Тромботические осложнения у пациентов с гемобластозами вызваны образованием факторов свертывания, прокоагулянтов бластными клетками, а также считается, что лейкоэмические клетки способны активировать тромбоциты через цитокины и высвобождение фактора роста тромбоцитов. Помимо этого, вследствие противоопухолевой цитостатической терапии происходит массовая клеточная смерть с высвобождением большого количества внеклеточной ДНК в кровотоки, влияющей на гемостаз путем усиления агрегации тромбоцитов, активации коагуляции, ингибирования фибринолиза. Следовательно, тромботические события при лейкозе могут происходить как на фоне тромбоцитоза, так и тромбоцитопении [45, 49]. Увеличение количества тромбоцитов при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях происходит путем активации JAK-STAT клеточного сигнального пути, способствующего усиленной пролиферации мегакариоцитарного ростка [36]. К тому же увеличение форменных элементов сопровождается их качественными изменениями: клетки претерпевают структурные и функциональные нарушения, в результате которых опухолевый клон приобретает способность спонтанно переходить из состояния покоя в состояние активации, проявляя прокоагулянтные свойства [40].

Вторичные поражения составляют основную долю офтальмологических проявлений при новообразованиях кроветворной ткани [51, 101] и наблюдаются чаще именно при хронических гемобластозах [126].

Поражение орбиты

Патологические изменения в глазнице при ХМПЗ встречаются достаточно редко. В литературе встречаются единичные упоминания об инфильтрации лейкозными клетками тканей орбиты. Так, K. Zahra et al. и M. Vidar et al. описывают клинические случаи выявления опухоли глазницы на фоне хронического миелоидного лейкоза [91, 94]. A. Marzo et al. упоминают о гранулоцитарных саркомах, ассоциированных с хроническим миелоидным лейкозом и другими миелопролиферативными заболеваниями. В своем исследовании авторы описывают обнаруженную у пациента с опухолевым заболеванием крови при помощи компьютерной томографии ретроорбитальную опухоль, гистологически подтвержденную как гранулоцитарная саркома [163]. Опухоли глазниц клинически проявляются односторонним экзофтальмом, ограничением подвижности глазного яблока, при инфильтрации околоносовых пазух патологическими клетками (бластами) могут имитировать симптоматику синуситов [34, 60].

Имеются сообщения о периорбитальных отеках у больных ХМЛ, принимающих в качестве терапии ингибитор тирозинкиназы 1-го поколения иматиниб. По данным исследований, этот клинический симптом наблюдается у 47,6%–70% пациентов при лечении иматинибом. Дендрциты кожи мягких тканей окологлазничной области экспрессируют молекулярные мишени данного препарата (*c-kit* и *PDGFR*). Иматиниб ингибирует передачу сигналов тромбоцитарного фактора роста (*PDGFR*), обуславливая повышение проницаемости капилляров и экстравазации жидкости. Плотная коллагеновая перегородка орбиты и плохо развитая лимфатическая система создают предпосылки к отеку этой области [108, 110, 120, 142, 155, 170]. Сообщается об уменьшении отечности периорбитальной области у пациентов при применении местных стероидов и системных диуретиков, но иногда требуются хирургические методы (удаление избыточной кожи, жира и отеков) [105].

Поражение конъюнктивы

Прямое вовлечение в патологический процесс конъюнктивы при ХМПЗ встречается редко. В основном в литературе сообщается об изменении калибра

сосудов конъюнктивы в виде штопорообразно расширенных извитых вен либо вен в форме запятой, прерывистый ток крови в них [60]. Считается, что подобные изменения могут быть следствием повышенной вязкости крови, затрудняющей кровоток, способствующей повреждению эндотелия сосудов, формированию тромбов, ухудшению обменных процессов.

В ряде случаев ученые сообщают о возникновении субконъюнктивальных кровоизлияний при гемобластозах [12, 44, 115, 139, 142]. Такая форма проявления геморрагического синдрома характерна для патологии первичного гемостаза, нарушения связаны с взаимодействием стенок сосудов и тромбоцитов [12, 168]. Помимо этого, имеются данные о возникновении такого осложнения у пациентов на фоне приема иматиниба. В исследовании Qiu H. et al. изучалось влияние генетических полиморфизмов (многообразия) лекарственных мишеней и мембранных транспортеров на возникновение побочных эффектов со стороны глаз на фоне приема иматиниба. Установлено, что помимо того, что препарат селективно ингибирует тирозинкиназу лейкемических клеток, он воздействует и на иные мишени – другие клетки, обладающие также тирозинкиназной активностью. Было подтверждено, что полиморфизмы в генах рецепторов *EGFR* и *SLC22A1* связаны с возникновением субконъюнктивальных кровоизлияний [109]. Также иматиниб воздействует на рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (*CD117* или *c-kit*). Конъюнктура и склера содержит большое количество *c-kit*-позитивных клеток, которые ингибируются иматинибом, что является причиной дальнейшего повреждения слизистой глаза [181].

Миелосупрессия является наиболее частым побочным эффектом при приеме иматиниба, проявляющимся у 35–45 % пациентов во время лечения. Данный симптом может быть результатом нежелательного подавления клеток-предшественников [95]. По результатам исследования Agis H. et al., было установлено, что количество циркулирующих предшественников всех классов было значительно снижено при ХМЛ в течение двух лет непрерывной терапии иматинибом по сравнению с группой контроля, которую составили здоровые лица

[111]. У значительного числа пациентов во время приема данного препарата развивается тромбоцитопения, которая связана с блокированием фактора роста тромбоцитов, вызывая апоптоз мегакариоцитов – предшественников тромбоцитов [134].

Необычный редкий случай безболезненной гемолакирии у пациента с ХМЛ описывают Shah S. et al. При обследовании этого больного был выявлен кровоточащий конъюнктивальный лейкозный инфильтрат [152].

В научной литературе встречаются упоминания об изменениях в конъюнктиве после пересадки костного мозга у больных с лейкемией [11, 24, 60]. Описываемая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является следствием иммунной атаки донорских клеток на ткани пациента. Так как в конъюнктиве много иммунокомпетентных клеток, при РТПХ чаще всего страдает именно эта ткань [60].

Поражение роговицы

Роговица является бессосудистой тканью, поэтому в патологический процесс при гемобластозах она вовлекается очень редко. Kleinman R. et al. описывают клинический случай обширного иридокорнеального инфильтрата, содержащего незрелые миелоидные предшественники в энуклеированном глазу у пациента с ХМЛ [118].

Сообщается о роговичной окулотоксичности на фоне приема ингибиторов тирозинкиназы, моноклональных антител при лечении гемобластозов. Клинические проявления у больных включали синдром сухого глаза, эпифору, кератит, кератоконъюнктивит. В роговице обнаруживали микроцисты, повреждение эпителия, патологические включения. Наиболее распространенными жалобами при этом были затуманивание зрения, а также диплопия. Степень тяжести таких побочных эффектов может варьировать от незначительного раздражения до серьезных состояний, угрожающих зрению [71, 80].

Поражение переднего отдела сосудистой оболочки

Случаи поражения радужки и цилиарного тела при ХМПЗ встречаются достаточно редко и могут быть ошибочно диагностированы как воспалительные увеиты, а также могут имитировать болезнь Бехчета. При этом радужка меняет цвет, рисунок ее становится ступенчатым, появляется гипопион или гифема в передней камере глаза [153]. Процесс, как правило, протекает двусторонне. Chawla R. et al. описывают 2 случая панuveита, схожих с проявлениями болезни Бехчета, у пациентов с ХМЛ в ремиссии на фоне приема иматиниба. Симптомы разрешались на фоне стероидной терапии [88]. Также встречается утверждение о том, что при ХМЛ в стадии бластного криза возможно развитие маскарадного синдрома в виде гипопион-увеита. Так, Tuagi M. et al. описывают случай возникновения гифемы в одном глазу и гипопиона в другом у больного, у которого впоследствии был обнаружен ХМЛ [81]. Зарубежными авторами также сообщалось о развитии болезни Бехчета у пациентов с ХМЛ при приеме препаратов интерферона, которые могут способствовать появлению аутоантител у таких больных [156]. Соответственно, при данном заболевании возрастает риск возникновения увеитов. Инфильтрация лейкоэмическими клетками передней камеры глаза может сопровождаться повышением внутриглазного давления и развитием острого приступа глаукомы при нормальной глубине передней камеры [60]. Описана «лейкоэмическая глаукома», развивающаяся в результате прямой инфильтрации лейкозных клеток и эритроцитов в трабекулярную сеть и Шлеммов канал. Возникающее при этом снижение оттока водянистой влаги приводит к повышению ВГД [8].

Поражение хрусталика и стекловидного тела

По данным литературных источников, поражение хрусталика при ХМПЗ бывает только вторичным. Клинически проявляется помутнением (развитием катаракты) на фоне гипоксии вследствие реологических нарушений крови, а также токсического действия специфических препаратов, принимаемых больными [11].

Считается, что осложнения острых сосудистых катастроф, в том числе посттромботическая ретинопатия, встречающаяся при пролиферативных

заболеваниях крови, ускоряют процессы разжижения стекловидного тела, осложняя отслойку задней гиалоидной мембраны, что в итоге может приводить к витреоретинальной тракции [54].

Наиболее частым клиническим симптомом поражения стекловидного тела при онкологических заболеваниях крови является гемофтальм, обусловленный повышенной кровоточивостью [12, 20, 149, 176]. Помимо этого, факторы роста, выделяемые при гипоксии сетчатки, способны проникать в стекловидное тело, вызывая рост хрупких новообразованных сосудов, скапливающихся вдоль задней гиалоидной мембраны. Такие сосуды легко повреждаются, вызывая кровоизлияния в стекловидное тело [3]. В редких случаях лейкемические клетки могут проникать в полость стекловидного тела, вызывая витреит [149].

Поражение сетчатки и хориоидеи

По данным научной литературы, основную долю офтальмологических проявлений при пролиферативных заболеваниях крови занимает патология глазного дна [12, 60, 152, 157], составляющая от 35,4% до 52,4% [11]. Но необходимо отметить, что в публикациях последних лет данный показатель ниже, что, скорее всего, связано с повышением эффективности специфической терапии. До эры современной химиотерапии частой офтальмологической находкой при гемобластозах в заднем отделе глазного яблока были массивные лейкемические инфильтраты в сочетании с кровоизлияниями, нарушающими архитектуру сетчатки [60], которые являлись плохим прогностическим признаком течения заболевания у таких пациентов [12].

Ранними изменениями сетчатки при гематологических заболеваниях являются расширение и извитость ретинальных вен [60, 160]. Причем считается, что васкулопатия при ХМЛ встречается чаще, чем лейкемическая инфильтрация сетчатки [70, 149]. Имеется мнение, что подобные нарушения сосудистого калибра сетчатки, как и патология калибра конъюнктивальных сосудов, связаны с повышением вязкости крови [12, 60]. К тому же, в литературе имеются данные о том, что ИТК, используемые для лечения пациентов с ХМЛ, воздействуют на

рецепторы сосудистой стенки, способствуя высвобождению из них биологически активных веществ, что приводит к эндотелиальной дисфункции сосудов [21].

На фоне геморрагического синдрома у больных с ХМПЗ могут наблюдаться пре- и интратетинальные кровоизлияния в форме «языков пламени», помимо этого многие авторы при гемобластозах в толще сетчатки описывают пятна Рота – округлые кровоизлияния с белым участком в центре, которые состоят из продуктов распада, патологических лейкозных клеток, конгломераторов тромбоцитов с фибрином [12, 70, 106, 116, 124, 131, 165, 166, 167]. Опухолевые заболевания кроветворной ткани должны быть включены в дифференциально-диагностический ряд патологий, сопровождающихся ретинальными кровоизлияниями [6, 122, 161].

Инфильтрацию сетчатки лейкоэмическими клетками необходимо дифференцировать с заболеваниями воспалительного характера – ретинитами, хориоретинитами инфекционной этиологии, которые также могут развиваться у больных с гемобластозами на фоне угнетения иммунитета и вследствие побочных осложнений на фоне специфического лечения. Основным диагностическим методом, позволяющим отличить данные состояния, является оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки. Так, отмечается, что при инфекционных ретинитах, патология обнаруживается в основном в наружных слоях сетчатки, в то же время лейкоэмическая инфильтрация – во внутренних слоях [42]. Воспалительные изменения сетчатки и хориоидеи при пролиферативных заболеваниях крови, как правило, обнаруживаются, на обоих глазах, отличаются упорным, рецидивирующим течением, регрессируют при приеме противомикробной терапии [12, 92, 119, 124]. В статье Basu S. et al. сообщается о двустороннем токсоплазменном хориоретините у пациента с ХМЛ на фоне длительного приема иматиниба. Больному было назначено этиотропное лечение, вследствие которого наступило разрешение инфекционных очагов и восстановление зрительных функций [79].

Микроциркуляторные нарушения вследствие реологических изменений (прежде всего, гипервязкости крови за счет тромбоцитоза и лейкоцитоза) и

снижения хориоидального и ретинального кровотока при ХМПЗ могут способствовать периферической неперфузии и ишемии сетчатки, приводящим к выпадению капилляров с формированием новых патологических сосудов [51, 70, 74, 177]. В литературе описывается пролиферативная ретинопатия у пациентов с гемобластозами в виде периферической неоваскуляризации сетчатки по типу «морского веера» [66, 117, 151]. Офтальмоскопически ретинопатия при гемобластозах напоминает картину глазного дна при сахарном диабете, однако подобные изменения при опухолевых заболеваниях крови обнаруживают на средней и дальней периферии сетчатки [28]. Пролиферативная ретинопатия, а также лейкоэмические инфильтраты могут способствовать тракционной отслойке сетчатки [149]. В работах [1, 32, 72, 129, 150] показано, что при миелолифолиферативных заболеваниях увеличивается риск развития макулярной дегенерации, за счет того, что в основе этих двух процессов лежит системное хроническое воспаление. Liisborg C. et al. в своем исследовании предполагают, что системное хроническое воспаление у больных с гемобластозами инициирует образование ретинальных друз [150]. Кроме того, известно, что лейкоэмические клетки способны секретировать эндотелиальный фактор роста сосудов [179]. VEGF способствует повышению сосудистой проницаемости, усиливая экссудацию, накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки, а также провоцируя неоваскуляризацию [58]. Разрастание патологических сосудов в макулярной области, в свою очередь, нередко приводит к грозным осложнениям, в частности к развитию субмакулярных кровоизлияний [50].

Нарушения микроциркуляции в тканях глаз у пациентов с ХМПЗ также могут способствовать появлению экссудативной отслойки нейроэпителия сетчатки. В литературе встречаются публикации, где упоминается о данном клиническом проявлении у пациентов с ХМЛ. Причем в статье [82] серозная отслойка нейроэпителия сетчатки являлась первым проявлением экстрамедуллярного распространения лейкоза, и впоследствии это позволило поставить гематологический диагноз больному. Подобное состояние разрешалось на фоне

применения стероидной терапии. По данным исследователей, патогенез развития экссудативной отслойки нейроэпителия при гемобластозах связан с частичной окклюзией хориокапилляров и снижением хориоидальной микроциркуляции [11, 82, 89, 123, 133, 141, 169].

У больных ХМПЗ увеличивается риск тромбозов сосудов, в том числе и сосудов сетчатки, вследствие повышенной вязкости крови [70, 76, 77]. Нарушения в сосудистой сети глаз могут проявляться снижением зрения, вплоть до полной слепоты, выпадением полей зрения, двоением, картина глазного дна при этом напоминает изменения при тромбозе центральной вены сетчатки (синдром «раздавленного помидора») [11]. Окклюзии центральной вены и артерии сетчатки описаны при любых видах ХМПЗ и в некоторых случаях являлись даже дебютом гематологического заболевания [12, 51, 85, 92, 162].

Сетчатая и сосудистая оболочки глаза являются наиболее метаболически активными тканями в организме и, соответственно, потребляют высокий уровень кислорода и питательных веществ для поддержания зрительных функций [96]. Встречаются работы, в которых говорится о снижении ретинохориоидальной перфузии на фоне различной патологии органа зрения, обуславливающих изменения микроциркуляторного русла и вызывающих ишемию глазных тканей [87, 127]. Помимо гипоксии не исключается роль системного воспаления в ухудшении кровоснабжения сетчатки [158].

Изменения реологии крови, наблюдаемые при ХМПЗ, ухудшают микроциркуляцию тканей глаз [11]. Длительная цитотоксическая терапия и патология механизмов пролиферации кроветворных клеток ослабляют защитную систему организма, нарушается гомеостаз, происходят реакции окислительного стресса, что способствует развитию тотальной воспалительной реактивности и, как следствие, системного воспаления [1].

В литературе недостаточно информации об изучении кровоснабжения сетчатки, хориоидеи, ДЗН при ХМПЗ. В статьях [78, 151] авторы описывают двустороннюю периферическую ретинальную неперфузию у пациентов с

хроническим миелоидным лейкозом, обнаруженную при помощи флуоресцентной ангиографии. По результатам исследования, обнаружена выраженная аваскулярность сетчатой оболочки с неоваскуляризацией по типу «морского веера» [151]. В настоящее время для индикации сосудов сетчатки, хориоидеи, а также оценки кровотока все чаще применяют оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии. Исследование не требует введения контрастных веществ, является безопасным. Встречаются публикации, в которых описано ухудшение ретинального кровотока, обнаруженного при помощи ОКТА, при острых пролиферативных заболеваниях крови. В своем исследовании Yang L. et al. подчеркивают достоинство данного метода в раннем выявлении изменений на сетчатке у больных с острым миелоидным лейкозом. Ученые объясняют снижение перфузии сетчатки на фоне угнетения работы костного мозга. Патология реологии крови при гемобластозах способствует аномальному расширению ретинальных сосудов, а скорость кровотока имеет обратную зависимость от площади поперечного сечения капилляра. Вследствие этого авторы предполагают, что может происходить потеря сигналов кровотока при ОКТА из-за снижения скорости движения крови ниже минимального порога обнаружения сигнала. В статье продемонстрировано, что у больных с острым лейкозом происходит снижение плотности сосудов поверхностного сосудистого сплетения на фоне высокого уровня лейкоцитов, D-димера, глюкозы, триглицеридов, а площадь фовеолярной аваскулярной зоны отрицательно коррелирует с гемоглобином. Авторы обнаружили, что сосудистая плотность уменьшилась во всех секторах макулярной области, кроме фовеолярной. Ученые предположили, что это может быть связано с тем, что в центральном подполе физиологически меньше сосудов по сравнению с другими областями [87].

Поражение зрительного нерва (центральной нервной системы)

Имеются данные о вовлечении центральной нервной системы (ЦНС) в патологический процесс при онкогематологических заболеваниях [41, 75, 86, 100, 113]. У больных с пролиферативными заболеваниями крови существуют риски

развития внутричерепной гипертензии (ВЧГ) вследствие прямой лейкемической инфильтрации структур ЦНС, тромбоза венозного синуса, инфицирования мозговых оболочек на фоне иммуносупрессии. Показывая случаи появления ВЧГ у пациентов при гематологических нарушениях, авторы указывают на связь развития этого состояния с реологическими изменениями крови, сопровождающимися гемобластозы [102, 154]. В литературе встречаются сообщения о том, что нарушения гемодинамики и реологии крови могут способствовать появлению ВЧГ с характерной офтальмологической симптоматикой – снижением остроты зрения, периодически затуманенным зрением, двоением, нарушениями полей зрения. Так, Sharma P. et al. представили клинический случай ВЧГ, подтвержденной на МРТ головного мозга у пациентки с ХМЛ. Больная жаловалась на плохое зрение и головные боли. При лабораторном обследовании в общем анализе крови у пациентки выявили лейкоцитоз и тромбоцитоз, несмотря на проводимую терапию гематологического заболевания. Авторы предполагают развитие ВЧГ у женщины на фоне плохой абсорбции спинномозговой жидкости из-за сопротивления ее оттоку, вызванному увеличением количества форменных элементов крови, в частности лейкоцитов [114]. В работе Sim P. et al. встречается предположение, что повышение внутричерепного давления при гипервязкости крови может быть вызвано повышением венозного давления без истинного тромбоза венозного синуса, что также может приводить к снижению скорости всасывания ликвора в синусы. В данной статье авторы высказывают мнение и о том, что к развитию ВЧГ также может приводить анемия, которая способствует увеличению вязкости крови за счет тромбоцитоза на фоне дефицита железа. Другой возможный механизм повышения вязкости на фоне дефицита железа связан с изменением формы эритроцитов. Но у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови зачастую анемия носит нормохромный характер с нормальным содержанием железа. В публикации [107] авторы утверждают о том, что ВЧГ при анемии может развиваться также за счет нарушения гемодинамики, увеличения проницаемости

капилляров головного мозга и возникающей вследствие этого тканевой гипоксии ЦНС.

В литературе можно встретить упоминания о лейкоцитарной инфильтрации зрительного нерва [42, 48, 67]. По результатам аутопсий, инфильтрация зрительного нерва выявляется примерно в одной пятой случаев при лейкозах (чаще при острых), но в настоящее время вследствие применения химиотерапии его поражения встречаются реже. Массивная инфильтрация патологическими клетками ДЗН может имитировать отек ДЗН на фоне застойных явлений при ВЧГ. Отличительным признаком является периваскулярная инфильтрация лейкоцитарными клетками у диска. При этом острота зрения снижается при вовлечении ретроламиллярной порции зрительного нерва [60]. Лейкоцитарную инфильтрацию ДЗН необходимо дифференцировать с застойным ДЗН, который развивается при повышении ВЧГ, в частности при очаговом поражении ЦНС. При этом ДЗН проминирует в стекловидное тело, снижение зрительных функций, как правило, развивается постепенно. При лейкоцитарной инфильтрации ДЗН выглядит резко увеличенным в размерах, сероватого цвета, границы его ступенчаты. По данным ОКТ ДЗН, в отличие от других заболеваний зрительного нерва, для лейкоцитарной оптической нейропатии характерны плотный отек, приводящий к повышению рефлективности перипапиллярной сетчатки и зрительного нерва, отсутствие визуализации слоев перипапиллярной сетчатки и наличие интраретинальных мелкоочаговых включений, которые визуализируются в виде гиперрефлективных очагов на границе отека (предположительно, конгломераты бластных клеток) [35]. Такое проявление считается плохим прогностическим признаком как для зрительных функций, так и в целом для жизни [26]. В работе Но W.L. et al. говорится об отеке ДЗН и дисфункциях зрительного нерва, индуцированных приемом иматиниба. У пациентов было диагностировано сужение границ полей зрения. При отмене препарата было выявлено восстановление зрительных функций [105]. Таким образом, при обнаружении отека ДЗН в дифференциально-диагностический ряд заболеваний, при которых может

развиваться подобный клинический симптом, следует включать и гемобластозы [6]. Еще более редким является наличие неоваскуляризации ДЗН при онкологических заболеваниях кроветворной ткани. Данный клинический симптом чаще описывают при острых гемобластозах. В отличие от пролиферативной диабетической ретинопатии неоваскуляризация, наблюдаемая у пациентов с ХМЛ, обычно обнаруживается в средней периферии глазного дна и не затрагивает зрительный нерв [74].

1.3 Качество жизни при хронических миелопролиферативных заболеваниях

Оценка качества жизни (КЖ) стала неотъемлемой частью многих крупных исследований. Установлено, что при офтальмопатологии страдает КЖ в целом, происходит абсолютное снижение показателей по шкалам опросника [9, 15, 16, 18, 59]. Определение показателей КЖ у больных с нарушением зрения является важным критерием социально-психологического исхода многих заболеваний, непосредственно связанных как со снижением зрения, так и исходом хронических заболеваний, когда нарушение глазных функций может протекать на фоне имеющегося соматического заболевания.

Патология хориоидеи, сетчатки, зрительного нерва, описанная у пациентов с ХМПЗ, несомненно, ведет к ухудшению зрительных функций, и, как следствие, может существенно ухудшать их КЖ. К тому же длительная терапия (в большинстве случаев пожизненная) зачастую связана с побочными эффектами, в том числе и с окулотоксичностью [22, 143], что также может приводить к снижению КЖ больных. Тяжесть симптомов у больных гемобластозами часто приводит к снижению общего КЖ, в том числе способности участвовать в физических и социальных функциях, а также к ограничениям в повседневной жизни. В литературе часто встречается утверждение, что результаты клинко-функциональных методов исследования не дают полного представления обо всей картине заболевания, которое влияет не только на физическое состояние, но и на

психоэмоциональное [37]. Основным инструментом изучения КЖ являются различные опросники. Опубликовано большое количество работ по изучению КЖ у больных с ХМПЗ при помощи специализированных опросников, применяемых у гематологических пациентов. Нежелательные явления со стороны многих органов и систем, психические расстройства у пациентов с ХМЛ, находящихся на длительной терапии, достоверно коррелировали с данными опросников (SF-36, FACT-Leu), связанными с КЖ. До 84 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями сообщают о нарушении КЖ, которое определялось по критериям оценки симптомов миелопролиферативного новообразования (MPN SAF) [22]. Представленные в статье [33] результаты показали, что КЖ у больных с ХМЛ также зависит от того, какой препарат они получают. Были оценены параметры КЖ до лечения: выявлено значительное снижение в сравнении с общепопуляционными нормами таких показателей как общее состояние здоровья, жизненная активность, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование. Пациенты, получавшие лечение оригинальным препаратом, через 3 месяца имели улучшение показателей по 8 шкалам, тогда как больные, принимающие аналог, – улучшение по 6 шкалам.

Особую важность приобретает оценка общего состояния здоровья не только самими пациентами, но и их лечащими врачами. Так, по результатам программы «МПН-КЖ-2020», были выявлены значительные расхождения в интерпретации восприятия болезни и ее влияния на различные аспекты жизни пациентов с ИП и ЭТ между оценками самих больных и их докторов, а также недооценка специалистами выраженности нарушений КЖ, что также согласуется с данными международного исследования Landmark [135]. Помимо этого, как показал опрос, не все пациенты полностью осведомлены о своем диагнозе, соответственно, не имеют полной информации о возможных осложнениях заболевания со стороны других органов и систем [2].

Таким образом, по данным литературы, течение ХМПЗ может сопровождаться поражением органа зрения. Несмотря на активное изучение

различных аспектов течения гемобластозов, глазные изменения при заболеваниях, входящих в данную обширную группу, до настоящего времени недостаточно изучены, в частности отечественными офтальмологами. В зарубежной литературе в основном представлены единичные случаи поражения тканей глаз при ХМПЗ либо офтальмологические изменения описаны в комплексе с острыми гемобластозами. По данным ученых, при ХМПЗ в структурах глаз выявляют проявления тромботического, геморрагического и ишемического характера. Имеются сообщения об отдельных клинических симптомах, свидетельствующих о развитии гипоксического поражения глазных оболочек при данной группе заболеваний. Однако до настоящего времени не проводилось детального изучения кровоснабжения сетчатки, хориоидеи и ДЗН у пациентов с ХМПЗ. Отсутствуют систематизированные данные о зависимости офтальмологических нарушений при ХМПЗ от гематологических показателей, а также длительности течения основного заболевания.

Представляется актуальным изучение спектра глазных изменений при ХМПЗ с разработкой алгоритма комплексной диагностики с целью раннего выявления офтальмопатологии при заболеваниях, входящих в данную группу, и своевременного предотвращения снижения зрительных функций пациентов и улучшения их качества жизни.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть работы была проведена 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 (ЦЛВЗ) Optimed, г. Уфа с декабря 2020 по сентябрь 2023 гг. Обследование пациентов проводилось совместно с врачами-офтальмологами ЦЛВЗ и врачами-гематологами ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ.

2.1 Характеристика клинического материала

Обследовано 78 пациентов (156 глаз) с установленным диагнозом ХМПЗ, из них 27 мужчин (34,6%) и 51 женщина (65,4%). Среди включенных в обследование пациентов с ХМЛ было 55 (70,5%), с Rh-негативными ХМПЗ – 23 (29,5%). Группу больных с Rh-негативными ХМПЗ составили лица с ИП – 11 (14,1%), с ЭТ – 10 (12,8%), с ПМФ – 2 (2,6%). Все пациенты состояли на учете у гематолога и получали лечение по основному заболеванию. В качестве терапии иматиниб получали 37 пациентов (47,5%), дазатиниб – 9 (11,5%), нилотиниб – 9 (11,5%), интерферон α -2b – 11 (14,1%), гидроксикарбамид – 9 (11,5%), руксолитиниб – 3 (3,9%).

Возраст пациентов составил от 22 до 82 лет, в среднем – $53,5 \pm 1,7$ лет. Больные ХМЛ (n=55) были моложе (48 (39; 62,5)¹ лет), чем больные с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями (68 (54; 72,5) лет), $p < 0,001$ (рисунок 1). Средняя длительность течения заболевания составила $9,0 \pm 0,7$ лет.

¹ Здесь и далее непараметрические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (I квартиль (Q1); III квартиль (Q3)).

В качестве контрольной группы был обследован 61 доброволец без патологии кроветворной ткани, из них 20 мужчин (32,8%) и 41 женщина (67,2%). Возраст лиц группы контроля составил от 24 до 79 лет, в среднем – $48,5 \pm 2,1$ лет.

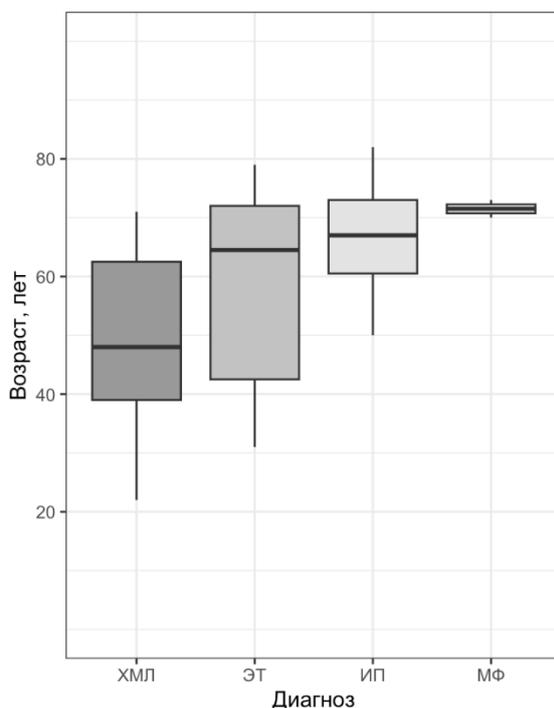


Рисунок 1 – Возрастной диапазон обследованных пациентов

В анамнезе у 16 человек исследуемой группы (20,5%) была гипертоническая болезнь, у 15 (19,2%) – хронический поверхностный гастрит, у 11 (14,1%) – атеросклероз сосудов головного мозга, у 10 (12,8%) – дискинезия желчевыводящих путей, у 6 (7,7%) – ишемическая болезнь сердца, у 2 (2,6%) – хронический бронхит, у 2 (2,6%) – острое нарушение мозгового кровообращения в позднем резидуальном периоде, у 1 (1,3%) – тромбоз артерий нижних конечностей, у 1 (1,3%) – постинфарктный кардиосклероз.

В анамнезе у 12 обследованных группы контроля (19,7%) была гипертоническая болезнь, у 10 (16,4%) – дискинезия желчевыводящих путей, у 8 (13,1%) – атеросклероз сосудов головного мозга, у 3 (4,9%) – хронический бронхит.

В исследование не включали лиц с такими диагнозами как сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, хроническая почечная недостаточность,

аутоиммунные заболевания, другие онкологические заболевания. Также критерием исключения являлась декомпенсация артериальной гипертонии.

Исследование состояло из четырех этапов. На первом этапе проводили полное комплексное офтальмологическое обследование лиц исследуемой группы и группы контроля с применением стандартных и дополнительных методов диагностики, а также субъективную оценку качества жизни и зрительных функций, изученных при помощи валидизированного офтальмологического опросника. Для оценки результатов анкетирования в исследование вошли 52 пациента с ХМПЗ (исследуемая группа), среди которых женщин было 35 (67,3%), мужчин – 17 (32,7%). Средний возраст больных – $49,0 \pm 1,9$ лет. В качестве группы контроля было проанкетировано 38 добровольцев без гемобластозов в анамнезе, среди которых женщин было 26 (68,4%), мужчин – 12 (31,6%). Средний возраст составил $50,1 \pm 1,7$ лет.

На втором этапе изучали кровоснабжение макулярной и перипапиллярной областей сетчатки, а также хориоидеи при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии. Для анализа перфузии сетчатки и хориоидеи были сопоставлены показатели кровотока 25 пациентов (50 глаз) с ХМПЗ (исследуемая группа), среди которых мужчин – 13 (52%), женщин было 12 (48%). Средний возраст составил $49,6 \pm 2,9$ лет. В качестве группы контроля были оценены результаты кровоснабжения сетчатки и хориоидеи 20 добровольцев (40 глаз) без гемобластозов в анамнезе. Мужчин было 8 (40%), женщин – 12 (60%). Средний возраст составил $47,2 \pm 3,6$ лет. Для исследования кровоснабжения в данную часть работы вошли только лица с прозрачными глазными средами, без патологии сетчатки, хориоидеи, диска зрительного нерва, а также без аномалий рефракции высоких степеней как в основной, так и в контрольной группах. Оценивались снимки качеством не ниже 7 из 10.

На третьем этапе проводили ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов больным исследуемой группы с жалобами на головную боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, периодически

затуманенное зрение и с изменениями калибра ретинальных сосудов, выявленными офтальмоскопически. Для анализа результатов проделанной работы были сопоставлены показатели ДОЗН у 32 пациентов (64 глаза) с ХМПЗ (исследуемая группа), среди них женщин было 18 (56,2%), мужчин – 14 (43,8%). Средний возраст составил $52,5 \pm 2,7$ лет. В группу контроля для данного этапа вошли 28 добровольцев (56 глаз) без гемобластозов в анамнезе, также предъявляющие жалобы неврологического характера и с имеющимися изменениями калибра сосудов сетчатки, выявленными офтальмоскопически. Среди них женщин было 17 (60,7%), мужчин – 11 (39,3%). Средний возраст составил $50,1 \pm 2,5$ лет.

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

2.2 Офтальмологические методы исследования

Комплексное офтальмологическое обследование включало полный спектр стандартных и дополнительных неинвазивных диагностических методов обследования.

Для оценки остроты зрения с коррекцией и без были использованы проектор опто типов SCP-660 (Nidek, Япония) и стандартный набор очковых стекол.

Авторефрактометрию проводили на рефрактометре RC – 5000 (Tomey, Германия).

Бесконтактную тонометрию – на пневмотонометре Tonoref III (Nidek, Япония).

Определение полей зрения проводилось с помощью компьютерного периметра AP-2000 (Tomey, Япония).

Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили с помощью щелевой лампы SL-1800 (Nidek, Япония). Изучали состояние конъюнктивы век, конъюнктивы глазного яблока, роговицы, радужки, угла передней камеры, хрусталика.

Для более детального осмотра угла передней камеры проводили гониоскопию при помощи трехзеркальной гониоскопической линзы Volk (США) под щелевой лампой.

Офтальмоскопию проводили с помощью прямого электрического офтальмоскопа Heine EN 20–1 (Германия) и/или высокодиоптрийной асферической линзы Volk Double Aspheric 78D (США) под щелевой лампой, фундус-камеры Visucam 524 (Carl Zeiss, Германия) в условиях медикаментозного мидриаза. Оценивали состояние стекловидного тела, макулярной области и периферических отделов сетчатки, ДЗН.

Пробу Ширмера проводили при помощи диагностических тест-полосок для определения слезной секреции Contacare Ophthalmics and Diagnostics (Индия). Оценивали уровень слезоотделения за 5 минут.

Оптическую когерентную томографию проводили на приборе Optovue Avanti XR (США). В режиме Radial Line исследовали гистоархитектонику макулярной области, в режиме Retina Map – толщину сетчатки в фовеа, парафовеа и перифовеа. В режиме ONH/GCC – параметры нейроретинального пояса, толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки, толщину слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки.

Состояние микроангиоархитектоники макулярной области обследуемых оценивали при помощи ОКТА (режим HD Angio Retina 6×6 мм). Макулярная область сетчатки была автоматически сегментирована на 4 уровня с помощью программного обеспечения томографа (рисунок 2): поверхностное сосудистое сплетение (сосудистая сеть слоя нервных волокон, слоя ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного слоя), глубокое сосудистое сплетение (сосудистая сеть внутреннего ядерного и наружного плексиформного слоев), «наружная сетчатка» (участок между наружной пограничной мембраной и пигментным эпителием, в норме не содержит сосудов), хориокапилляры (хориокапиллярный слой сосудистой оболочки).

Изучали плотность сосудов (VD) – площадь, занимаемую сосудами в исследуемой зоне, по отношению к площади этой зоны (в %) в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях сетчатки. Программное обеспечение делит поверхностное и глубокое сплетения на 18 секторов (рисунок 3): общая плотность сосудов по всем секторам (Whole Image), общая плотность сосудов в верхней половине (Superior-Hemi), общая плотность сосудов в нижней половине (Inferior-Hemi), плотность сосудов в фовеолярной зоне (Fovea), общая плотность сосудов в парафовеолярной зоне (ParaFovea), плотность сосудов в верхней половине парафовеолярной зоны (ParaFovea Superior-Hemi), плотность сосудов в нижней половине парафовеолярной зоны (ParaFovea Inferior-Hemi), плотность сосудов в темпоральном квадранте парафовеолярной зоны (ParaFovea Tempo), плотность сосудов в верхнем квадранте парафовеолярной зоны (ParaFovea Superior), плотность сосудов в назальном квадранте парафовеолярной зоны (ParaFovea Nasal), плотность сосудов в нижнем квадранте парафовеолярной зоны (ParaFovea Inferior), общая плотность сосудов в перифовеолярной зоне (PeriFovea), плотность сосудов в верхней половине перифовеолярной зоны (PeriFovea Superior-Hemi), плотность сосудов в нижней половине перифовеолярной зоны (PeriFovea Inferior-Hemi), плотность сосудов в темпоральном квадранте перифовеолярной зоны (PeriFovea Tempo), плотность сосудов в верхнем квадранте перифовеолярной зоны (PeriFovea Superior), плотность сосудов в назальном квадранте перифовеолярной зоны (PeriFovea Nasal), плотность сосудов в нижнем квадранте перифовеолярной зоны (PeriFovea Inferior).

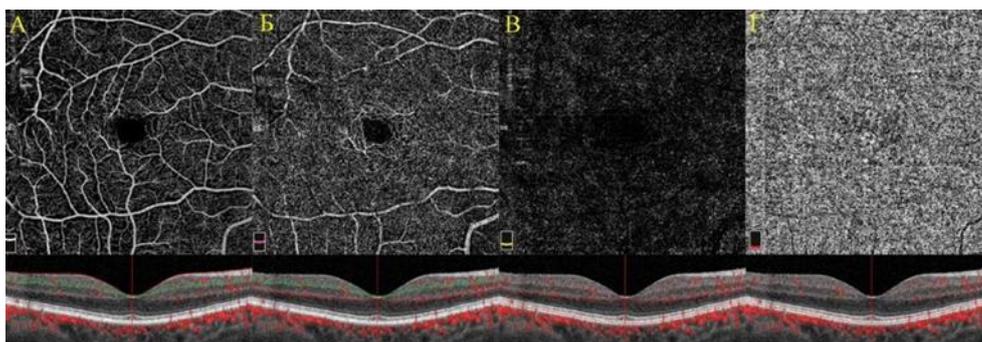


Рисунок 2 – Уровни сегментации микроангиоархитектоники макулярной области сетчатки: А – поверхностное сосудистое сплетение, Б – глубокое сосудистое сплетение, Г – «наружная сетчатка», Г – хориокапилляры

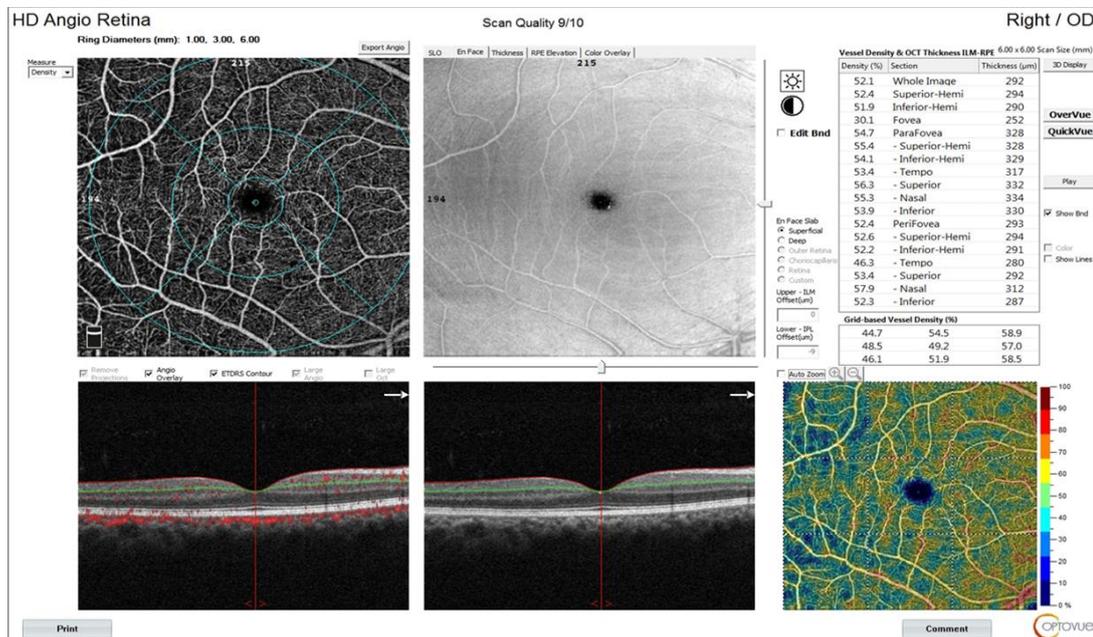


Рисунок 3 – Интерфейс программного обеспечения AngioVue томографа Optovue Avanti XR (США) с функцией измерения и картирования плотности сосудов

Также оценивали площадь фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ) – область внутри центральной ямки макулярной области, в норме лишенную сосудов. Кровоток в сосудистой оболочке оценивали по площади, занимаемой хориокапиллярами (Flow area).

Состояние микроангиоархитектоники ДЗН обследуемых оценивали при помощи ОКТ-ангиографии (режим HD Angio Disc 4,5×4,5 мм). В ДЗН выделяются 2 сосудистых сплетения – поверхностное (образовано ретинальными сосудами, отходящими от центральной артерии сетчатки) и глубокое (образовано капиллярами, происходящими из хориоидальных сосудов системы задних коротких цилиарных артерий). Автоматическая сегментация разделяет сосудистые сплетения ДЗН на 4 уровня (рисунок 4): ONH (сосуды поверхностного и глубокого сплетений ДЗН), Vitreous (проходит по поверхности ДЗН и захватывает мелкие поверхностные капилляры), RPC (располагается в слое нервных волокон и

включает перипапиллярные капилляры), Choroid/Disk (проходит по пигментному эпителию сетчатки и включает хориокапилляры). Оценивали плотность радиальных перипапиллярных капилляров (RPCD) в 5 секторах: общая плотность радиальных перипапиллярных капилляров по всем секторам (Whole Image), плотность радиальных перипапиллярных капилляров внутри диска (Inside Disk), общая плотность радиальных перипапиллярных капилляров (Peripapillary), общая плотность радиальных перипапиллярных капилляров верхней половины (Superior-Hemi), общая плотность радиальных перипапиллярных капилляров нижней половины (Inferior-Hemi) с учетом крупных и мелких ретинальных сосудов (рисунок 5).

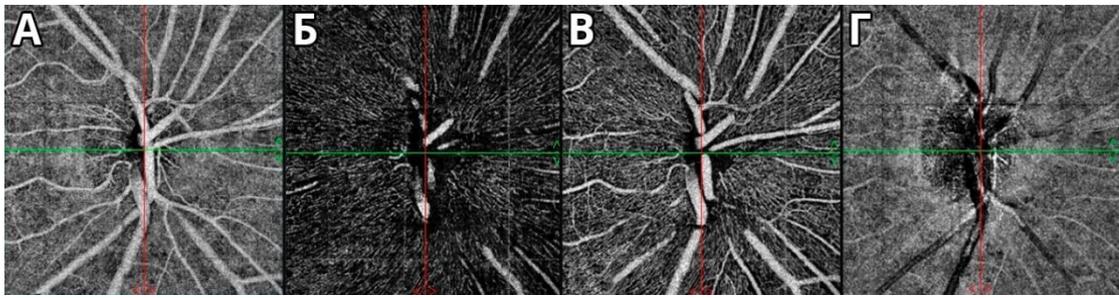


Рисунок 4 – Уровни сегментации микроангиоархитектоники диска зрительного нерва: А – ONH, Б – Vitreous, В – RPC, Г – Choroid/Disk

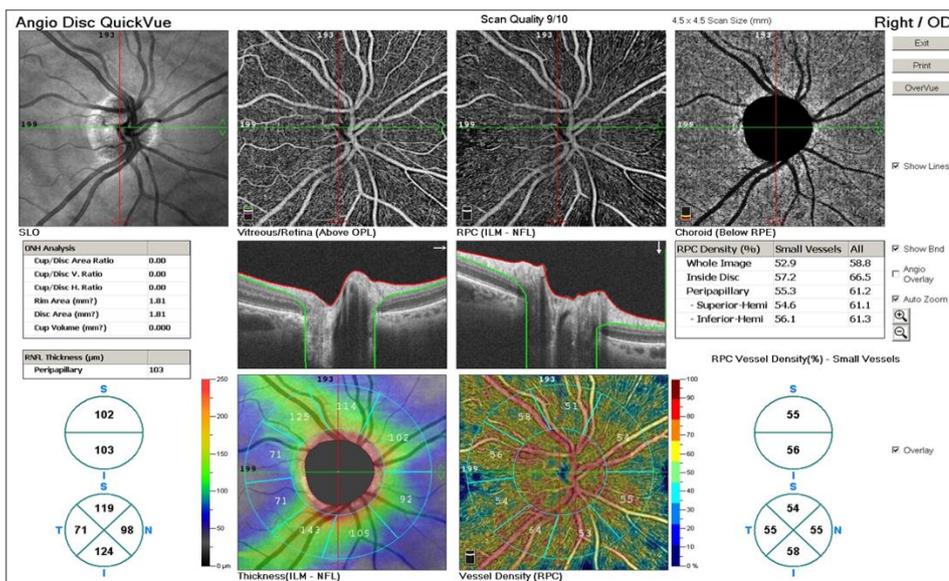


Рисунок 5 – Интерфейс программного обеспечения AngioVue томографа Optovue Avanti XR (США) с функцией измерения и картирования плотности радиальных перипапиллярных сосудов с учетом крупных и мелких ретинальных сосудов

Количественный анализ снимков макулярной области и ДЗН проводили только при оптимальной силе сигнала и отсутствии артефактов.

Ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов проводили на приборе MySono U5 (Samsung-Medison; Южная Корея) линейным датчиком высокого разрешения 7,5 МГц. Оценивали состояние тканей орбиты, периневральное пространство, диаметр оболочек зрительных нервов (рисунок 6), толщину глазодвигательных мышц (рисунок 7), показатели гемодинамики в глазной артерии – пиковую систолическую скорость (рисунок 8).

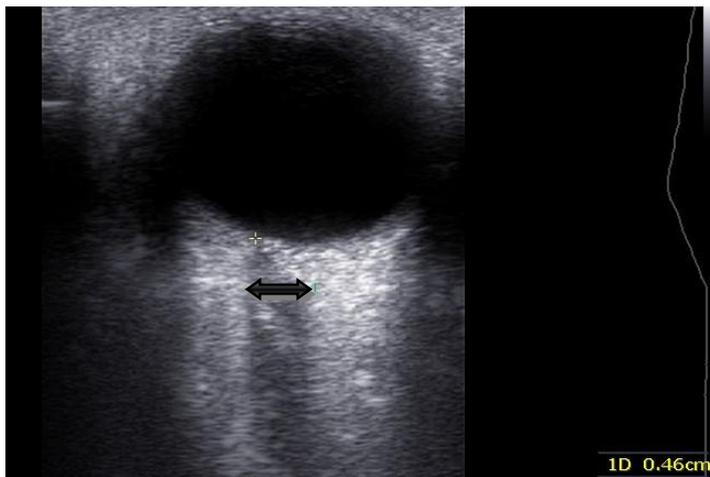


Рисунок 6 – Ультразвуковое измерение диаметра оболочек зрительного нерва

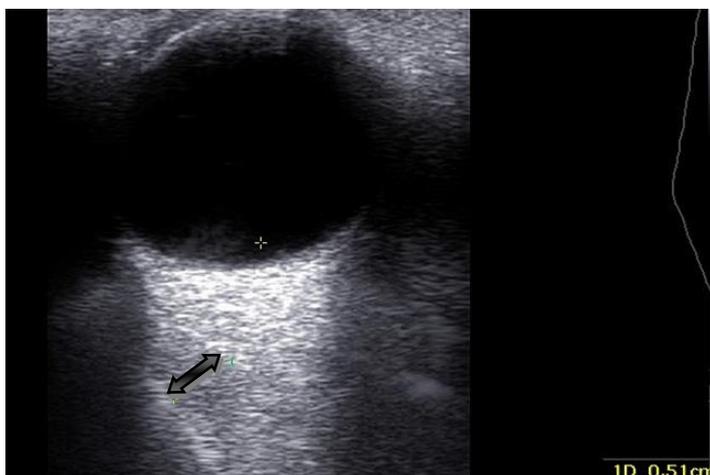


Рисунок 7 – Ультразвуковое измерение толщины глазодвигательных мышц

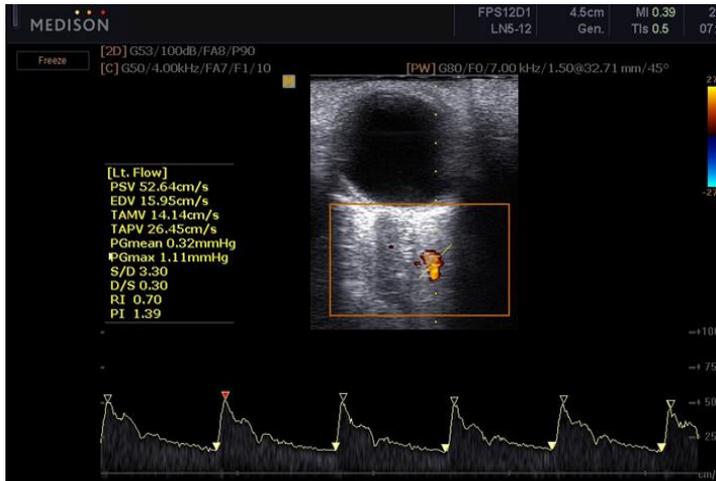


Рисунок 8 – Определение пиковой систолической скорости в глазной артерии

Магнитно-резонансную томографию головного мозга проводили на томографе Signa 1,5 HDxT (General Electric, США). Оценивали структуры головного мозга, орбит.

Анкетирование проводили при помощи специализированного адаптивного русифицированного опросника NEI-VFQ-25 (National Eye Institute, США), состоящего из 25 вопросов и отражающего общее состояние здоровья и характеристику зрительных функций опрошенных. Вопросы распределены на 12 шкал: «общее состояние здоровья», «общая оценка зрения», «глазная боль», «зрительные функции вблизи», «зрительные функции вдали», «цветоощущение», «периферическое зрение», «вождение автомобиля», «психическое здоровье», «социальное функционирование», «ролевые ограничения» и «зависимость от посторонней помощи». Шкалы включают от 1 до 4 вопросов, являющихся утверждением, которое респондента просят оценить субъективно, придав значение по уровню согласия/несогласия, на каждый вопрос предлагается от 5 до 6 вариантов ответов. Для расчета по шкале используется стандартный алгоритм «шкала Ликерта» в диапазоне от 0 (минимальное значение) до 100 баллов (максимальное значение).

2.3 Лабораторные методы исследования

Исследование общего развернутого анализа крови (ОАК) проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Cell-Dyn Sapphire (Abbott, США), оценивали уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ.

Систему гемостаза исследовали на автоматическом коагулометре Thrombolyzer compact XR (Behnk Electronic, Германия), оценивали уровни фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

2.4 Статистические методы исследования

Статистическую обработку проводили с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Выбор критерия оценки статистической значимости между сравниваемыми показателями проводили после проверки гипотез на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки различия в группах по частоте встречаемости признаков был применен критерий «Хи-квадрат» Пирсона.

Статистический анализ выполняли с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2310 (Microsoft Corporation; США) и RStudio 4.2.2. (R Core Team, 2022). Достоверность различий считали установленной при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

По результатам комплексного обследования, офтальмологические нарушения были выявлены у 70 лиц исследуемой группы (89,7%). Патологические изменения были выявлены как в переднем, в том числе и в придаточном аппарате, так и в заднем отделах глазного яблока.

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

Установлено, что при ХМЛ патологические изменения в придаточном аппарате и переднем отделе глазного яблока встречались чаще, чем при Rh-негативных ХМПЗ ($p=0,034$) (рисунок 9).

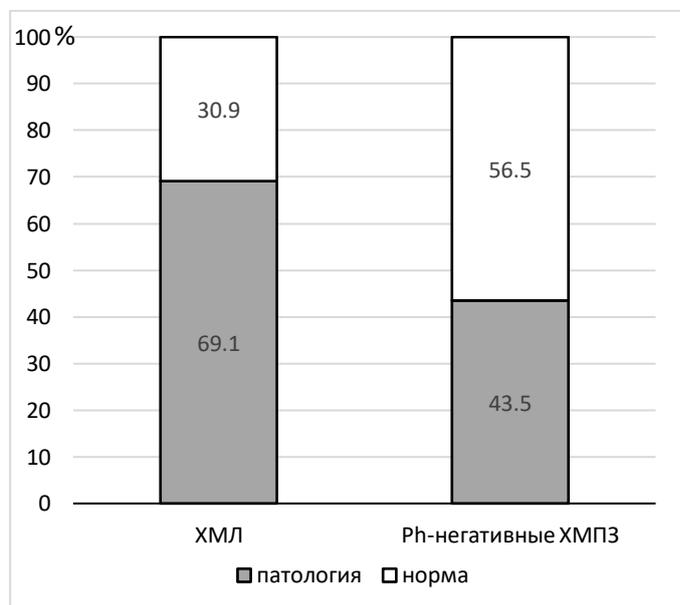


Рисунок 9 – График распределения количества лиц исследуемой группы с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ по норме и патологии придаточного аппарата и переднего отдела глазного яблока

Также выявлено, что нарушения в придаточном аппарате и переднем сегменте глазного яблока чаще встречались у лиц исследуемой группы при приеме иматиниба ($p < 0,05$) (рисунок 10).

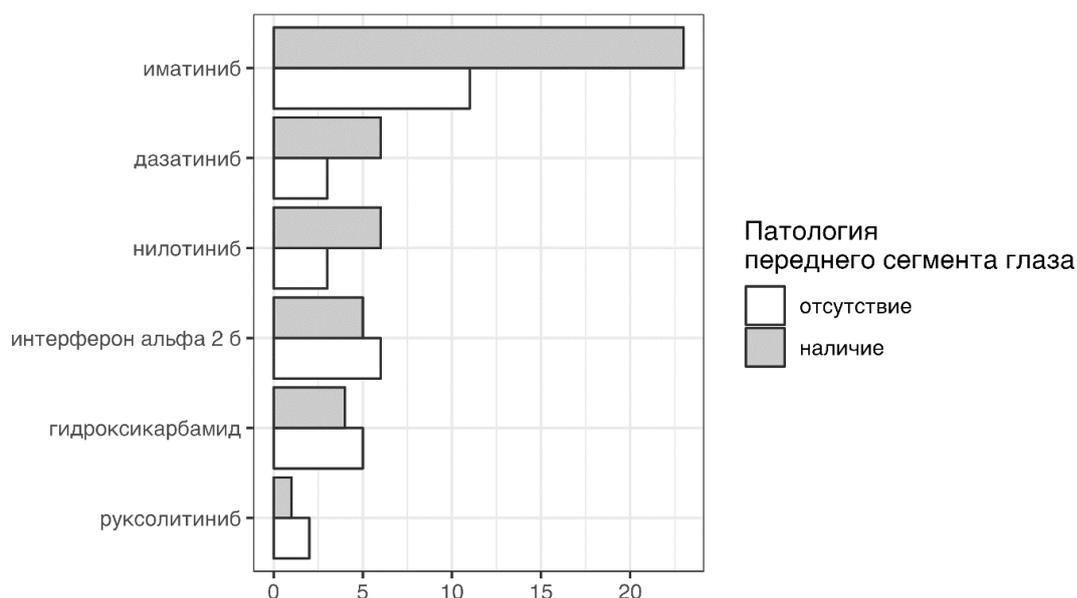


Рисунок 10 – График распределения количества лиц исследуемой группы по норме и патологии придаточного аппарата и переднего сегмента глазного яблока в зависимости от принимаемого препарата

По данным комплексного офтальмологического обследования, у 48 лиц исследуемой группы (61,5%) была обнаружена патология в придаточном аппарате и переднем отрезке глазного яблока (таблица 1).

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

Локализация и вид поражения	ХМЛ		Ph-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

Двусторонний периорбитальный отек при наружном осмотре был выявлен только у пациентов с ХМЛ – 15 человек (19,2%), причем только у тех, кто принимал в качестве терапии иматиниб, что согласуется с данными зарубежной литературы о возникновении подобного побочного эффекта при приеме этого препарата [90, 128]. Пациенты предъявляли жалобы лишь на косметический дефект, не отмечая боли, зуда, гиперемии в окологлазничной области. При пальпации отек был плотным, безболезненным, кожа и слизистая век без патологических изменений, ограничения движения глазных яблок не обнаружено (рисунок 11).



Рисунок 11 – Пациент В., 43 лет. Диагноз ХМЛ, принимает иматиниб в течение 5 лет. Невоспалительный двусторонний периорбитальный отек. В ОАК лейкоцитоз ($12,1 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ (23 мм/ч)

Односторонний птоз при наружном осмотре был выявлен у одной пациентки с ХМЛ (1,3%). После комплексной офтальмологической диагностики больной была

проведена МРТ головного мозга и орбит, где не было найдено патологических изменений, впоследствии обследованная была направлена к неврологу, установившему пациентке диагноз миастения.

Рецидивирующий хронический блефароконъюнктивит был обнаружен при внешнем осмотре и биомикроскопии у одной пациентки (1,3%) с ИП, находящейся 2 года на интерферонотерапии по поводу основного заболевания. Пациентка предъявляла жалобы на зуд, жжение, выделение липкого секрета из глаз. Объективно: края век отечны, гиперемированы, между ресниц засохшее отделяемое, конъюнктура обоих глаз гиперемирована (рисунок 12). При бактериологическом исследовании посева с конъюнктивы у больной были обнаружены *St. aureus* и *St. epidermidis*, при микроскопическом исследовании ресниц – клещ рода *Demodex*. Возможно, данное состояние связано со снижением иммунитета как на фоне гематологического заболевания, так и вследствие длительной химиотерапии.



Рисунок 12 – Пациентка Н., 50 лет. Диагноз ИП. Хронический блефароконъюнктивит. В ОАК лейкоцитоз ($11 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($596 \times 10^9/\text{л}$)

Расширение и патологическая извитость конъюнктивальных сосудов в виде запятой или штопора (рисунок 13) были обнаружены при внешнем осмотре при боковом освещении и при биомикроскопии у 9 лиц исследуемой группы (11,5%). Данный симптом встречался при всех заболеваниях, кроме ПМФ. Достоверных различий по частоте встречаемости между группами пациентов с ХМЛ и Ph-

негативными ХМПЗ обнаружено не было ($p=0,612$). Подобные изменения связывают с гипервязкостью крови [60], что подтверждалось у наших пациентов лабораторными методами исследования. Так, установлено, что у больных с изменением калибра конъюнктивальных сосудов уровни лейкоцитов [$9,3 (7,2; 10) \times 10^9/\text{л}$] и фибриногена [$5,0 (4,1; 5,5) \text{ г/л}$] были выше по сравнению с лицами группы контроля [$6,2 (5,3; 6,3) \times 10^9/\text{л}$ и $3,0 (2,6; 3,1) \text{ г/л}$, соответственно], $p < 0,05$.



Рисунок 13 – Пациент Б., 41 год. Диагноз ХМЛ. Штопорообразная извитость и патологическое расширение конъюнктивальных сосудов. В ОАК – тромбоцитоз ($543 \times 10^9/\text{л}$)

На основании анамнеза, биомикроскопии и пробы Ширмера у 12 обследованных с ХМЛ (15,4%) был диагностирован синдром сухого глаза (ССГ). Больные предъявляли жалобы на ощущение инородного тела в глазах, сухость, красноту. При биомикроскопии переднего отдела глаз у всех были выявлены гиперемия краев век, конъюнктивальная инъекция, снижение высоты слезного мениска, у одной пациентки – точечная кератопатия. По результатам пробы Ширмера, у данной группы больных была обнаружена недостаточность продукции слезной жидкости – $7,3 \pm 1,4$ мм за 5 мин (в норме не менее 15 мм за 5 мин). Пациенты с данным проявлением принимали в качестве лечения терапию ИТК, обладающими окулотоксичностью и способными вызывать как ощущение

«сухости» в глазах, так и упорное слезотечение [80, 132, 136]. У пациентов с Rh-негативными ХМПЗ синдрома сухого глаза не наблюдали.

Частые субконъюнктивальные кровоизлияния (1 раз в 1–1,5 мес.) были выявлены в основном при ХМЛ – 20 случаев (25,6%), чаще ($p=0,014$), чем при других видах ХМПЗ – лишь в 2 случаях (2,6%). Данный симптом выявлялся чаще ($p<0,05$) при приеме пациентами иматиниба (рисунок 14).

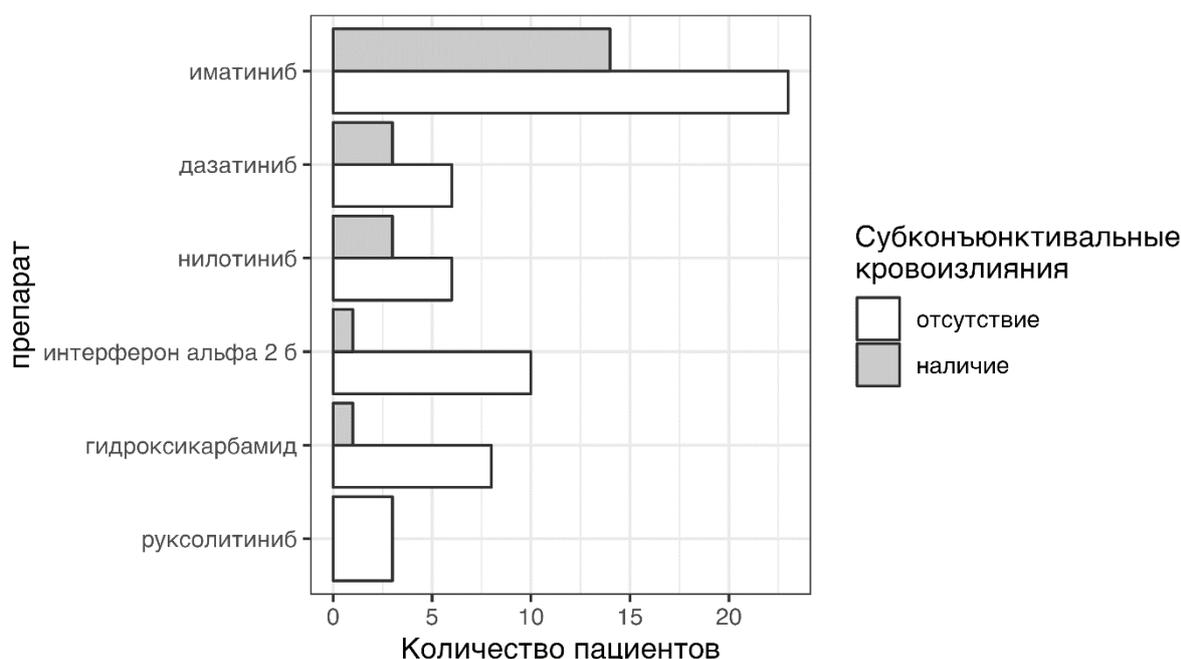


Рисунок 14 – Распределение количества лиц исследуемой группы по наличию или отсутствию частых субконъюнктивальных кровоизлияний в зависимости от принимаемых препаратов

Отмечались как односторонние кровоизлияния, так и двусторонние, в основном без каких-либо субъективных ощущений. Объективно: на белом фоне склеры визуализировались сливные геморрагические участки неправильной формы (рисунок 15). В течение 5–14 дней самостоятельно рассасывались. Данный клинический симптом является проявлением геморрагического синдрома, который может быть обусловлен тромбоцитопенией на фоне угнетения кроветворения,

дефицитом свертывающих факторов, а также повреждающим воздействием ИТК на рецепторы конъюнктивы [12, 181].



Рисунок 15 – Пациентка К., 50 лет. Диагноз ХМЛ. Субконъюнктивальное кровоизлияние левого глаза. В ОАК – анемия, тромбоцитопения (гемоглобин – 100 г/л, тромбоциты – $105 \times 10^9/\text{л}$)

Катаракта чаще встречалась у пациентов с Rh-негативными ХМПЗ. Так, помутнения хрусталика различной степени зрелости у пациентов с ХМЛ были выявлены в 3 случаях (3,8%), у больных с другими видами ХМПЗ – чаще ($p < 0,05$) – в 6 случаях (7,7%), что также соотносится с достоверным увеличением возраста обследованных с ИП, ЭТ и ПМФ по сравнению с больными ХМЛ ($p < 0,001$) и может свидетельствовать о том, что данное проявление имеет возрастной характер и, скорее всего, напрямую не связано с основным гематологическим заболеванием (рисунок 16).

По результатам исследования установлено, что поражения придаточного аппарата и переднего сегмента глазного яблока чаще встречались у пациентов с ХМЛ. Все патологические изменения носили вторичный характер, то есть могли протекать на фоне нарушений реологии крови либо быть следствием окулотоксичности принимаемых препаратов.

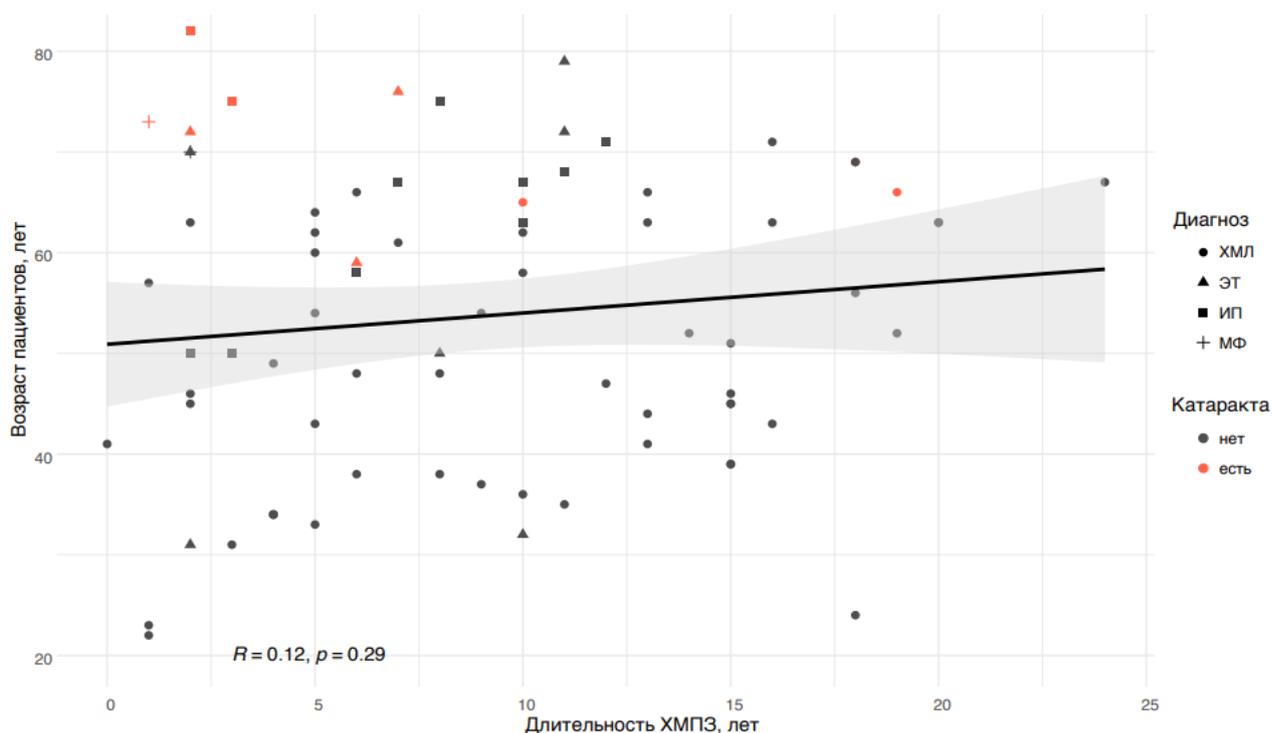


Рисунок 16 – Распределение пациентов с диагнозами из группы ХМПЗ по наличию катаракты в зависимости от длительности гематологического диагноза и возраста

3.2 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, основную долю которых составила патология сетчатки и хориоидеи – 38 (73,1%), что совпадает с данными как отечественных, так и зарубежных исследователей, сообщающих о преобладании нарушений глазного дна при гемобластозах [12, 60, 152, 157]. Примечательно, что количество пациентов с патологией заднего отдела глазного яблока преобладало над числом больных без подобных проявлений при ХМЛ, ИП и ЭТ, у обоих обследованных с ПМФ были обнаружены изменения заднего сегмента глазного яблока (рисунок 17).

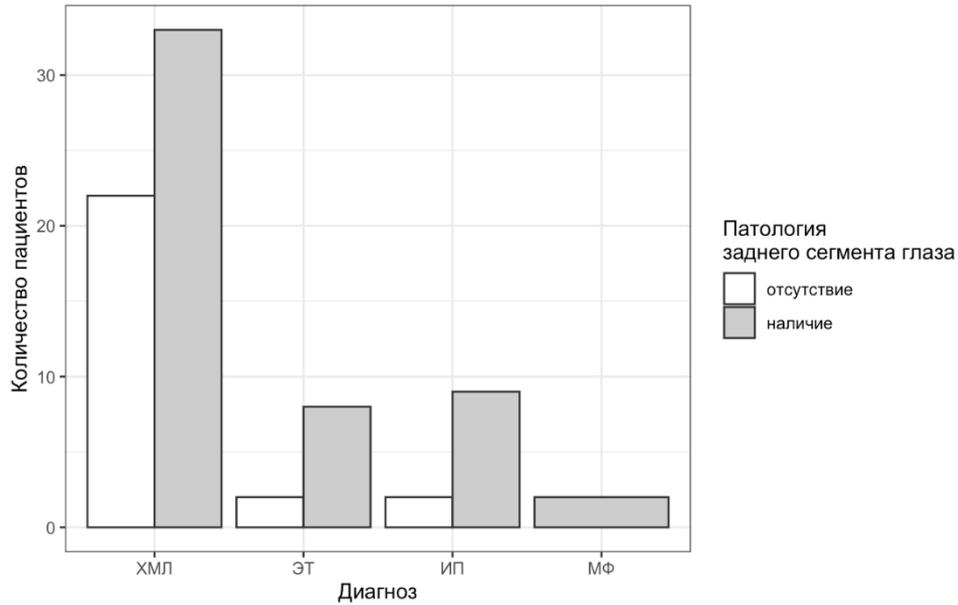


Рисунок 17 – Распределение количества лиц исследуемой группы по наличию или отсутствию патологии заднего отрезка глазного яблока в зависимости от диагноза

Патология заднего отдела глазного яблока у обследованных лиц исследуемой группы представлена в таблице 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

Гемодинамические и реологические нарушения, наблюдаемые при гемобластозах, способствуют микроциркуляторным изменениям в тканях глаз, ускоряя развитие дегенеративных изменений стекловидного тела и витреомакулярного интерфейса [54].

Задняя отслойка стекловидного тела была диагностирована при помощи ОКТ макулярной области у 16 больных (20,5%) при ХМЛ, ИП и ЭТ (рисунок 18), грубая деструкция стекловидного тела – у 1 пациента с ХМЛ (1,3%), по данным офтальмоскопии и УЗИ (рисунок 19). Пациенты предъявляли жалобы на пятна, точки, «мушки», хорошо заметные на светлом фоне, а также на периодические «вспышки» и «молнии» в поле зрения. Достоверных различий по частоте встречаемости данных офтальмологических симптомов между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было. Однако, ЗОСТ у лиц исследуемой группы возникала несколько раньше (62,0 (49,2; 67,2) лет), чем у лиц группы контроля (64,0 (62,0; 68,0) лет), хотя эта разница и не была статистически значима.

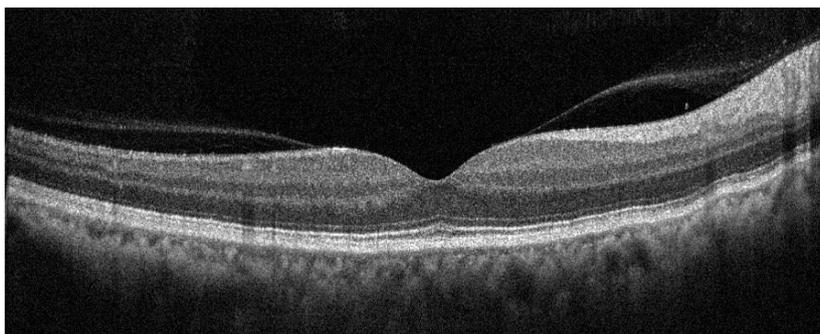


Рисунок 18 – Пациентка Л., 47 лет. Отслойка задней гиалоидной мембраны (оптическая когерентная томография макулярной области). Диагноз ХМЛ, установлен 12 лет назад. В ОАК наблюдается ускорение СОЭ (25 мм/ч), в коагулограмме – снижение ПТИ (70%)

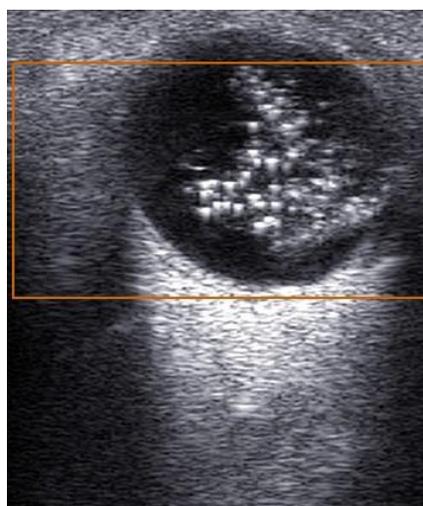


Рисунок 19 – Пациент К., 71 год. Диагноз ХМЛ, установлен 16 лет назад. Деструкция стекловидного тела (ультразвуковое исследование). На момент обследования лабораторные показатели в норме

Несквозной макулярный разрыв был обнаружен, по данным офтальмоскопии и ОКТ макулярной области, у 2 лиц исследуемой группы (2,7%) с Rh-негативными ХМПЗ, одного из которых прооперировали по этому поводу. Другая пациентка консультирована витреоретинальным хирургом. Ввиду отсутствия жалоб и наличия высокой остроты зрения левого глаза на момент обследования оперативное вмешательство показано не было (рисунки 20, 21). По мнению ряда исследователей, макулярные разрывы представляют собой нейродегенеративный процесс,

развивающийся в результате сосудистых нарушений, приводящих к атрофии слоев сетчатки и формированию разрыва [56].

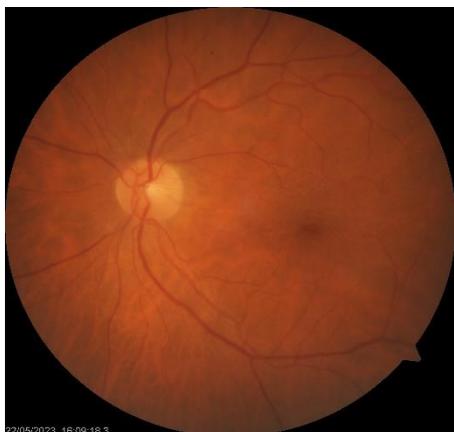


Рисунок 20 – Пациентка А., 67 лет. Диагноз ИП, установлен 10 лет назад. В макулярной области левого глаза визуализируется овальный дефект – псевдоразрыв (фоторегистрация глазного дна)

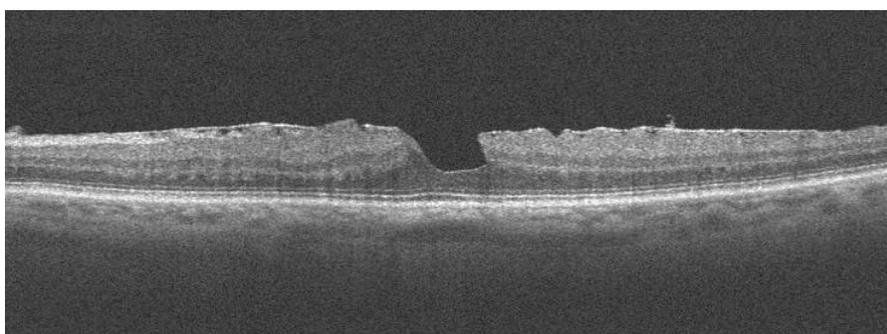


Рисунок 21 – Пациентка А., 67 лет. Идиопатическая эпилетинальная мембрана. Псевдоразрыв макулы левого глаза (оптическая когерентная томография макулярной области). В ОАК повышение гемоглобина (158 г/л), лейкоцитов (12×10^9 /л), тромбоцитов (435×10^9 /л), в коагулограмме повышение фибриногена (4,8 г/л), снижение ПТИ (70%)

Ангиопатия сетчатки была диагностирована при офтальмоскопии у 26 пациентов (33,3%) из числа обследованных с ХМЛ, ИП и ЭТ и проявлялась полнокровием, неравномерным расширением и патологической извитостью ретинальных вен (рисунок 22). Данное проявление, как и патология сосудистого

калибра конъюнктивы, считается следствием повышения вязкости крови [60], что подтверждалось лабораторно и у наших пациентов. Так, установлено, что у больных исследуемой группы с изменением калибра ретинальных сосудов уровни лейкоцитов $[9,6 (6,2; 12) \times 10^9/\text{л}]$, тромбоцитов $[457 (277; 741) \times 10^9/\text{л}]$ и фибриногена $[4,9 (3,3; 5,5) \text{ г/л}]$ были выше по сравнению с лицами группы контроля $[6,2 (5,3; 7,0) \times 10^9/\text{л}]$, $[276 (233; 321) \times 10^9/\text{л}]$ и $[3,9 (2,6; 3,2) \text{ г/л}]$, соответственно, $p < 0,001$. Достоверных изменений по частоте встречаемости данного клинического симптома между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было.

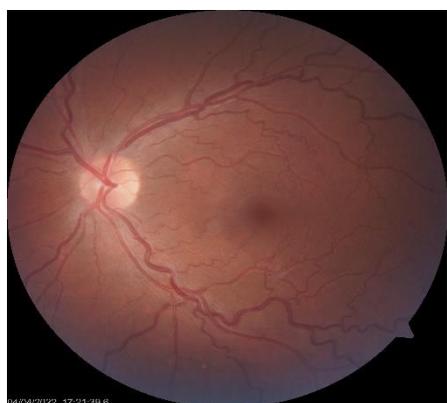


Рисунок 22 – Пациент Р., 39 лет. Диагноз ХМЛ, установлен 15 лет назад. Ангиопатия сетчатки (фоторегистрация глазного дна). В ОАК снижение гемоглобина (103 г/л), лейкоцитоз ($66 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($800 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (35 мм/ч), в коагулограмме повышение фибриногена (5 г/л)

Возрастная макулярная дегенерация была установлена, по данным офтальмоскопии, ОКТ и ОКТ с функцией ангиографии макулярной области, у 14 обследованных (17,9%), причем большую часть ее (8 человек) составили больные с хориоидальной неоваскуляризацией (рисунок 23), которая могла быть следствием хронического системного воспаления и гипоксии тканей глаз, что характерно и для гемобластозов [32, 129, 150, 177]. Пациенты предъявляли жалобы на плохое зрение. Те, у которых были выявлены признаки влажной формы, – на появление пятен в поле зрения, искажения форм предметов. Все больные с данным нарушением были консультированы витреоретинальным хирургом, шести пациентам назначено

интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. Ввиду ухудшения общего самочувствия по основному заболеванию двум больным на момент исследования было рекомендовано воздержаться от проведения антиангиогенной терапии. Было выявлено, что у больных исследуемой группы с возрастной макулярной дегенерацией уровни лейкоцитов $[10,0 (7,6; 14,3) \times 10^9/\text{л}]$, тромбоцитов $[613,0 (480,2; 985,0) \times 10^9/\text{л}]$, фибриногена $[4,5 (4,2; 5,6) \text{ г/л}]$ были выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля $[6,2 (5,3; 7,0) \times 10^9/\text{л}]$, $[276,0 (233,0; 321,0) \times 10^9/\text{л}]$, $[2,9 (2,6; 3,2) \text{ г/л}]$, соответственно. Также установлено, что у пациентов исследуемой группы с ВМД уровень СОЭ $[19,0 (9,8; 25,8) \text{ мм/ч}]$ был выше ($p < 0,05$), а уровень ПТИ $[68,3 (64,0; 88,5) \text{ \%}]$ ниже ($p < 0,05$), чем у лиц группы контроля $[10,0 (7,5; 12,0) \text{ мм/ч}]$, $[96,9 (88,3; 102,0) \text{ \%}]$, соответственно. Достоверных различий по частоте встречаемости влажной формы макулярной дегенерации между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было. Сухая форма макулярной дегенерации у больных с ХМЛ не выявлена.

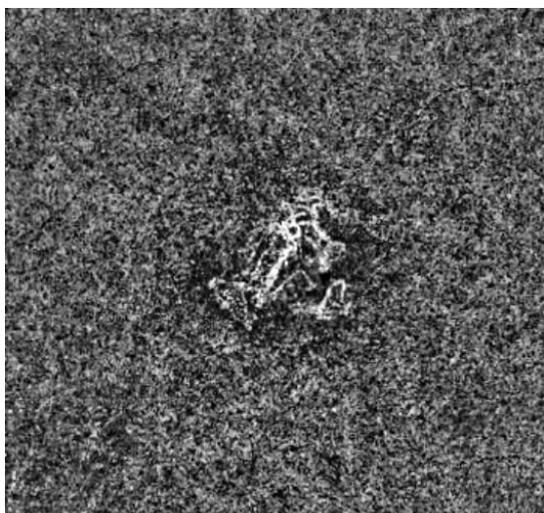


Рисунок 23 – Пациентка М., 69 лет. Диагноз ХМЛ, установлен 18 лет назад. Хориоидальная неоваскулярная мембрана правого глаза (оптическая когерентная томография с функцией ангиографии макулярной области). В ОАК – снижение гемоглобина (103 г/л), тромбоцитоз ($460 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (26 мм/ч), в коагулограмме – повышение фибриногена (6,2 г/л), снижение ПТИ (64,4%)

Глаукома, офтальмогипертензия была обнаружена у 7 лиц исследуемой группы (9%), причем у одной пациентки глаукома была диагностирована впервые (рисунок 24). В литературе описывают повышение ВГД у пациентов с гемобластозами вследствие инфильтрации лейкоэмическими клетками корня, сфинктера радужки, а также передней камеры глаза [8, 61], но во всех подтвержденных случаях глаукомы и офтальмогипертензии у пациентов в нашем исследовании радужка была интактна, по данным гониоскопии, угол передней камеры был полностью открыт, патологических изменений в нем обнаружено не было. Достоверных различий по частоте встречаемости глаукомы и офтальмогипертензии между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было.

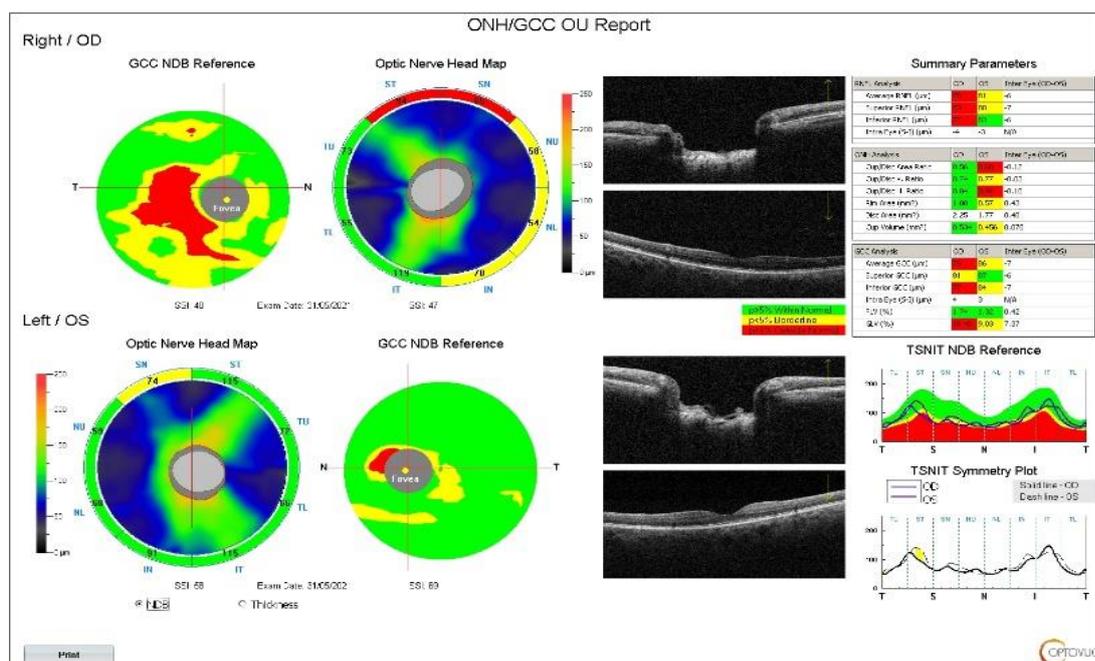


Рисунок 24 – Оптическая когерентная томография ДЗН. Пациентка Г., 66 лет. Диагноз ХМЛ, установлен 6 лет назад. ВГД 26/22 мм рт. ст. Парафовеально отмечается истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки во всех секторах, больше в правом глазу. Объем экскавации ДЗН и площадь нейроретинального пояска патологически изменены больше в левом глазу. Снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон в обоих глазах. Пациентке назначена гипотензивная и нейропротективная терапия

Частичная атрофия зрительного нерва, по данным офтальмоскопии, периметрии и ОКТ ДЗН, была обнаружена у 2 лиц исследуемой группы (2,6%) с ИП (рисунок 25). Больные предъявляли жалобы на плохое зрение. В анамнезе у обоих было острое нарушение мозгового кровообращения в позднем резидуальном периоде. При офтальмоскопии – диски зрительных нервов бледноватые, монотонные, границы четкие.

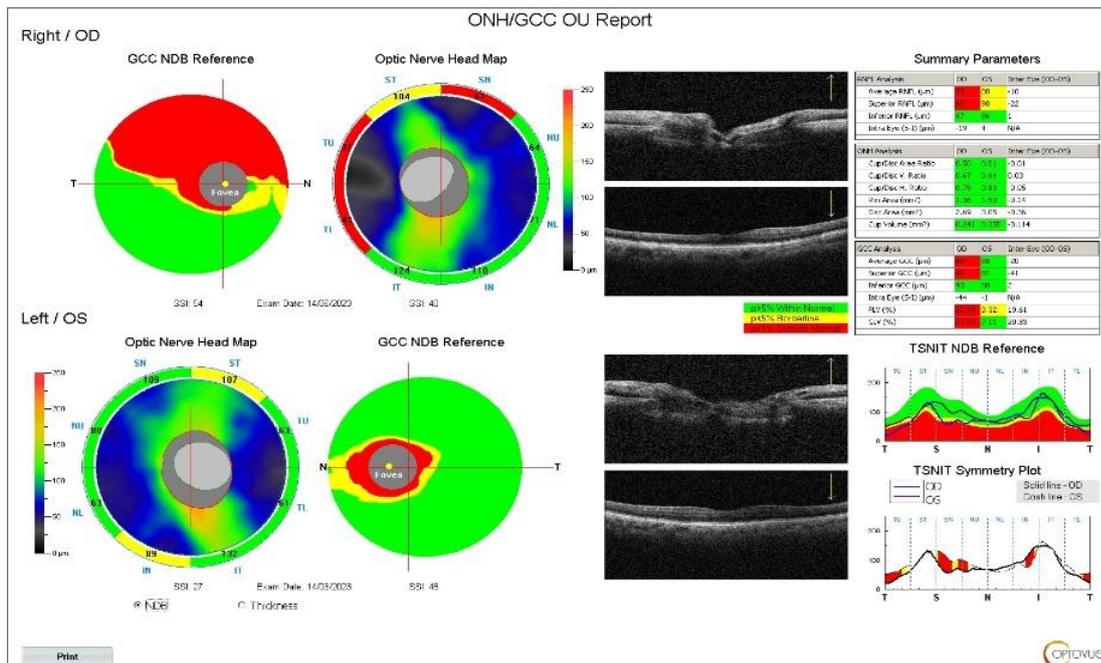


Рисунок 25 – Оптическая когерентная томография ДЗН. Пациент Т., 82 года. Диагноз ИП, установлен 2 года назад. Истончение слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки и толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки без истончения нейроретинального пояска обоих глаз (больше справа). В ОАК – увеличение гемоглобина (168 г/л), лейкоцитов ($26,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($435 \times 10^9/\text{л}$), в коагулограмме – увеличение фибриногена (4,7 г/л), снижение ПТИ (50%)

По результатам комплексной диагностики, установлено, что изменения в заднем сегменте глазного яблока составили большую часть всех офтальмологических нарушений у больных с ХМПЗ и так же, как и в переднем

отделе, носили вторичный характер (могли протекать на фоне патологии реологии крови или вследствие проводимой специфической терапии). При каждом заболевании, входящем в группу ХМПЗ, количество пациентов с изменениями заднего сегмента преобладало над количеством больных без подобных нарушений. Большую часть нарушений в данном 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.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В настоящее время для визуализации сосудов сетчатки, хориоидеи, ДЗН и оценки кровоснабжения применяют оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии. Исследование является быстрым, безопасным, не требует введения контрастных веществ, в связи с этим не имеет противопоказаний и может применяться у всех без ограничений и так часто, сколько требуется для диагностики пациенту. Регистрация кровотока данным методом происходит за счет фиксации изменений в ОКТ-сигнале, вызванных движением клеток крови на последовательных поперечных срезах.

В литературе встречается утверждение о том, что у больных с аномальным содержанием клеточных компонентов крови (в том числе с тромбоцитозом и различными коагулопатиями) может быть нарушено ретинохориоидальное кровообращение [69], так как реологические нарушения способствуют замедлению кровотока и обуславливают гипоксию тканей глаз.

4.1.1 Оценка плотности сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений сетчатки, фовеолярной аваскулярной зоны, кровотока в хориокапиллярах

По результатам ОКТА макулярной области, у пациентов с ХМПЗ выявлено снижение плотности сосудов во всех ее секторах, кроме фовеа, в обоих сосудистых сплетениях, в том числе достоверное снижение данного показателя во всех секторах парафовеолярной области в поверхностном сосудистом сплетении и практически во всех секторах в глубоком. В таблицах 3, 4 и на рисунках 26, 29 представлен

сравнительный анализ показателей сосудистой плотности в основной и контрольной группах в обоих сосудистых сплетениях. Также обнаружено достоверное увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны в исследуемой группе по сравнению с группой контроля ($0,29 \pm 0,01 \text{ мм}^2$; $0,25 \pm 0,01 \text{ мм}^2$; $p < 0,05$; рисунок 30). На рисунках 27, 28 показаны снимки с картированием сосудистой плотности поверхностного сосудистого сплетения макулярной области у пациента с ХМПЗ и обследуемого без гемобластозов.

Таблица 3 – Результаты сравнительного анализа исследования показателей сосудистой плотности поверхностного сосудистого сплетения макулярной области у лиц исследуемой группы и группы контроля ($M \pm m$)

Секторы макулярной области	VD у пациентов с ХМПЗ (50 глаз), %	VD у группы контроля (40 глаз), %
Whole Image	$48,1 \pm 0,7$	$50,2 \pm 0,3$
Superior-Hemi	$47,9 \pm 0,8$	$50,2 \pm 0,3$
Inferior-Hemi	$48,1 \pm 0,7$	$50,2 \pm 0,4$
Fovea	$20,8 \pm 1,1$	$20,7 \pm 1,2$
ParaFovea	$49,1 \pm 0,9^*$	$52,6 \pm 0,4$
ParaFovea Superior-Hemi	$49 \pm 0,9^*$	$52,6 \pm 0,4$
ParaFovea Inferior-Hemi	$49,6 \pm 0,8^*$	$52,6 \pm 0,5$
ParaFovea Tempo	$49,2 \pm 0,8^*$	$52,4 \pm 0,4$
ParaFovea Superior	$49,7 \pm 1,1^*$	$53,4 \pm 0,5$
ParaFovea Nasal	$47,7 \pm 1,1^*$	$51,5 \pm 0,5$
ParaFovea Inferior	$49,6 \pm 1,0^*$	$53,1 \pm 0,5$
PeriFovea	$48,8 \pm 0,7$	$50,8 \pm 0,3$
PeriFovea Superior-Hemi	$48,7 \pm 0,7$	$50,8 \pm 0,3$
PeriFovea Inferior-Hemi	$48,9 \pm 0,7$	$50,8 \pm 0,4$
PeriFovea Tempo	$43,9 \pm 0,8$	$46,1 \pm 0,4$

PeriFovea Superior	49,2±0,7	51,2±0,4
PeriFovea Nasal	49,2±0,7	51,2±0,4
PeriFovea Inferior	48,9±0,8	50,9 ±0,4

Примечание. * – различия с показателем группы контроля достоверны на уровне $p < 0,05$

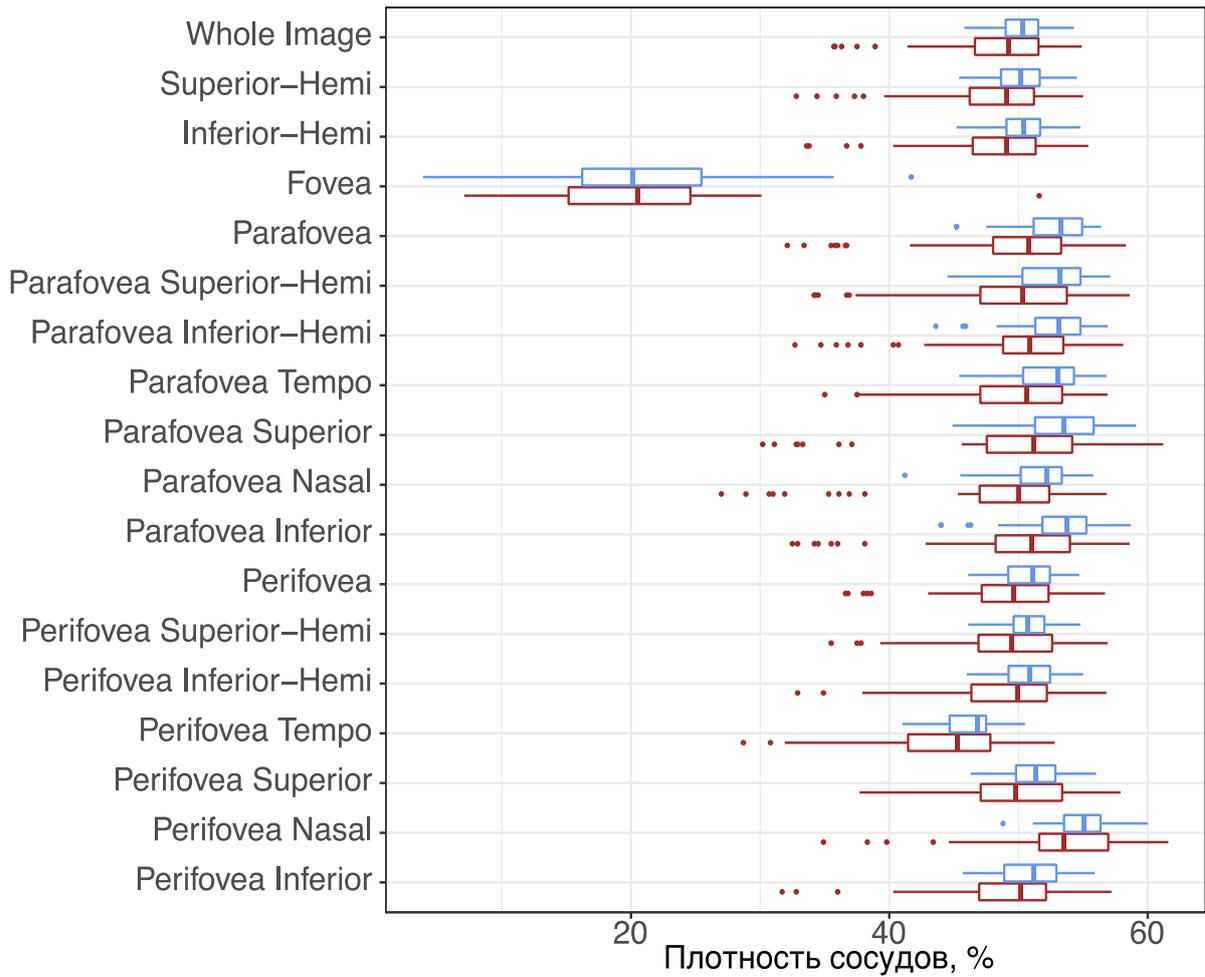


Рисунок 26 – Плотность сосудов поверхностного сосудистого сплетения макулярной области у лиц исследуемой группы и группы контроля (%)

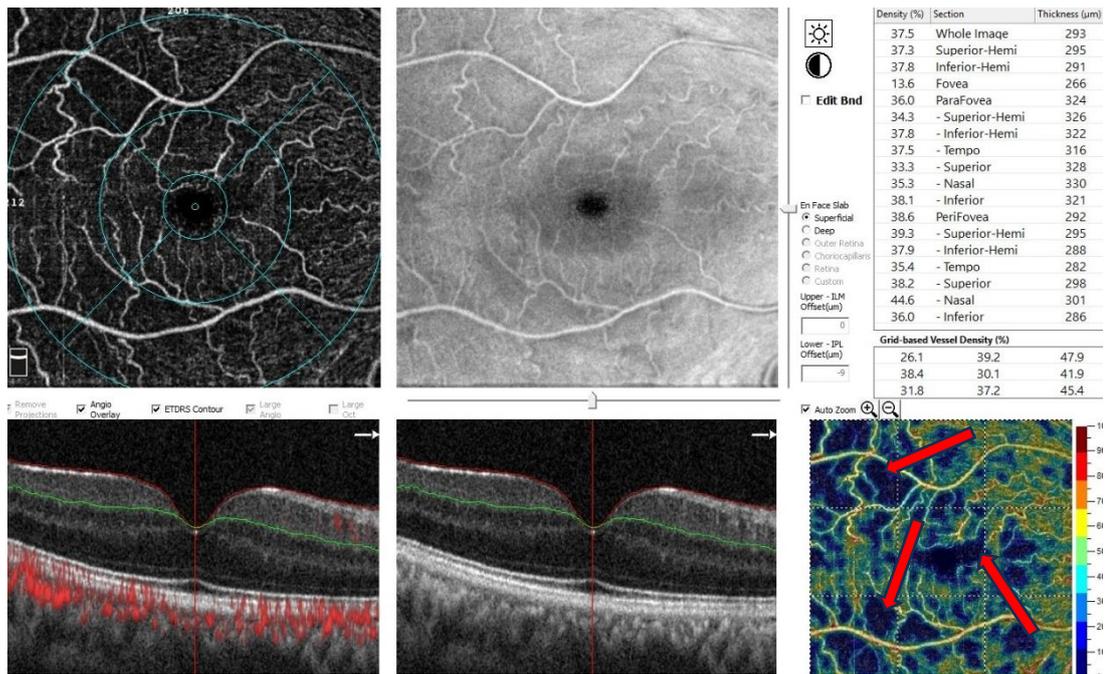


Рисунок 27 – Картирование VD поверхностного сосудистого сплетения макулярной области пациента Р., 39 лет с ХМПЗ (оптическая когерентная томография с функцией ангиографии). VD по всей зоне макулярной области (Whole Image) – 37,5%. Нарушение микроангиоархитектоники в виде многочисленных зон неперфузии (красные стрелки). Область FAZ расширена и деформирована

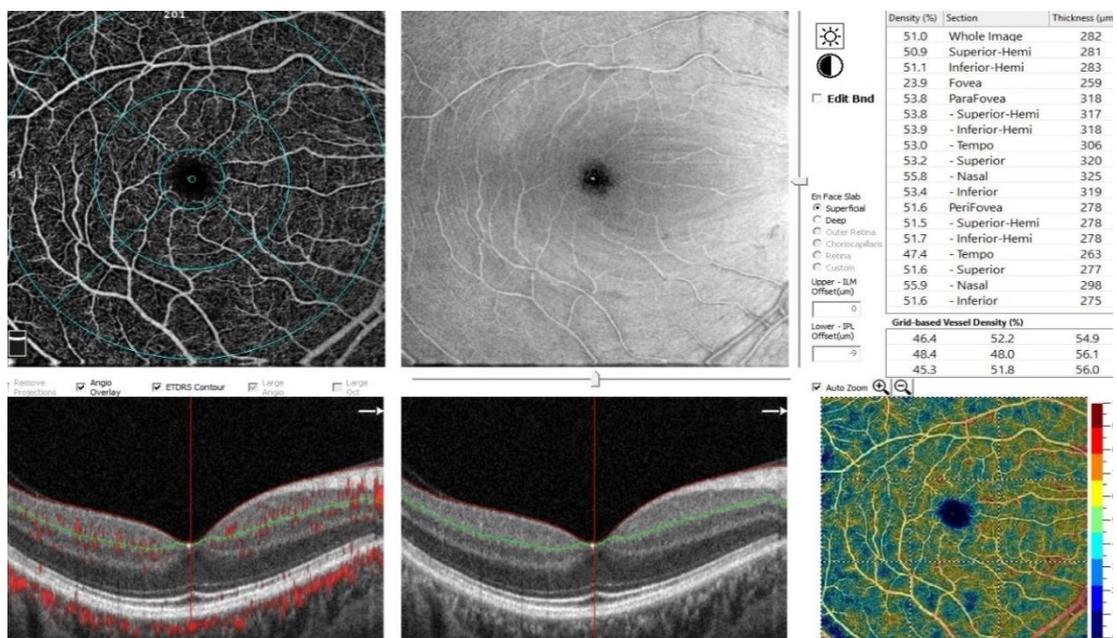


Рисунок 28 – Картирование VD поверхностного сосудистого сплетения макулярной области пациента М., 40 лет без заболеваний крови (оптическая когерентная томография с функцией ангиографии). VD по всей зоне макулярной области (Whole Image) – 51%. Микроангиоархитектоника без особенностей

Таблица 4 – Результаты сравнительного анализа показателей сосудистой плотности глубокого сосудистого сплетения макулярной области у пациентов с ХМПЗ и группы контроля ($M \pm m$)

Секторы макулярной области	VD у пациентов с ХМПЗ (50 глаз), %	VD у группы контроля (40 глаз), %
Whole Image	47,3±1,1*	51,1 ±0,8
Superior-Hemi	47,6±1,2*	51,5 ±0,8
Inferior-Hemi	46,7±1,1*	50,8 ±0,8
Fovea	35,4±1,1	38,1±1,2
ParaFovea	51,4±1,0*	55,6 ±0,6
ParaFovea Superior-Hemi	51,4±1,0*	55,7 ±0,6
ParaFovea Inferior-Hemi	51,6±0,9*	55,4 ±0,6
ParaFovea Tempo	53,1±0,9*	57,1 ±0,5
ParaFovea Superior	50,4±1,0*	54,7 ±0,7
ParaFovea Nasal	52,1±1,0*	56,3 ±0,5
ParaFovea Inferior	49,9±1,1*	54,1 ±0,7
PeriFovea	48±1,3*	52,6 ±0,8
PeriFovea Superior-Hemi	48±1,3*	53,3 ±0,8
PeriFovea Inferior-Hemi	47,1±1,3*	52 ±0,8
PeriFovea Tempo	51±1,1	54,8 ±0,7
PeriFovea Superior	48,1±1,4*	53,1 ±0,9
PeriFovea Nasal	47±1,2*	51,4±0,9
PeriFovea Inferior	45,9±1,5*	51,4 ±0,9

Примечание. * – различия с показателем группы контроля достоверны на уровне $p < 0,05$

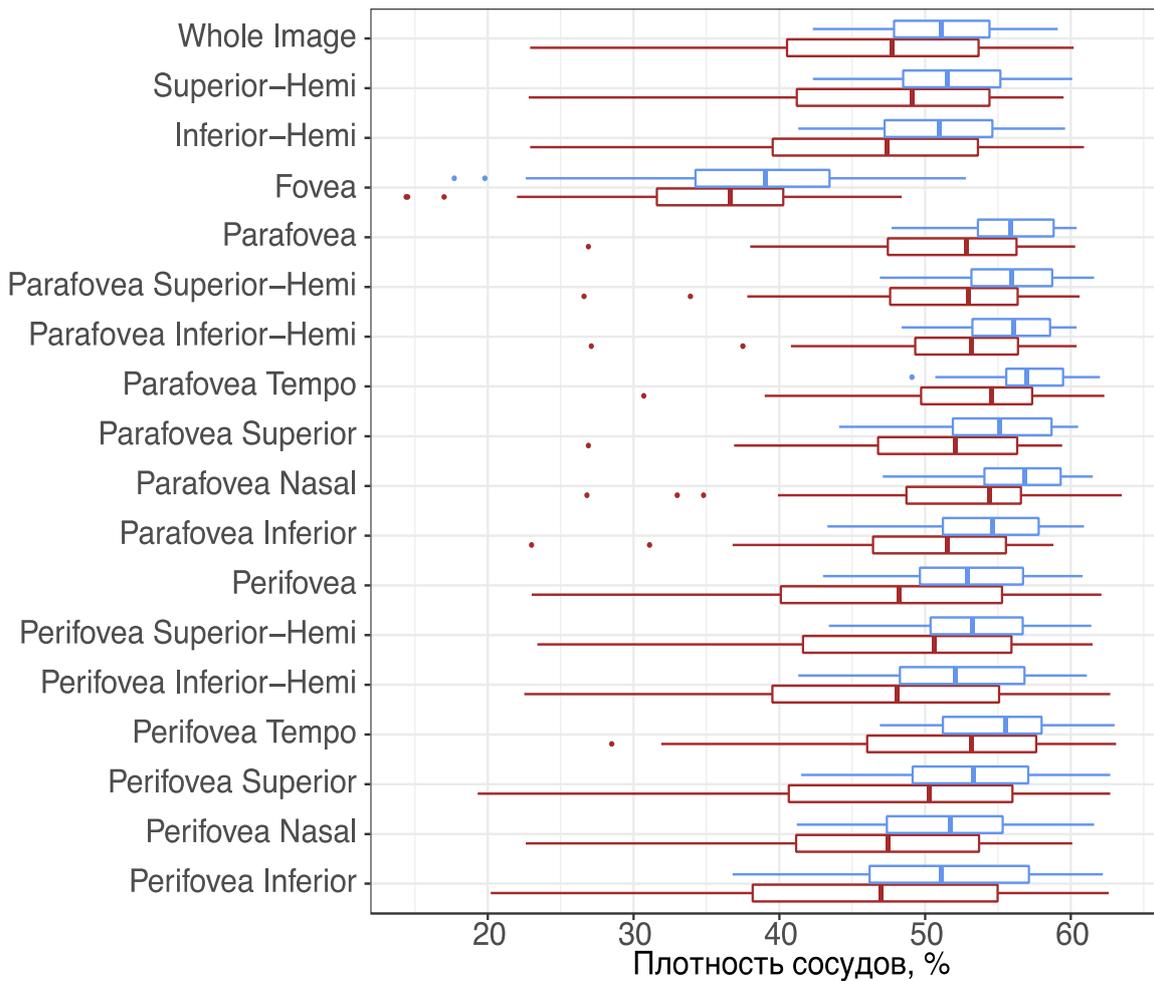


Рисунок 29 – Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения макулярной области у лиц исследуемой группы и группы контроля (%)

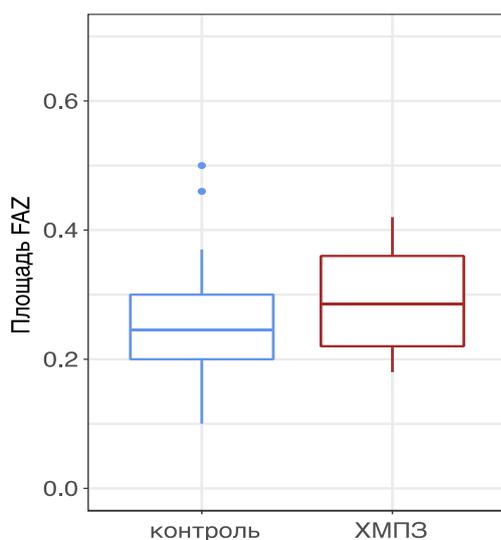


Рисунок 30 – Площадь фовеолярной аваскулярной зоны у лиц исследуемой группы и группы контроля

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; $p < 0,05$; рисунок 31).

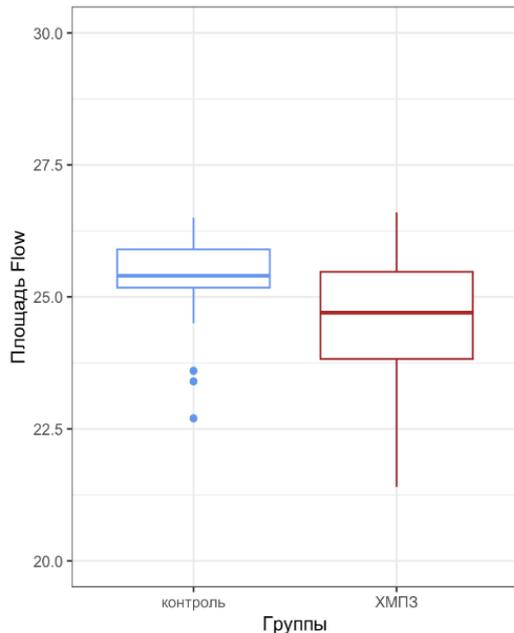


Рисунок 31 – Площадь, занимаемая хориокапиллярами, у лиц исследуемой группы и группы контроля

Обнаруженные у больных с ХМПЗ по сравнению с лицами без гемобластозов, по данным ОКТА, уменьшение плотности сосудистого рисунка сетчатки, увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны, уменьшение площади, занимаемой хориокапиллярами, являются признаками ухудшения ретинохориоидального кровоснабжения у больных с данной группой заболеваний кроветворной ткани.

4.1.2 Оценка сосудистой плотности перипапиллярной сетчатки

Данные о плотности радиальных перипапиллярных сосудов (RPCD) у пациентов с ХМПЗ представлены в таблице 5 и рисунке 32.

Таблица 5 – Сравнительный анализ показателей плотности радиальных перипапиллярных сосудов с учетом капилляров и всех сосудов у пациентов с ХМПЗ и группы контроля ($M \pm m$)

Сектор	RPCD small vessels		RPCD all	
	ХМПЗ	Контроль	ХМПЗ	Контроль
Whole Image	48,5±0,5	49,5±0,4	54±0,7	56,1±0,5
Inside disk	50±0,7	51,2±0,9	58,1±0,9	59,8±0,8
Peripapillary	50,9±0,5	52±0,5	56,1±0,8	58,5±0,5
Superior-Hemi	50,6±0,5	52,2±0,5	56,1±0,8*	58,8±0,5
Inferior-Hemi	50,8±0,6	51,8±0,5	56,6±0,7	58,1±0,5

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

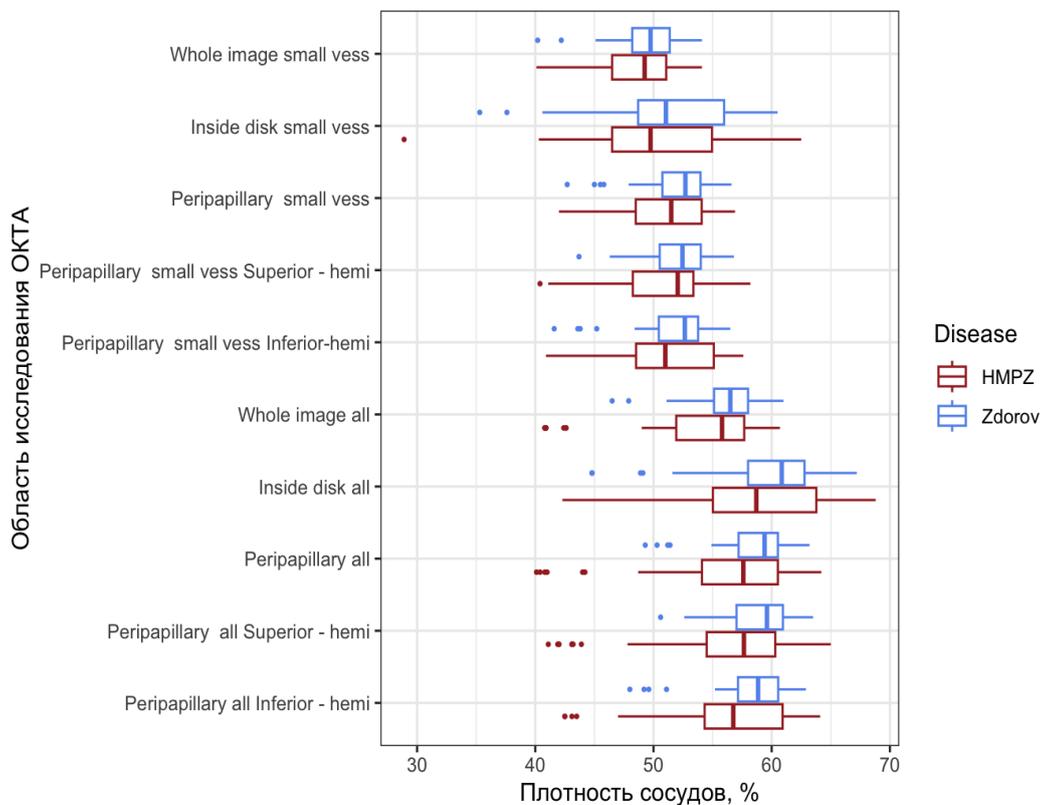


Рисунок 32 – Плотность радиальных перипапиллярных сосудов у лиц исследуемой группы и группы контроля

По результатам ОКТА, плотность радиальных перипапиллярных сосудов у пациентов с ХМПЗ была снижена во всех исследуемых секторах, в том числе выявлено достоверное снижение данного показателя во всех сосудах верхней полусферы перипапиллярной сетчатки.

По результатам корреляционного анализа показателей плотности сосудов макулярной, перипапиллярной областей, площади фовеолярной аваскулярной зоны и площади, занимаемой хориокапиллярами с параметрами общего анализа крови и коагулограммы, связи обнаружено не было.

4.2 Ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов

У пациентов с ХМПЗ возникает риск развития цереброваскулярной патологии вследствие нарушений гемореологии и гемостаза [52]. Различные заболевания ЦНС, связанные с изменениями в кровеносной системе, в первую очередь затрагивают сосудистую систему, в том числе сосудистую систему сетчатки. Исходя из этого, больным с расширенными и полнокровными ретинальными венами, по данным офтальмоскопии, а также с субъективными жалобами неврологического характера дополнительно была проведена ультразвуковая диагностика глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов. Исследование проводили для исключения косвенных признаков внутричерепной гипертензии, которая могла быть обусловлена наличием патологии со стороны ЦНС.

4.2.1 Результаты ультразвукового исследования диаметра оболочек зрительного нерва

В настоящее время УЗИ зрительного нерва позволяет быстро, безопасно и неинвазивно визуализировать его отделы, оценивать оболочки и взаимоотношения

с окружающими тканями орбиты, а также является высокоточным методом диагностики колебаний внутричерепного давления [175]. Зрительный нерв является частью ЦНС, его оболочки служат продолжением оболочек головного мозга, следовательно, субарахноидальное пространство, расположенное между зрительным нервом и его оболочкой, сообщается с субарахноидальным пространством ЦНС. Считается, что зрительный нерв на участке выхода из глазного яблока до вхождения в одноименный канал наиболее податлив для изменений внутричерепного давления, и на ранних этапах ВЧГ патология будет затрагивать именно интраорбитальный отдел зрительного нерва [64]. Длину отрезка между твердыми оболочками зрительного нерва принято называть диаметром оболочек зрительного нерва. Во многих клинических исследованиях показано, что увеличение ДОЗН достоверно коррелирует с ВЧГ [14, 17, 25, 31, 65]. Однако необходимо отметить, что, по данным разных авторов, средние значения ДОЗН у пациентов с нормальным внутричерепным давлением разнятся. На величину данного параметра существенное влияние оказывает как расстояние, на котором проводится замер [174], так и частота ультразвукового датчика, с помощью которого выполняют исследование [43]. В работе д.м.н. Елисейевой Н.М. отмечено, что значение ДОЗН в норме составляет меньше 6,0 мм при измерении этого показателя на расстоянии 8 мм от глазного яблока [14]. По данным Нероева В.В. с соавт., при измерении на расстоянии 3 мм от глазного яблока ДОЗН у обследованных без патологии не превышает 5,0 мм [55]. Наиболее часто увеличение ДОЗН встречается при синдроме идиопатической внутричерепной гипертензии (*pseudotumor cerebri*), который представляет собой состояние ВЧГ без признаков внутричерепных образований. Возникновение синдрома связывают в том числе и с заболеваниями крови. Другими причинами расширения ДОЗН могут являться оптический неврит (папиллит либо ретробульбарный неврит), ишемическая оптическая нейропатия, компрессионная оптическая нейропатия, травма, а также увеальный эффузионный синдром [55, 64].

По результатам УЗИ, у 28 (87,5%) обследованных с ХМПЗ было выявлено одно- или двустороннее увеличение ДОЗН и, соответственно, расширение периневрального пространства (рисунок 33). Примечательно, что при офтальмоскопии практически у всех больных была выявлена патология сосудистого калибра в виде расширения, извитости ретинальных вен без признаков застойного ДЗН (рисунок 34) и у 2 – признаки частичной атрофии зрительного нерва. Резкого снижения зрения, болей при движениях глазных яблок больные с расширением ДОЗН не отмечали. Нарушений цветоощущения, афферентного зрачкового дефекта при обследовании не выявлено. Односторонние центральные и парацентральные скотомы были обнаружены у 5 пациентов с дегенерацией в макулярной области, но расширение периневрального пространства у них было выявлено с обеих сторон. Следовательно, результаты комплексного обследования указывают на то, что, вероятнее всего, причиной увеличения ДОЗН в исследуемой группе не являлся оптический неврит. Черепно-мозговых травм у больных в анамнезе не было. Данных за увеальный эффузионный синдром в исследуемой группе не обнаружено.

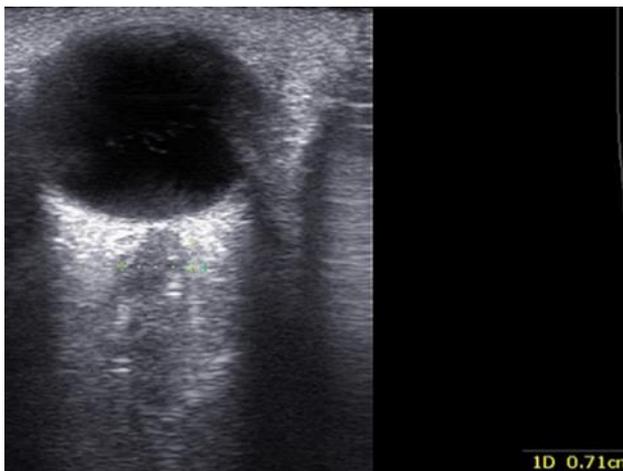


Рисунок 33 – Ультразвуковая картина измерения ДОЗН левого глаза у пациентки Р., 24 лет. Диагноз ХМЛ установлен 18 лет назад. Расширение периневрального пространства и увеличение ДОЗН левого глаза

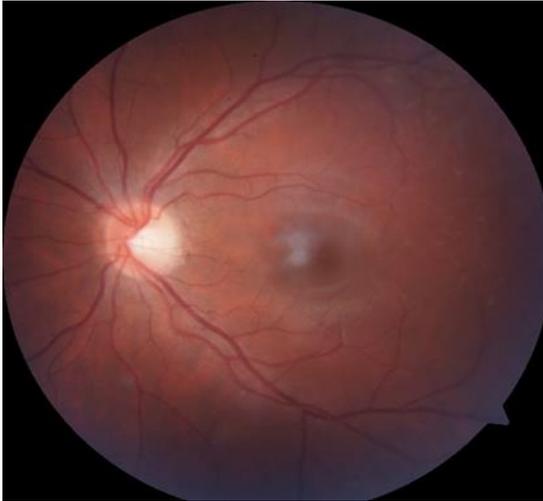


Рисунок 34 – Глазное дно левого глаза пациентки Р., 24 лет, с ХМЛ (фоторегистрация). ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Артерии среднего калибра, вены полнокровные. Макулярная область и периферия сетчатки без особенностей

Достоверных различий по частоте встречаемости данного клинического проявления между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было.

По данным статистических методов исследования, у пациентов с ХМПЗ на фоне повышенного количества лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена и сниженного гемоглобина в крови ДОЗН был достоверно выше, чем в группе контроля (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ показателей ДОЗН и гематологических данных у лиц исследуемой группы и группы контроля ($M \pm m$)

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, $10^9/\text{л}$	$13,5 \pm 2,3$ *	$6,9 \pm 0,3$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$500,2 \pm 55,6$ **	$259,1 \pm 13,8$
Фибриноген, г/л	$4,6 \pm 0,2$ **	$3,1 \pm 0,1$

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

** – различия с показателями группы контроля достоверны на уровне $p \leq 0,001$

По результатам корреляционного анализа, в группе контроля значимой связи между ДОЗН и исследуемыми гематологическими показателями обнаружено не было. У больных с ХМПЗ выявлена положительная связь умеренной силы между ДОЗН и уровнем фибриногена, $r = 0,45$; $p = 0,009$ (рисунок 35).

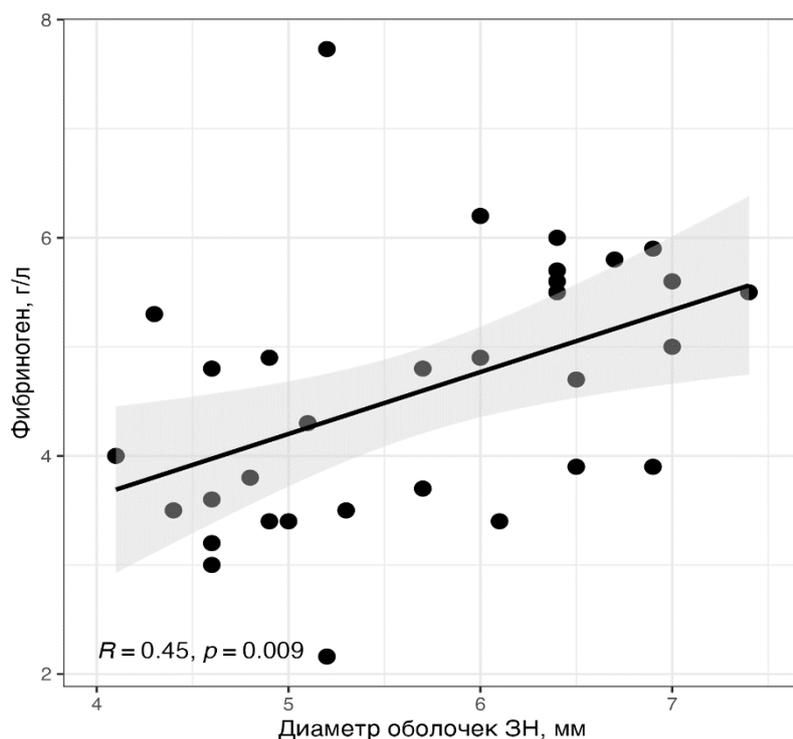


Рисунок 35 – Корреляционная связь между ДОЗН и фибриногеном у пациентов с ХМПЗ

Всем пациентам с данной находкой дополнительно была проведена МРТ головного мозга, где были выявлены признаки ВЧГ и ни в одном случае не было

обнаружено очаговой патологии, что исключает возможность механического сдавления структур зрительного пути и развития компрессионной оптической нейропатии. Инвазивные методы измерения внутричерепного давления обследованным не проводили. Больным была рекомендована консультация невролога.

Проведенное исследование показало, что у больных с ХМПЗ может развиваться увеличение ДОЗН. Установлено, что данное патологическое состояние коррелирует с гипервязкостью крови на фоне увеличения фибриногена. Несмотря на то, что у больных на момент обследования не было обнаружено очагового поражения ЦНС, по данным МРТ головного мозга, существуют риски необратимого ухудшения зрительных функций и даже слепоты вследствие атрофии волокон зрительного нерва из-за длительного повышения внутричерепного давления, возможно, являющегося причиной расширения периневрального пространства у таких пациентов.

4.2.2 Результаты ультразвукового исследования экстраокулярных мышц и гемодинамики глазной артерии

При помощи УЗИ у 11 пациентов (34,4%) исследуемой группы было обнаружено утолщение глазодвигательных мышц (рисунок 36). Всем больным с данной находкой было рекомендовано лабораторное исследование гормонов щитовидной железы и консультация врача-эндокринолога. Впоследствии двум больным был выставлен диагноз многоузловой токсический зоб. Достоверных различий по частоте встречаемости подобного проявления между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было.

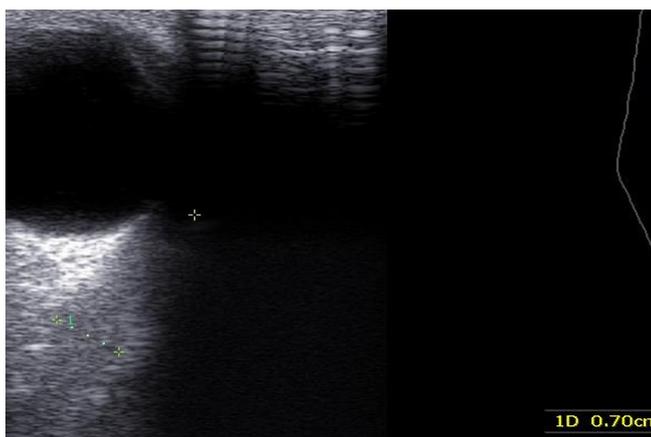


Рисунок 36 – Пациентка И., 58 лет. Диагноз ХМЛ, установлен 10 лет назад. Утолщение медиальной прямой мышцы правого глаза до 7 мм (в норме до 5 мм)

Снижение кровотока в глазной артерии ниже установленных значений, по данным нормативной базы прибора, было диагностировано у 6 больных исследуемой группы (18,8%), по результатам ультразвуковой доплерографии сосудов (рисунок 37). Возможно, данная находка связана с нарушением реологии крови у таких пациентов. Достоверных различий по частоте встречаемости данного офтальмологического симптома между группами пациентов с ХМЛ и Rh-негативными ХМПЗ обнаружено не было.

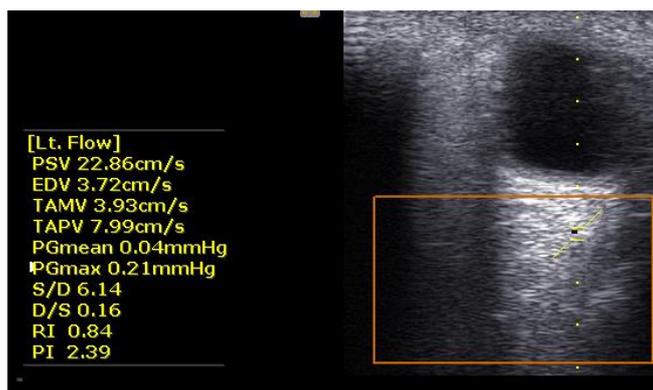


Рисунок 37 – Пациент Д., 71 год. Диагноз ИП, установлен 11 лет назад. Снижение пиковой систолической скорости кровотока в глазной артерии до 22,86 см/с (в норме выше 30 см/с). В ОАК – снижение гемоглобина (114 г/л), лейкоцитоз ($41,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($1060 \times 10^9/\text{л}$)

4.3 Субъективные проявления поражения глаз, нарушений зрительных функций и общего самочувствия

Примечательно, что подавляющее большинство лиц исследуемой группы – 61 человек (78,2%) ранее не проходили комплексное офтальмологическое обследование. Основными жалобами во время приема были плохое зрение – у 45 пациентов (57,7%), дискомфорт, периодическое ощущение инородного тела в глазах – у 19 (24,4%), периодически затуманенное зрение – у 22 (28,2%), мелькание «мушек» перед глазами – у 23 (29,5%), слезотечение – у 15 (19,2%), ощущение сухости в глазах – у 13 (16,7%), искажение форм предметов – у 9 (11,5%), головная боль, головокружение – у 37 (47,4%), слабость, повышенная утомляемость – у 48 (61,5%).

Оценка качества жизни при помощи специализированного офтальмологического опросника NEI-VFQ-25

По результатам опросника NEI-VFQ-25, пациенты с ХМПЗ изначально оценивают свое общее состояние здоровья хуже по сравнению с группой контроля. Большинство больных – 34 (65,4%) – оценили свое общее здоровье как удовлетворительное, и лишь 18 (34,7%) – как хорошее. Свое зрение посчитали хорошим 18 человек (34,7%), удовлетворительным – 25 (48%), плохим – 9 (17,3%). Примечательно, что подавляющая часть опрошенных – 40 пациентов с ХМПЗ (76,9%) испытывали чувство беспокойства по поводу своего зрения, причем 14 из них (26,9%) – постоянно. По результатам оценки средних значений ответов по шкалам опросника (рисунок 38), в группе пациентов с ХМПЗ показатели были ниже по сравнению с группой 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 выше 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±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; $p<0,05$).

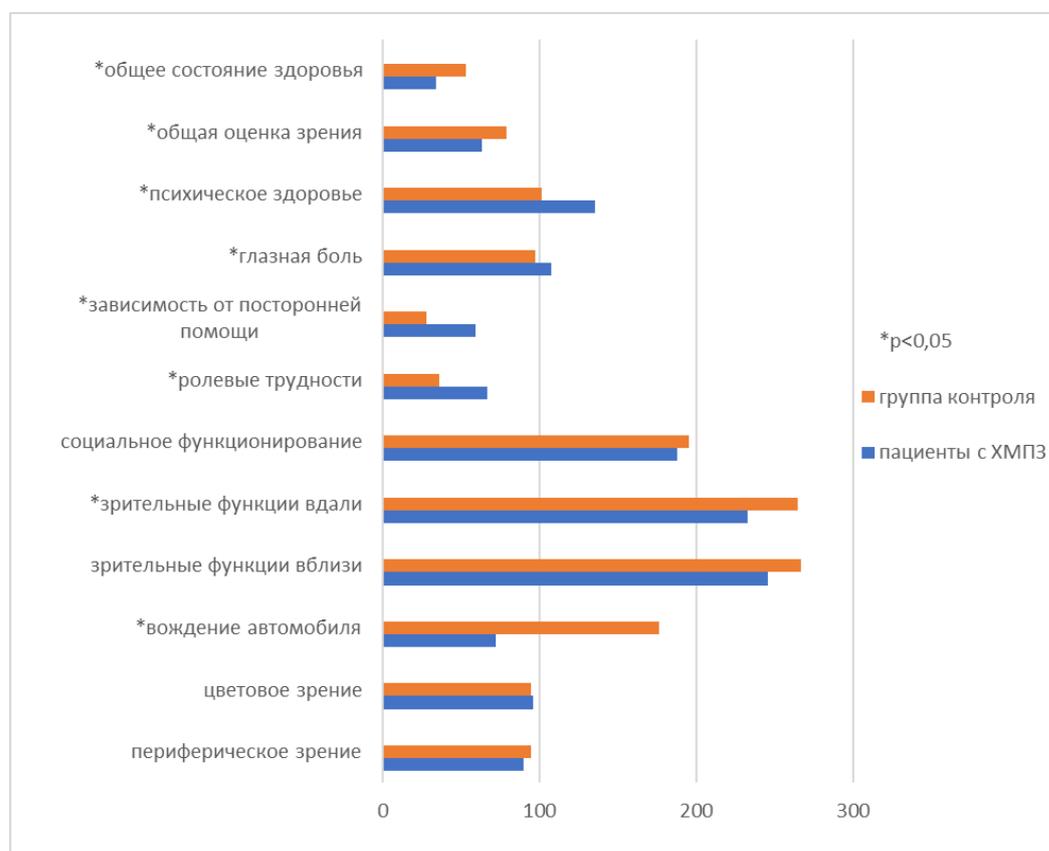


Рисунок 38 – Результаты оценки КЖ при помощи опросника NEI-VFQ-25 у пациентов с ХМПЗ

Несмотря на то, что в группе контроля были лица с офтальмопатологией, в частности с различными аметропиями, глаукомой, возрастной макулярной дегенерацией, по шкале «общая оценка зрения» у пациентов с ХМПЗ наблюдались достоверно более низкие показатели ($p<0,05$), а по шкале «глазная боль» – достоверно более высокие показатели ($p<0,05$) по сравнению с анкетирруемыми без гемобластозов в анамнезе. Следовательно, можно предположить, что ухудшение КЖ пациентов с ХМПЗ может быть связано как с глазными изменениями, развившимися вследствие основного заболевания, так и с ухудшением общего самочувствия больных, а также угнетением их эмоционального состояния на фоне системной патологии.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ХМПЗ

Несмотря на то, что в литературе описаны офтальмологические нарушения у пациентов с ХМПЗ, по-прежнему недостаточно информации о предрасполагающих факторах, приводящих к развитию патологии со стороны органа зрения, о возможной зависимости клинических проявлений от измененных лабораторных показателей, также нет разработанной универсальной диагностической схемы, позволяющей на раннем этапе выявить глазные изменения у больных.

По данным клинического обследования, установлено, что поражение тканей глаз встречалось также и у группы лиц без гемобластозов (группа контроля). Так, поражение органа зрения у обследованных добровольцев составило 23 случая (37,7%). Различия в трех исследуемых группах по частоте встречаемости клинического признака, а также по возрасту и лабораторным анализам представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 7 – Частота встречаемости глазных нарушений у пациентов с ХМЛ, Ph-негативными ХМПЗ и группы контроля

Признак	Группа 1 ХМЛ (n=55)	Группа 2 Ph- негативные ХМПЗ (n=23)	Группа 3 Контроль (n=61)	Р-уровень различий [†]
	Частота встречаемости (абс. (%))			
Передний отдел глаза без патологии	17 (30,9%)	13 (56,5%)	49 (80,3%)	$p_{12}=0,034^*$ $p_{23}=0,027^*$ $p_{13}<0,001^{***}$
Периорбитальный отек	15 (27,3%)	0	0	$p_{12}=0,014^{*,\ddagger}$ $p_{23}=1,0$ $p_{13}<0,001^{***,\ddagger}$
Птоз	1 (1,8%)	0	0	$p_{12}=0,651^{\ddagger}$ $p_{23}=1,0$ $p_{13}=0,959^{\ddagger}$
Блефароконъюнктивит	0	1 (4,3%)	0	$p_{12}=0,651^{\ddagger}$

				$p_{23}=0,102^{\ddagger}$ $p_{13}=1,0$
Синдром сухого глаза	12 (21,8%)	0	3 (4,9%)	$p_{12}=0,037^{*,\ddagger}$ $p_{23}=0,672^{\ddagger}$ $p_{13}=0,007^{**}$
Патология калибра сосудов конъюнктивы	7 (12,7%)	2 (8,7%)	2 (3,3%)	$p_{12}=0,612$ $p_{23}=0,299$ $p_{13}=0,047^*$
Частые субконъюнктивальные кровоизлияния	20 (36,4%)	2 (8,7%)	0	$p_{12}=0,014^*$ $p_{23}=0,940^{\ddagger}$ $p_{13}<0,001^{***,\ddagger}$
Катаракта	3 (5,5%)	6 (26,1%)	7 (11,5%)	$p_{12}=0,010^*$ $p_{23}=0,099$ $p_{13}=0,249$
Задний отдел глаза без патологии	22 (40,0%)	4 (17,4%)	41 (67,2%)	$p_{12}=0,034^*$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}=0,004^{**}$
Отслойка задней гиалойдной мембраны	11 (20,0%)	5 (21,7%)	5 (8,2%)	$p_{12}=0,863$ $p_{23}=0,088$ $p_{13}=0,066$
Деструкция стекловидного тела	1 (1,8%)	0	2 (3,3%)	$p_{12}=0,651^{\ddagger}$ $p_{23}=0,127^{\ddagger}$ $p_{13}=0,928^{\ddagger}$
Ангиопатия сетчатки	19 (34,5%)	7 (30,4%)	6 (9,8%)	$p_{12}=0,161$ $p_{23}=0,099$ $p_{13}=0,296$
Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма	0	6 (26,1%)	4 (6,6%)	$p_{12}<0,001^{***,\ddagger}$ $p_{23}=0,014^*$ $p_{13}=0,155^{\ddagger}$
Возрастная макулярная дегенерация, влажная форма	5 (9,1%)	3 (13,0%)	1 (1,6%)	$p_{12}=0,600$ $p_{23}=0,913^{\ddagger}$ $p_{13}=0,165^{\ddagger}$
Макулярный разрыв	0	2 (8,7%)	0	$p_{12}=0,027^{*,\ddagger}$ $p_{23}=0,127^{\ddagger}$ $p_{13}=1,0$
Отслойка сетчатки	0	1 (4,3%)	0	$p_{12}=0,651^{\ddagger}$ $p_{23}=0,610^{\ddagger}$ $p_{13}=1,0$
Глаукома, офтальмогипертензия	6 (10,9%)	1 (4,3%)	3 (4,9%)	$p_{12}=0,356^{\ddagger}$ $p_{23}=0,913^{\ddagger}$ $p_{13}=0,229$

Атрофия зрительного нерва	0	2 (8,7%)	0	$p_{12}=0,153^{\ddagger}$ $p_{23}=0,127^{\ddagger}$ $p_{13}=1,0$
Патология сетчатки и хориоидеи	23 (41,8%)	15 (65,2%)	7 (11,5%)	$p_{12}=0,600$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}<0,001^{***}$
Увеличение диаметра оболочек зрительного нерва	18 (56,3%)	10 (31,3%)	4 (14,3%)	$p_{12}=0,367$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}<0,001^{***}$
Утолщение экстраокулярных мышц	9 (28,1%)	2 (6,3%)	0	$p_{12}=0,375$ $p_{23}=0,127^{\ddagger}$ $p_{13}=0,004^{**,\ddagger}$
Снижение кровотока в глазной артерии	4 (12,5%)	2 (6,3%)	1(3,6%)	$p_{12}=0,830$ $p_{23}=0,121^{\ddagger}$ $p_{13}=0,302^{\ddagger}$

Примечание. *, **, *** – различия в частотах статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

\ddagger - тест выполнен с поправкой Йейтса

Таблица 8 – Различия в группах по возрасту и лабораторным показателям у пациентов с ХМЛ, Rh-негативными ХМПЗ и группы контроля

Признак	Группа 1 ХМЛ (n=55)	Группа 2 Rh-негативные ХМПЗ (n=23)	Группа 3 Контроль (n=61)	P-уровень различий [†]
	Медиана, (I квартиль (Q1); III квартиль (Q3))			
Возраст	48 (39; 62,5)	68 (54; 72,5)	48 (33; 62)	$p_{12}<0,001^{***}$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}=0,523$
Гемоглобин	118 (103; 127,8)	130 (120; 149,5)	130 (126; 136)	$p_{12}=0,006^{**}$ $p_{23}=0,984$ $p_{13}<0,001^{***}$
Лейкоциты	7,72 (5,73; 10,88)	10,7 (9,49; 13,95)	6,2 (5,3; 7,0)	$p_{12}=0,009^{**}$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}=0,001^{**}$
Тромбоциты	226 (172; 371)	741 (512,5; 1023)	276 (233; 321)	$p_{12}<0,001^{***}$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}=0,118$
СОЭ	20 (8; 29)	14,5 (3,5; 23,75)	10 (7,5; 12)	$p_{12}=0,195$ $p_{23}=0,223$

				$p_{13}<0,001^{***}$
Фибриноген	4,7 (3,1; 5,5)	4,3 (3,9; 4,8)	2,9 (2,6; 3,2)	$p_{12}=0,709$ $p_{23}<0,001^{***}$ $p_{13}<0,001^{***}$
ПТИ	95 (80,5; 98,5)	88,5 (69,2; 93,6)	96,9 (88,25; 101,95)	$p_{12}=0,118$ $p_{23}=0,152$ $p_{13}=0,420$
АЧТВ	27,8 (25,3; 29,9)	31,3 (28,1; 35,4)	29,0 (28,0; 32,0)	$p_{12}=0,020^*$ $p_{23}=0,035^*$ $p_{13}=0,420$
Эритроциты	4,0 (3,68; 4,43)	4,98 (4,29; 6,1)	4,9 (4,4; 5,03)	$p_{12}<0,001^{***}$ $p_{23}=0,343$ $p_{13}<0,001^{***}$

Примечание. *, **, *** – различия в медианах статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно

По результатам статистического анализа выявлено, что патология придаточного аппарата и переднего отрезка в группе пациентов с ХМЛ и с Rh-негативными ХМПЗ встречалась чаще, чем у лиц группы контроля ($p<0,001$; $p<0,05$), что может указывать на появление подобных нарушений вследствие основного заболевания, причем при ХМЛ достоверность изменений в данном отделе выше, что, скорее всего, свидетельствует о проявлениях окулотоксичности препаратов ИТК, принимаемых пациентами первой группы, в отношении структур исследуемого сегмента. ССГ наблюдался чаще у больных первой исследуемой группы по сравнению с группой контроля ($p<0,01$) и не наблюдался во второй исследуемой группе. Патология калибра сосудов конъюнктивы чаще была обнаружена у лиц с ХМЛ по сравнению с лицами группы контроля ($p<0,05$), что подтверждает предположение о влиянии на развитие данного симптома гипервязкости крови, по данным лабораторных анализов (так, в группе у больных с ХМЛ были обнаружены более высокие уровни лейкоцитов и фибриногена, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно). Периорбитального отека, экзофтальма, птоза, субконъюнктивальных кровоизлияний у обследованных без гемобластозов зафиксировано не было. Достоверных различий по наличию катаракты у лиц с

ХМПЗ по сравнению с группой контроля обнаружено не было, что может говорить об отсутствии взаимосвязи между основным заболеванием и данным офтальмологическим проявлением.

Патология заднего сегмента глазного яблока была выявлена чаще в исследуемых группах больных с ХМПЗ по сравнению с обследованными без опухолевых новообразований кроветворной ткани ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). Увеличение ДОЗН, а также патология сетчатки и хориоидеи встречались чаще с одинаковым уровнем достоверности в обеих исследуемых группах по сравнению с лицами группы контроля ($p < 0,001$), что также может указывать на то, что данные изменения могут являться следствием гематологического заболевания, в частности гипервязкости крови. Макулярного разрыва, отслойки сетчатки, атрофии зрительного нерва, утолщения экстраокулярных мышц, по данным комплексного офтальмологического обследования, в группе контроля обнаружено не было. Достоверных различий по наличию отслойки задней гиаловидной мембраны, деструкции стекловидного тела, ангиопатии сетчатки, возрастной макулярной дегенерации влажной формы, глаукомы, офтальмогипертензии, снижению кровотока в глазной артерии у лиц с ХМПЗ по сравнению с группой контроля выявлено не было. Возрастная макулярная дегенерация сухой формы была обнаружена чаще у лиц с Rh-негативными ХМПЗ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Предположительно, данный клинический симптом может развиваться у лиц на фоне увеличения возраста в этой группе относительно группы больных с ХМЛ и группы лиц без патологии кроветворной ткани ($p < 0,001$).

Основными офтальмологическими изменениями при гемобластозах являются события геморрагического, тромботического и ишемического характера [112, 149, 157].

По данным литературы, одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе повышенной кровоточивости, является тромбоцитопения [62]. Проявления этого синдрома 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 таким клиническим проявлением уровень тромбоцитов в общем анализе крови был ниже ($p < 0,05$), чем у обследованных в данной группе гемобластозов, у которых не наблюдалось гипосфагм (таблица 9 и рисунок 39), что соответствует литературным данным о проявлении геморрагического синдрома у пациентов с гемобластозами на фоне тромбоцитопении [62]. По другим лабораторным показателям этих групп пациентов достоверной межгрупповой разницы обнаружено не было.

Таблица 9 – Гематологические параметры у пациентов с ХМПЗ с проявлениями геморрагического синдрома и у пациентов с ХМПЗ без таких проявлений

Гематологический параметр	Пациенты с частыми субконъюнктивальными кровоизлияниями (n=22)	Пациенты без субконъюнктивальных кровоизлияний (n=56)	p
Тромбоциты	285,0±44,3*	492,5±44,7	0,0014
Гемоглобин	115,6±3,3	123,7±2,9	0,06
Фибриноген	4,4±0,3	4,3±0,2	0,78
ПТИ	89,5±3,7	82,2±4,2	0,2

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

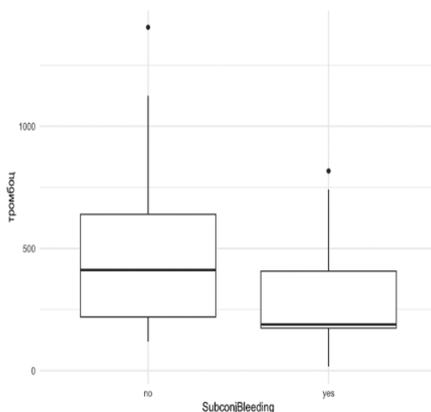


Рисунок 39 – Диапазон распределения количества тромбоцитов у пациентов с частыми субконъюнктивальными кровоизлияниями и у пациентов без них

Патология сетчатки и хориоидеи выявлена у 38 (48,7%), не выявлена у 40 (51,3%) из всех пациентов с ХМПЗ. У больных с таким клиническим проявлением обнаружено увеличение ($p < 0,001$) тромбоцитов в ОАК (таблица 10 и рисунок 40). 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 [74, 178].

Таблица 10 – Гематологические параметры у пациентов с ХМПЗ с патологией сетчатки и хориоидеи и у пациентов с ХМПЗ без таких нарушений

Гематологический параметр	Пациенты с патологией сетчатки и хориоидеи (n=38)	Пациенты без патологии сетчатки и хориоидеи (n=40)	p
Тромбоциты	565,1±50*	307,1±44,2	0,0002
Гемоглобин	123,9±3,4	118,6±3,2	0,26
Фибриноген	4,5±0,2	4,1±0,3	0,27

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

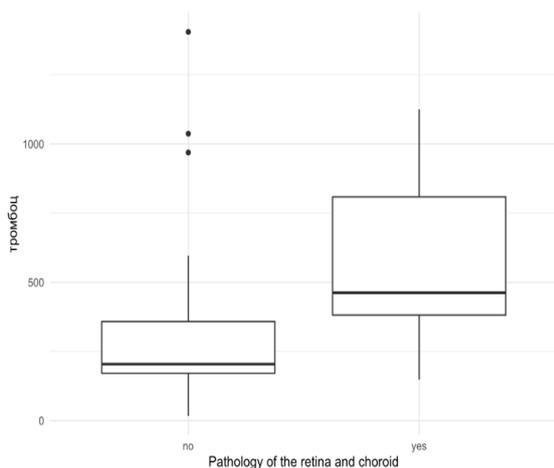


Рисунок 40 – Диапазон распределения количества тромбоцитов у пациентов с патологией сетчатки и хориоидеи и у пациентов без патологии сетчатки и хориоидеи

По результатам клинико-функциональных методов обследования, нами разработаны и запатентованы в Федеральном институте промышленной собственности способы прогнозирования офтальмопатологии у пациентов с ХМПЗ:

1. Способ прогнозирования офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе (патент РФ на изобретение № 2803230 С1 от 11.09.2023 г.) позволяет предположить на раннем этапе наличие глазных изменений у женщин с ХМЛ на основании данных о возрасте, длительности заболевания, показателях гемоглобина и фибриногена. Так, риск возникновения офтальмологических нарушений выше у женщин с ХМЛ в возрасте 48 лет и старше, длительности заболевания более 10 лет, при показателях гемоглобина ниже 108 г/л и фибриногена выше 5,0 г/л.

2. Способ прогнозирования патологии витреомакулярного интерфейса при хроническом миелоидном лейкозе (патент РФ на изобретение № 2803690 С1 от 19.09.2023 г.) позволяет предположить на раннем этапе наличие патологии витреомакулярного интерфейса у больных с ХМЛ на основании возраста, длительности заболевания, показателей СОЭ и ПТИ. У пациентов с ХМЛ в возрасте 51 год и старше и длительности заболевания более 12 лет, при показателях СОЭ более 25 мм/час и ПТИ 70% и ниже прогнозируется наличие патологии витреомакулярного интерфейса.

3. Способ прогнозирования наличия патологии хориокапилляров в проекции макулярной области при хронических миелопролиферативных заболеваниях (патент РФ на изобретение № 2798930 С1 от 29.06.2023 г.) позволяет предположить на раннем этапе наличие патологии хориокапилляров в проекции макулярной области при ХМПЗ на основании возраста, длительности заболевания, уровня тромбоцитов, СОЭ, фибриногена. У пациентов с ХМПЗ в возрасте 67 лет и старше, длительности заболевания более 10 лет, при показателях тромбоцитов выше $455 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ выше 24 мм/ч и фибриногена выше 5,5 г/л прогнозируется наличие патологии хориокапилляров в проекции макулярной области.

Таким образом, при полном обследовании пациентов с ХМПЗ следует обращать внимание на показатели возраста пациента, длительности течения заболевания: при увеличении данных показателей увеличивается также риск развития офтальмологических нарушений у больных. При отклонении лабораторных показателей крови от референсных значений, в частности при тромбоцитопении повышается риск геморрагических осложнений, а при тромбоцитозе, а также снижении ПТИ происходит нарушение микроциркуляции и кровотока, что может способствовать развитию гипоксии тканей глаза и ускорению дистрофических процессов. Угнетение иммунитета, реакции окислительного стресса при пролиферативных заболеваниях крови провоцируют хроническое системное воспаление в организме, способствующее снижению гемоглобина, увеличению фибриногена, как белка острой фазы, а также ускорению СОЭ. Установлено, что при приеме ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с ХМЛ есть риск развития офтальмопатологии переднего отрезка глаза, в частности периорбитального отека, синдрома сухого глаза, частых субконъюнктивальных кровоизлияний. Следовательно, полученные при эмпирическом и статистическом анализе критерии: зрелый возраст (старше 48 лет), длительное течение основного заболевания (более 10 лет), отклонение ряда параметров общего анализа крови и коагулограммы от референсных значений (уровней гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ, фибриногена, ПТИ), прием специфических препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы, могут являться предикторами офтальмопатологии у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

По результатам клинико-функциональных и статистических методов исследования установлено, что комплексное обследование пациентов с ХМПЗ на предмет поражения органа зрения должно включать сбор анамнестических данных с выяснением длительности течения гематологического заболевания, принимаемого препарата, результаты инструментально-лабораторных методов исследования, включающие стандартные методы офтальмологической диагностики (визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, периметрию,

биомикроскопию переднего отрезка глазного яблока, гониоскопию, офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, пробу Ширмера), дополнительные методы диагностики органа зрения (ОКТ и ОКТА заднего сегмента глазного яблока, УЗИ глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов), также по показаниям – КТ или МРТ головного мозга и методы исследования крови – ОАК и коагулограмму.

По результатам обследования пациентов, находящихся под нашим наблюдением, был разработан диагностический алгоритм, направленный на своевременное выявление офтальмопатологии при ХМПЗ (рисунок 41).

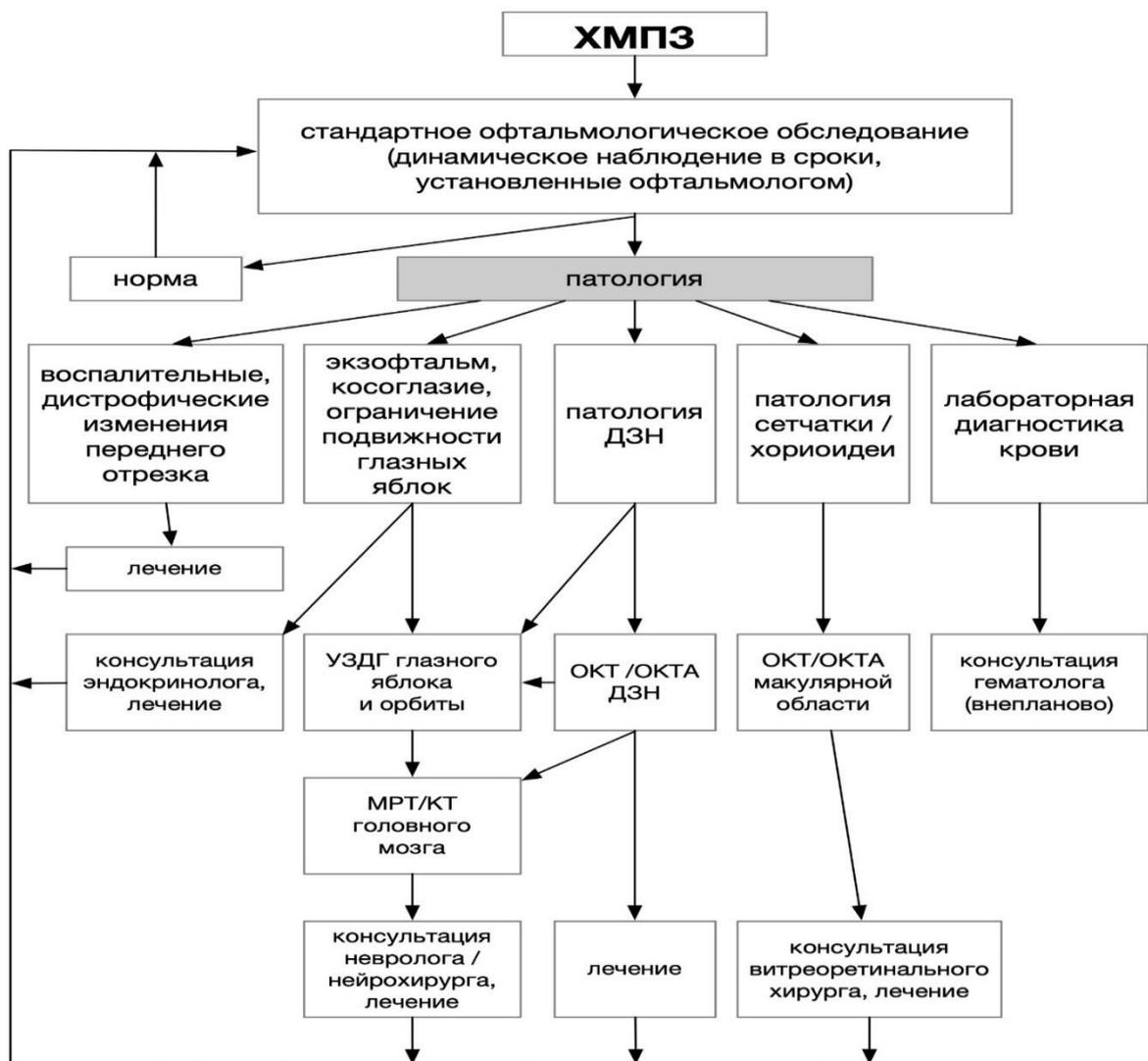


Рисунок 41 – Алгоритм комплексной диагностики поражения органа зрения при ХМПЗ

Запатентованные изобретения, а также предложенный 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания – опухолевые заболевания кроветворной ткани, являющиеся результатом злокачественной трансформации миелоидных клеток [19]. Этиология ХМПЗ до сих пор не установлена, патогенез достаточно сложный и многоступенчатый. Чаще всего к злокачественной трансформации стволовой клетки приводит серия генетических перестроек под воздействием каких-либо неблагоприятных факторов. В результате клетки приобретают опухолевый фенотип, в частности избыточную пролиферативную способность, нарушение апоптоза, в результате чего происходит процесс аномального гемопоэза, вытеснение нормальных клеток крови, а также возможно дальнейшее системное распространение опухолевого клона в другие органы и ткани [13, 27, 30].

Особенностью течения ХМПЗ является высокий риск тромбогеморрагических осложнений. Геморрагический синдром возникает на фоне структурных и функциональных дефектов тромбоцитов, дефицита факторов свертывания, а также может развиваться вторично вследствие повышения вязкости крови. Тромбообразование обусловлено нарушением первичного клеточного гемостаза – увеличением форменных элементов крови, что способствует увеличению густоты крови, ухудшению реологии, замедлению капиллярного кровотока, появлению стазов в микроциркуляторном русле, усилению взаимодействия клеток друг с другом, а также с эндотелием. У больных часто наблюдается спонтанная агрегация тромбоцитов, а также адгезия тромбоцитов к лейкоцитам, что является основой для тромбообразования [27, 38]. Подобные реологические изменения способствуют микроциркуляторным нарушениям, что в итоге может приводить к периферической сосудистой ишемии в том числе и тканей глаз [38].

В настоящее время для лечения гемобластозов широко используются молекулярно-таргетные препараты, в частности ИТК, направленные на

максимальное подавление опухолевого клона, благодаря чему удается достичь продолжительной безрецидивной выживаемости пациентов. При постоянном применении данных лекарственных средств происходит постепенная редукция патологического клона крови и восстановление нормального гемопоэза. Следовательно, применение ИТК больным необходимо в непрерывном режиме на протяжении всей жизни, что способствует развитию системных побочных явлений [10]. Многие молекулы, на которые нацелены таргетные препараты, также экспрессируются и в тканях глаза, чем обусловлено появление нежелательных событий со стороны органа зрения. Так, в литературе встречаются сообщения о побочных эффектах при применении препаратов из группы ИТК практически во всех структурах глаз [105, 144, 146].

По данным литературы, частота офтальмопатологии при ХМПЗ составляет от 14% до 53% [11]. Причем глазные изменения могут быть обнаружены как в дебюте заболевания, приводящие впоследствии к постановке диагноза, так и выявляться при ухудшении течения ХМПЗ. Считается, что наличие поражений органа зрения коррелирует с продолжительностью жизни пациентов и ухудшает прогноз заболевания [68].

По мнению ученых, в патологический процесс при гемобластозах могут вовлекаться все структуры глазного яблока [51, 60, 148]. Но в настоящее время в литературе недостаточно данных об офтальмологических изменениях, встречающихся именно при хронических миелопролиферативных новообразованиях, зачастую можно встретить лишь единичные клинические случаи поражения глаз при данной группе заболеваний либо описанные в комплексе с острыми пролиферативными заболеваниями крови.

На сегодняшний день не существует определенной статистики частоты офтальмологических изменений в переднем, заднем отрезках глазного яблока, а также в придаточном аппарате при ХМПЗ. В литературе не представлены результаты изучения кровоснабжения тканей глаз при данной патологии. Также отсутствует информация о зависимости клинических проявлений поражения

органа зрения на фоне измененных показателей форменных элементов крови и длительности течения заболевания.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы явилась разработка и внедрение алгоритма комплексного диагностического обследования органа зрения при хронических миелопролиферативных заболеваниях. Указанная цель была достигнута в результате решения следующих задач:

1. выявления частоты и характера клинических изменений органа зрения при ХМПЗ на основании стандартных и дополнительных офтальмологических методов исследования.
2. изучения кровоснабжения сетчатки и хориоидеи у больных с ХМПЗ при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии.
3. определения диаметра оболочек зрительных нервов пациентов с ХМПЗ при помощи ультразвукового исследования.
4. анализа возможных предикторов развития офтальмопатологии при ХМПЗ.
5. оценки субъективных офтальмологических проявлений и качества жизни пациентов с ХМПЗ.

Общеклиническое обследование больных включало в себя тщательное изучение анамнеза с выяснением длительности и особенностей течения ХМПЗ, комплексное офтальмологическое обследование с применением стандартных и дополнительных методов диагностики, включая анкетирование при помощи специализированного офтальмологического опросника, лабораторное исследование крови, при необходимости проведение МРТ головного мозга и консультаций других специалистов.

По итогам комплексного офтальмологического обследования удалось установить, что изменения у больных с ХМПЗ встречались в переднем, заднем сегментах глазного яблока, а также в придаточном аппарате.

Патология придаточного аппарата и переднего отрезка глазного яблока были обнаружены у 48 человек (61,5%). Выявлено, что при ХМЛ подобные изменения встречались чаще, чем при Rh-негативных ХМПЗ ($p < 0,05$), к тому же, нарушения в

данных отделах наблюдались в основном у пациентов, принимающих иматиниб. В большинстве случаев в придаточном аппарате и переднем сегменте глазного яблока выявлялись частые субконъюнктивальные кровоизлияния, периорбитальный отек, синдром сухого глаза и патология калибра конъюнктивальных сосудов. Важно отметить, что в целом патологические изменения в переднем отделе глаза чаще наблюдались как у больных с ХМЛ, так и у пациентов с Rh-негативными ХМПЗ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$; $p < 0,05$, соответственно).

Превалирующим симптомом поражения переднего отдела глазного яблока у пациентов с ХМПЗ были частые субконъюнктивальные кровоизлияния, обнаруженные у 22 (28,2%) человек. Так как данный клинический симптом встречался чаще у больных с ХМЛ по сравнению с пациентами с Rh-негативными ХМПЗ ($p < 0,05$) и не наблюдался у лиц группы контроля, нельзя исключить его появление фоне геморрагического синдрома, сопровождающего течение гемобластозов, в частности вызванного снижением тромбоцитов как вследствие угнетения нормального кроветворения, так и под воздействием окулотоксичных ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба), также способных обуславливать развитие субконъюнктивальных кровоизлияний.

Вторым наиболее часто встречающимся клиническим симптомом, обнаруженным у больных в переднем отрезке глаза, был периорбитальный отек – у 15 пациентов (19,2%), причем выявленный только при ХМЛ и при приеме в качестве терапии иматиниба. Это позволило предположить нам, что подобное проявление может возникать как побочный эффект применения данного препарата.

Синдром сухого глаза был диагностирован у 12 больных (15,4%) с ХМЛ, причем чаще по сравнению с лицами без гемобластозов ($p < 0,01$), что также наводит на мысль об окулотоксичности ингибиторов тирозинкиназы, способствующих развитию снижения слезопродукции.

Расширение и патологическая извитость конъюнктивальных сосудов была обнаружена у 9 больных (11,5%) с ХМПЗ. Данное проявление чаще встречалось у

пациентов с ХМЛ по сравнению с добровольцами группы контроля ($p < 0,05$) и, вероятно, было связано с повышением вязкости крови пациентов – на фоне увеличения лейкоцитов, фибриногена в анализах крови по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), а также с окулотоксичностью препаратов, способных вызывать эндотелиальную дисфункцию сосудов.

Большая часть глазных изменений – 52 случая (66,7%) была выявлена в заднем отделе глазного яблока, основную долю которой составила патология сетчатой и сосудистой оболочек – 38 (73,1%), что характерно для пролиферативных заболеваний кроветворной ткани, причем ретинохориоидальные нарушения были зафиксированы одинаково чаще у всех больных с ХМПЗ по сравнению с лицами без гемобластозов ($p < 0,001$). В большинстве случаев в заднем сегменте у пациентов были выявлены ангиопатия сетчатки, задняя отслойка стекловидного тела, возрастная макулярная дегенерация.

Ангиопатия сетчатки была выявлена у 26 больных (33,3%). Подобное проявление, как и патология калибра конъюнктивальных сосудов, является следствием увеличенной вязкости крови, что также подтверждалось статистически – в анализах крови больных с данным клиническим проявлением выявлено увеличение лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Задняя отслойка стекловидного тела была диагностирована у 16 обследованных (20,5%). Считается, что дегенеративные изменения витреомакулярного интерфейса прогрессируют при микроциркуляторных изменениях тканей глаз, которым способствуют нарушения реологии крови. При анализе возрастных данных лиц исследуемой группы и группы контроля с подобным клиническим проявлением обнаружено, что ЗОСТ у больных с ХМПЗ встречалась в более раннем возрасте, хотя связь была статистически не значима.

Возрастная макулярная дегенерация была обнаружена у 14 пациентов (17,9%), большую часть составили лица с хориоидальной неовакьюляризацией – 8 человек (57,1%). В основе данного состояния лежат как гипоксия сетчатки, так и

системное хроническое воспаление, имеющие место при гемобластозах. В крови больных с данным проявлением были обнаружены статистически значимые изменения: увеличение лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена ($p < 0,001$), СОЭ ($p < 0,05$) и снижение ПТИ ($p < 0,05$).

При помощи ОКТА впервые описаны особенности кровоснабжения сетчатки, хориоидеи. Нами выявлено снижение плотности сосудов во всех секторах, кроме фовеолярной зоны, в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях сетчатки у пациентов с ХМПЗ по сравнению с лицами без гемобластозов, в том числе достоверное снижение данного параметра 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 всех секторах в глубоком (Whole Image – $47,3 \pm 1,1$ %; $51,1 \pm 0,8$ %; $p < 0,05$). Также было обнаружено достоверное увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны у больных с ХМПЗ по сравнению с обследованными из группы контроля ($0,29 \pm 0,01$ мм²; $0,25 \pm 0,01$ мм²; $p < 0,05$). Помимо этого, было диагностировано изменение хориоидального кровотока – достоверное уменьшение площади, занимаемой хориокапиллярами, у лиц с ХМПЗ по сравнению с обследованными без гемобластозов ($24,6 \pm 0,2$ мм²; $25,3 \pm 0,1$ мм²; $p < 0,05$). Также у лиц с ХМПЗ по сравнению с обследованными без патологии кроветворной ткани было найдено снижение сосудистой плотности в перипапиллярной области сетчатки во всех исследуемых секторах, в том числе достоверное снижение данного параметра в верхней полусфере перипапиллярной сетчатки ($56,1 \pm 0,8$ %; $58,8 \pm 0,5$ %; $p < 0,05$).

Найденные изменения свидетельствуют об ухудшении ретинохориоидального кровоснабжения и перфузии вокруг ДЗН у пациентов с ХМПЗ.

При помощи УЗИ глазного яблока и орбиты впервые описано достоверное увеличение ДЗН у пациентов с ХМПЗ по сравнению с обследованными без гемобластозов ($5,8 \pm 0,1$ мм; $4,6 \pm 0,1$ мм; $p \leq 0,001$). Такой клинический симптом был выявлен чаще, чем у обследованных без патологии кроветворной ткани ($p < 0,001$).

Расширение ДОЗН может являться признаком ВЧГ. У пациентов с гемобластозами ВЧГ может быть обусловлена плохой абсорбцией спинномозговой жидкости в венозные синусы твердой мозговой оболочки вследствие повышения вязкости крови. Несмотря на то что у больных с обнаруженным изменением, по результатам МРТ головного мозга, не было найдено какой-либо очаговой патологии, при ХМПЗ есть риск повышения внутричерепного давления за счет инфильтрации структур ЦНС лейкоэмическими клетками, тромбоза венозного синуса либо инфицировании мозговых оболочек за счет угнетения иммунитета. По данным корреляционного анализа, у больных с ХМПЗ выявлена положительная связь умеренной силы между увеличением ДОЗН и повышением фибриногена.

Во время приема основными жалобами пациентов были плохое зрение – 45 пациентов (57,7%), дискомфорт, периодическое ощущение инородного тела в глазах – 19 (24,4%), мелькание «мушек» перед глазами – 23 (29,5%), слезотечение – 15 (19,2%), ощущение сухости в глазах – 13 (16,7%), искажение форм предметов – 9 (11,5%), головная боль, головокружение – 37 (47,4%), слабость, повышенная утомляемость – 48 (61,5%). Безусловно, подобные проблемы и даже незначительное снижение зрения могут оказывать существенное влияние на качество жизни больных.

По результатам анкетирования при помощи специализированного офтальмологического опросника NEI-VFQ-25, в группе пациентов с ХМПЗ наблюдались достоверно низкие показатели по сравнению с группой 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; $p < 0,05$) несмотря на то, что в группе

контроля были также лица с различной офтальмопатологией. Выявленные изменения могут быть следствием как глазных нарушений, развившихся в результате ХМПЗ, так и ухудшения общего самочувствия, угнетения эмоционального состояния больных на фоне системного заболевания, в том числе на фоне постоянного приема специфической терапии и необходимостью строгого соблюдения предписанного режима.

Проявления геморрагического синдрома (частые субконъюнктивальные кровоизлияния) были выявлены у пациентов с достоверно низким количеством тромбоцитов ($285,0 \pm 44,3 \times 10^9/\text{л}$; $492,5 \pm 44,7 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$). На фоне достоверного увеличения вязкости крови – повышения тромбоцитов ($565,1 \pm 50 \times 10^9/\text{л}$; $307,1 \pm 44,2 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$) у больных были зафиксированы патологические изменения в сетчатке и собственно сосудистой оболочке.

Диагностированные у обследованных офтальмологические нарушения ассоциированы с увеличением возраста пациентов, длительностью течения заболевания, а также с отклонением лабораторных показателей крови от референсных значений (уровней гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, фибриногена, ПТИ), что подтверждает вторичный характер развития – на фоне гематологических сдвигов, вызванных изменением количества форменных элементов, дефектами реологии, проводимой специфической терапией. Данный факт позволяет отнести указанные анамнестические данные и отклонения лабораторных показателей крови к предикторам развития офтальмопатологии у пациентов с ХМПЗ. Первичных нарушений – инфильтрации патологическими (лейкемическими) клетками у больных зафиксировано не было.

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 Rh-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» ($33,7 \pm 1,7$ 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; $p < 0,05$); «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; $p < 0,05$).

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 СОКРАЩЕНИЙ

ВЧГ	внутричерепная гипертензия
ДЗН	диск зрительного нерва
ДОЗН	диаметр оболочек зрительного нерва
ИП	истинная полицитемия
ИТК	ингибиторы тирозинкиназы
КЖ	качество жизни
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОКТ	оптическая когерентная томография
ОКТА	оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
ПМФ	первичный миелофиброз
ПТИ	протромбиновый индекс
РТПХ	реакция «трансплантат против хозяина»
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХМЛ	хронический миелоидный лейкоз
ХМПЗ	хронические миелопролиферативные заболевания
ЦНС	центральная нервная система
ЭТ	эссенциальная тромбоцитемия
RPCD	плотность радиальных перипапиллярных капилляров
VD	сосудистая плотность
VEGF	эндотелиальный фактор роста сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азнабаева, Л.Ф. Предикторы воспаления (sICAM-1 и провоспалительные цитокины) у больных острым лейкозом / Л.Ф. Азнабаева, С.В. Плотникова, Г.Ш. Сафуанова // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 38–42.
2. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Рн-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020 / Т.И. Ионова, Е.А. Андреевская, Е.Н. Бабич [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 176–197.
3. Амханицкая, Л.И. Нарушение гомеостаза стекловидного тела у детей с ретинопатией недоношенных (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Амханицкая Любовь Иосифовна. – М., 2016. – 188 с.
4. Астахов, Ю.С. Доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri) / Ю.С. Астахов, Е.Е. Степанова, В.Н. Бикмуллин // Клиническая офтальмология. – 2001. – Т. 1. – С. 8–12.
5. Варшавский, А. В. Динамика заболеваемости гемобластозами в Республике Башкортостан (1999–2008 гг.) / А.В. Варшавский, Б.А. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 12–15.
6. Воробьева, М.В. К вопросу диагностики глазных проявлений гемобластозов / М.В. Воробьева // Офтальмология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 64–72.
7. Воробьева, М.В. Поражения органа зрения при некоторых гемобластозах / М.В. Воробьева // Офтальмология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 289–300.
8. Вторичная неопластическая глаукома, ключевые аспекты этиопатогенеза / А.А. Яровой, Т.В. Соколовская, Е.О. Краснова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2023. – № 2. – С. 98–104.

9. Габдрахманова, А.Ф. Клинико-функциональное значение показателей качества жизни при первичной открытоугольной глаукоме / А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 29–35.
10. Гематологическая и негематологическая токсичность терапии ингибиторами тирозинкиназ при лечении хронического миелоидного лейкоза / Ю.В. Шатохин, Е.В. Бурнашева, А.Н. Зельцер [и др.] // Реализация приоритетных национальных проектов в первичном звене здравоохранения: сборник статей XIV конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России, Ростов-на-Дону, 16 ноября 2019 года / Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону: Общество с ограниченной ответственностью «Фонд науки и образования», 2019. – С. 188–192.
11. Гемобласты. Особенности поражения глаз / Л.Ф. Руднева, Т.Н. Василькова, И.М. Петров, М.Н. Пономарева. – Тюмень: Коновалов И. С., 2020. – 90 с.
12. Гришина, Е.Е. Офтальмологические проявления лейкоза / Е.Е. Гришина, А.О. Мамонтов // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 5. – С. 587–591.
13. Гуляева, И.Л. Этиология, патогенез, принципы патогенетической терапии лейкозов / И.Л. Гуляева, М.С. Веселкова, О.Р. Завьялова // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5–3. – С. 47–50.
14. Елисеева, Н.М. Клинические аспекты патогенетических механизмов застойных дисков зрительных нервов при нейрохирургической патологии головного мозга: специальность 14.00.2814.00.08: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Елисеева Наталия Модестовна. – Москва, 2009. – 44 с.
15. Жолдыбаева, Д.Е. Исследование качества жизни у пациентов с различными заболеваниями органа зрения. Обзор литературы / Д.Е. Жолдыбаева, Г.Н. Чуканова, С.С. Искакова // Medicus. – 2018. – № 2(20). – С. 34–40.

16. Игони́на, И.А. Основные методы оценки качества жизни офтальмологических больных / И.А. Игони́на // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 152–156.
17. Илюкевич, Г.В. Оценка внутричерепного давления на основании ультразвукового измерения диаметра оболочек зрительных нервов / Г.В. Илюкевич, В.Э. Олецкий, С.Ю. Комликов // Экстренная медицина. – 2014. – № 3(11). – С. 71–79.
18. Исследование "качества жизни" в офтальмологической практике / И.Г. Овечкин, Е.И. Ковригина, М.Е. Коновалов [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 61–70.
19. Исследование уровня экспрессии генов WT1 и HMGA2 при хронических миелопролиферативных заболеваниях / М.А. Столяр, А.С. Горбенко, М.А. Михалев [и др.] // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 26–31.
20. К вопросу о глазных проявлениях хронического миелолейкоза / Э.В. Бойко, А.В. Ян, С.В. Сосновский [и др.] // Федоровские чтения – 2013: Сборник тезисов, Москва, 21–22 июня 2013 года. – Москва: Тволимедиа, 2013. – С. 149.
21. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом / И.Л. Давыдкин, К.В. Наумова, А.М. Осадчук [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 378–387.
22. Качество жизни пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (обзор литературы) / И.Л. Давыдкин, Н.С. Попельнюк, К.В. Наумова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 1. – С. 58–65.
23. Керимов, А.А. Хронические миелопролиферативные заболевания: современное состояние вопроса / А.А. Керимов // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 3–8.
24. Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластозах / Н.Ю. Юсеф, Е.Н. Мисюрина, Д.В. Анджелова [и др.] // Офтальмология. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 528–535.

25. Корреляция внутричерепного давления и диаметра оболочки зрительного нерва по данным компьютерной томографии при тяжелой черепно-мозговой травме / А.М. Туркин, А.В. Ошоров, Э.Л. Погосбекян [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 6. – С. 81–88.
26. Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва как первое проявление нейрорлейкемии / Е.Е. Гришина, А.А. Рябцева, О.М. Андриюхина, А.О. Мамонтов // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 64–68.
27. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 41–45.
28. Михайлова, А.Л. Онкологические заболевания крови с поражением глаза как органа-мишени / А.Л. Михайлова // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 32–37.
29. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rn-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 262–298.
30. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Rn-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 275–315.
31. Неинвазивная оценка внутричерепного давления по диаметру оболочки зрительного нерва: автоматические измерения в качестве альтернативы измерениям, выполняемым врачом / Я.Н. Хохлова, Е.А. Персидская, Г.М. Кушнир [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № S1. – С. 231.

32. Нероев, В.В. Молекулярные механизмы ретинальной ишемии / В.В. Нероев, М.В. Зуева, Г.Р. Каламкарров // Вестник Офтальмологии. – 2010. – Т. 126, № 3. – С. 59–64.
33. Нурсаитова, А.А. Оценка качества жизни пациентов с хроническим миелоидным лейкозом / А.А. Нурсаитова, С.А. Байдурин, Т.Ф. Бараник // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 55–56.
34. Объемное образование орбиты при гемобластозе / М.Н. Пономарева, И.Н. Пахирко, И.А. Арефьева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22, № 1(105). – С. 114–117.
35. Патент № 2681918 С1 Российская Федерация, МПК А61В 3/12, А61В 8/08. Способ дифференциальной диагностики лейкозной оптической нейропатии с другими заболеваниями зрительного нерва у больных лейкозом: № 2017132199; заявл. 14.09.2017; опублик. 13.03.2019 / Е.Е. Гришина, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина [и др.]. – 8 с.
36. Патоморфология мегакариоцитов в трепанобиоптатах костного мозга у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с учетом мутации V617F в гене JAK-2 / Д.А. Дьяконов, Н.С. Федоровская, В.А. Овсепян [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 709–714.
37. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных / Е.С. Либман, М.Р. Гальперин, Е.Е. Гришина [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2002. – № 3. – С. 119–121.
38. Полушкина, Е.С. Современные представления о течении беременности у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями / Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, № 1. – С. 17–25.
39. Поражение тонкой кишки при остром миелоидном лейкозе: клинический случай и обзор литературы / И.А. Докшина, А.В. Лянгузов, С.В. Игнатьев [и др.] // Онкогематология. – 2019. Т. 14, № 2. – С. 41–47.

40. Проблема тромботических осложнений при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях / Е.В. Ефремова, С.В. Волошин, Л.П. Папаян [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 19–28.
41. Различные варианты нейрорлейкемии с поражением зрительного нерва / Е.Е. Гришина, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина [и др.] // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 375–381.
42. Роль оптической когерентной томографии в диагностике лейкемической инфильтрации зрительного нерва и сетчатки / Е.Е. Гришина, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 46–51.
43. Роль ультразвуковых методов в оценке биометрических характеристик зрительного нерва / Т.Н. Киселева, А.В. Баева, Е.К. Елисеева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 97–102.
44. Руднева, Л.Ф. Стратегия лечения поражения глаз при гемобластозах / Л.Ф. Руднева, М.Н. Пономарева // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 2(98). – С. 205–208.
45. Румянцева, Ю.В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва-Берлин / Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 13–21.
46. Рябчикова, Н.Р. Эпидемиология хронического миелолейкоза в Республике Башкортостан / Н.Р. Рябчикова, Г.Ш. Сафуанова, В.И. Никуличева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 349–353.
47. Сайдаманова, С.С. Хронический миелолейкоз: основы и перспективы диагностики, прогноза и лечения ингибиторами тирозинкиназ / С.С. Сайдаманова, Х.Я. Каримов, А.А. Каюмов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 5. – С. 89–92.

48. Санторо, Э.Ю. Лейкемическая инфильтрация диска зрительного нерва у пациента с хроническим миелоидным лейкозом: клинический случай / Э.Ю. Санторо, И.В. Кинчина, В.И. Вецегга // Современные технологии в офтальмологии. – 2023. – № 1(47). – С. 354–357.
49. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами / Е.М. Кольцова, А.Н. Баландина, Е.А. Серегина [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 74–85.
50. Современные аспекты терапии субмакулярных кровоизлияний на фоне макулярной дегенерации / Р.Р. Файзрахманов, Э.Д. Босов, М.М. Шишкин [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 2. – С. 87–93.
51. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований / Л.К. Мошетова, Л.Б. Егорян, О.Ю. Виноградова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 3. – С. 208–212.
52. Сосудистые нарушения головного мозга, ассоциированные с Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.Л. Меликян [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 38–45.
53. Суборцева, И.Н. Миелодиспластические / миелопролиферативные заболевания / И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян // Онкогематология. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 8–17.
54. Тульцева, С.Н. Витреоретинальный тракционный синдром, как осложнение посттромботической ретинопатии. Этиопатогенез. Классификация. Лечебная тактика / С.Н. Тульцева // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 45–51.

55. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей. – 1-е изд.. / В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина [и др.]. – Москва: Издательство Икар, 2019. – 324 с.
56. Файзрахманов, Р.Р. Патогенетические механизмы макулярных разрывов: обзор текущих исследований / Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, Г.О. Карпов // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 183–187.
57. Хапрова, И.О. История описания филадельфийской хромосомы у больных хроническим миелоцитарным лейкозом / И.О. Хапрова, Д.А. Сахарова // Молодежный инновационный вестник. – 2021. – Т. 10, № S1. – С. 321–323.
58. Хомякова, Е.Н. Применение ингибиторов ангиогенеза в терапии диабетического макулярного отека / Е.Н. Хомякова, Р.Н. Амиркулиева, И.А. Лоскутов // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 45. – С. 38–43.
59. Хохлова, Д.Ю. Томографические параметры рецидивирующего течения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии / Д.Ю. Хохлова, И.А. Лоскутов // Офтальмология. – 2021. – Т. 18, № S3. – С. 727–734.
60. Чистякова, Н.В. Случай изолированного внутриглазного рецидива острого лимфобластного лейкоза / Н.В. Чистякова, Ф.Е. Шадричев, Т.И. Кузнецова // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 74–84.
61. Чистякова, Н.В. Офтальмологические проявления лейкозов / Н.В. Чистякова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 81–99.
62. Чухланцева, Е.А. Геморрагический синдром и состояние системы гемостаза при остром лейкозе / Е.А. Чухланцева // Актуальные вопросы физиологии и патофизиологии. – 2018. – URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018003096> (дата обращения: 16.08.2023).
63. Эхографические диагностические критерии передней ишемической оптической нейропатии и оптического неврита / В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 40–46.

64. Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии / В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 49–57.
65. Якубцевич, Р.Э. Использование ультразвукового измерения диаметра оболочек зрительного нерва у пациентов с признаками отека головного мозга / Р.Э. Якубцевич, И.С. Романовский, Н.В. Белявский // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 26–27 января 2017 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2017. – С. 1038–1041.
66. A case of leukemic retinopathy mimicking common ischemic retinopathies / A. Awuah, K. Asiedu, M. Adanusa [et al.] // Clin. Case Rep. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 133–137.
67. A novel OCT signature in leukemic papillopathy masquerading as autoimmune or infectious uveitis / J.M. Miller, E.Chang, C.G. Besirli [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2021. – Vol. 259, №5. – P. 1315–1322.
68. A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy / M.P. Seraly, S.K. Gupta, I. Mehmi [et al.] // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. – 2019. – V. 14. – P. 67–69.
69. Abe, S. Retinochoroidal circulatory disturbances and blood component abnormalities / S. Abe, T. Shiono // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 1995. – Vol. 9, № 3. – P. 255–61.
70. Acute vision loss due to CML leukemic retinopathy reversed with leukapheresis / S. Leong, T. Do, M. Shodiya [et al.] // Clin. Case Rep. – 2023. – Vol. 11, № 6:e7441.
71. Adverse events of antibody-drug conjugates on the ocular surface in cancer therapy / S. Domínguez-Llamas, M. Caro-Magdaleno, B. Mataix-Albert [et al.] // Clin. Transl. Oncol. – 2023. – Vol. 25, № 11. – P. 3086–3100.
72. Age-Related macular degeneration in patients with chronic myeloproliferative neoplasms / M. Bak, T.L. Sorensen, E.M. Flachs [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2017. – Vol. 135, № 8. – P. 835–843.

73. Almater, A.I. Unilateral subhyaloid hemorrhage as a presenting sign of chronic myeloid leukemia / A.I. Almater, G.S. Alhadlaq, A.Z. Alromaih // *Am. J. Case Rep.* – 2022. – Vol. 23:e936266.
74. Almeida, D.R. Chronic myelogenous leukemia presenting with bilateral optic disc neovascularization / D.R. Almeida, E.K. Chin, L.W. Grant // *Can. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 68–70.
75. An Atypical Initial Presentation of Chronic Myeloid Leukemia with Central Nervous System and Lymph Node Blast Crises / K.A. Abuelgasim, S. Alshieban, N.A. Almubayi [et al.] // *Case Rep. Oncol.* – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 415–421.
76. Arachchillage, D.R. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms / D.R. Arachchillage, M. Laffan // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2019. – Vol. 45, № 6. – P. 604–611.
77. Asakura, H. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms / H. Asakura // *Rinsho Ketsueki.* – 2018. – Vol. 59, № 8. – P. 1034–1041.
78. Atypical proliferative retinopathy as the presenting feature of chronic myeloid leukemia in a patient with diabetes mellitus / M. al Falah, B.G. Ballios, S.C. Yeung [et al.] // *Retin Cases Brief Rep.* – 2023. Vol. 17, № 1. – P. 61–64.
79. Basu, S. Bilateral toxoplasma retinochoroiditis in a patient with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate / S. Basu, T. Das, G. Biswas // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 64–65.
80. Bhatti, M.T. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer drugs / M.T. Bhatti, A.K. Salama // *Eye (Lond).* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 287–301.
81. Bilateral Hypopyon Uveitis in Chronic Myeloid Leukemia / M. Tyagi, V. Govindhari, R.R. Pappuru [et al.] // *Ocul. Oncol. Pathol.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 12–15.
82. Bilateral serous retinal detachment in lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia / K. Umemura, K. Fujita, A. Jinno [et al.] // *Case Rep. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 555–561.

83. Brown, N.J. Bilateral vision loss as initial presentation of chronic myeloid leukemia in a young adult: A case report and review of the literature / N.J. Brown, E.A. Kaya, J.G. Haymore [et al.] // *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* –2022. – V. 26:101579.
84. Buzaid, A.N. Sudden visual loss as an initial manifestation of chronic myeloid leukemia / A.N. Buzaid, A.M. Al-Amri // *Saudi J. Med. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 278–280.
85. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythaemia vera / K. Rao, S.B. Shenoy, Y. Kamath [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2016:bcr2016216417.
86. Cerebral venous sinus thrombosis in polycythemia vera patients with JAK2V617F mutation / H.X. Shen, X.Q. Huang, C.Q. Fan [et al.] // *Chin Med. J.* – 2021. – Vol. 134, № 10. – P. 1251–1253.
87. Changes in retinal circulation and choroidal thickness in patients with acute myeloid leukemia detected by optical coherence tomography angiography / L. Yang, Y. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Front. Med.* – 2023. – 10:1117204.
88. Chawla, R. Panuveitis simulating ocular Behçet's in cases of chronic myelogenous leukaemia in remission / R. Chawla, K. Tripathy // *BMJ Case Rep.* – 2017. – Vol. 23. – bcr2017222238.
89. Chinta, S. Bilateral exudative retinal detachment as a presenting sign of acute lymphoblastic leukemia / S. Chinta, P.K. Rani, U. Manusani // *Middle East Afr. J.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 410–412.
90. Chin-Yee, B. Successful treatment of imatinib-induced periorbital edema with a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor / B. Chin-Yee, A. Xenocostas // *Ann. Hematol.* – 2022. – Vol. 101, № 6. – P. 1373–1374.
91. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after lymphoma in a child / K. Zahra, W. Ben Fredj, Y. Ben Youssef [et al.] // *Oncology Research and Treatment.* – 2012. – Vol. 35, № 11. – P. 690-693.
92. Chronic myeloid leukemia presenting with bilateral central retinal vein occlusion and massive retinal infiltrates / N. Goel, B. Pangtey, M. Thakar [et al.] // *J. AAPOS.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 406-408.

93. Chronic myeloid leukemia presenting with visual and auditory impairment in an adolescent: an insight to management strategies / M. Gokce, S. Unal, B. Bayrakçı [et al.] // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* – 2010. Vol. 26, № 3. – P. 96–98.
94. Clinical and imaging characteristics of orbital leukemic tumors / M. Bidar, M.W. Wilson, S.J. Laquis [et al.] // *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 87–93.
95. Evaluation of anemia after long-term treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase / M.S. Moura, T.C.L. Benevides, M.T. Delamain [et al.] // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 329–334.
96. Evaluation of macular and optic disc radial peripapillary vessel density with optical coherence tomography angiography in iron deficiency anemia / S. Koca, E. Bozkurt, Ö. Eroğul [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2022. – Vol. 38. – 102744.
97. Evaluation of microvascular network with optical coherence tomography angiography (OCTA) in branch retinal vein occlusion (BRVO) / L. Chen, M. Yuan, L. Sun. [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 20, № 1:154.
98. Eye: the door to undiagnosed chronic myeloid leukaemia / L. Gawas, N. Sahoo, A. Khalsa [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14, № 5:e240949.
99. Eze, B.I. Ophthalmic manifestations of leukemia in a tertiary hospital population of adult Nigerian Africans / B.I. Eze, G.O. Ibegbulam, S. Ocheni // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* – 2010. – V. 17. – P. 325-9.
100. Ferro, J. M. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update / J.M. Ferro, J. Infante // *J. Neurol.* – 2021. – Vol. 268, № 9. – P. 3480–3492.
101. Ghanbarnia, M. Leukemic retinopathy presenting as concurrent bilateral subhyaloid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage in a patient with acute monocytic leukemia: a case report / M. Ghanbarnia, S. Sedaghat, S.A. Rasoulinejad // *J. Med. Case Rep.* – 2022. – Vol. 16, № 1:466.
102. Gonadotropin secreting pituitary adenoma associated with erythrocytosis: case report and literature review / F. Ceccato, G. Occhi, D. Regazzo [et al.] // *Hormones (Athens).* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 131–139.

103. Griesshammer, M. Thromboembolic events in polycythemia vera / M. Griesshammer, J. J. Kiladjian, C. Besses // *Ann. Hematol.* – 2019. – Vol. 98, № 5. – P. 1071–1082.
104. Heim, D. Chronische Myeloische Leukämie – Update 2020 [Chronic myeloid leukemia - update 2020] / D. Heim, M. Ebnöther, G. Favre // *Ther. Umsch.* –2019. – V. 76, № 9. – P. 503–509.
105. Ho, W. L. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? / W.L. Ho, H. Wong, T. Yau // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91, № 7. – P. 604–609.
106. Huang, P.K. Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia / P.K. Huang, S. Sanjay // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 336–338.
107. Idiopathic intracranial hypertension presenting as iron deficiency anemia: a case report / P.Y. Sim, P. Taribagil, I.O. Woollacott [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2021. – Vol. 15, № 1:45.
108. Imatinib mesylate (Gleevec) induced unilateral optic disc edema / C. DeLuca, N. Shenouda-Awad, C. Haskes [et al.] // *Optom. Vis. Sci.* – 2012. – V. 89, № 10. – P. 16–22.
109. Imatinib-induced ophthalmological side-effects in GIST patients are associated with the variations of EGFR, SLC22A1, SLC22A5 and ABCB1 / H.B. Qiu, W. Zhuang, T. Wu [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 460–466.
110. Imatinib-induced postoperative periorbital purpura: GASP (Gleevec-Associated Surgical Purpura) in a woman with imatinib-treated chronic myelogenous leukemia / C. L. Anzalone, P.R. Cohen, R. Kurzrock [et al.] // *Dermatol Online J.* – 2014. –Vol. 20, № 1:21242.
111. In vivo effects of imatinib mesylate on human haematopoietic progenitor cells / H. Agis, E. Jaeger, B. Doninger [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 36, № 6. – P. 402–408.

112. Intermittent retinal artery occlusions as the first clinical manifestation of polycythemia vera: a case report / J. Regensburger, T. Rauchegger, L. Loacker [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2022. – V. 22., № 1. – P. 221.
113. Intracerebral hemorrhage as the first symptomatic manifestation of chronic myeloid leukemia (chronic phase): A case report and literature review / M. Ashraf, G. Naseeruddin, S.G. Zahra [et al.] // *Surg. Neurol. Int.* – 2023. – 6;14:5.
114. 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. – Vol. 7, № 3. – P. 182–184.
115. Joshi, R. S. Incidence of non-traumatic subconjunctival hemorrhage in an Indian Rural Population / R.S. Joshi, R.R. Bandgar // *Clin. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 15. – P. 183–188.
116. Kapadia, R.K. Roth spots in chronic myeloid leukemia / R.K. Kapadia, J.H. Steeves // *CMAJ.* – 2011. – Vol. 183, № 18. – E1352.
117. Kim, M.J. Case of bilateral retinal neovascularization associated with chronic idiopathic myelofibrosis / M.J. Kim, H.G. Yu // *Korean J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 131–133.
118. Kleinman, R.A. Iridocorneal leukemic infiltrate in chronic myelogenous leukemia / R.A. Kleinman, B.P. Erickson, P.R. Egbert // *Fr. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 341–343.
119. Kumar, V. Leukemic retinopathy and foveal infiltrates / V. Kumar, D. Kumawat, S. Dhakal // *Int. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 1301–1303.
120. Kwon, S.I. Optic disc edema as a possible complication of Imatinib mesylate (Gleevec) / S.I. Kwon, D.H. Lee, Y.J. Kim // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2008– Vol. 52, №4. – P. 331-333.
121. Lacerda, J.F. Chronic myeloproliferative diseases / J.F. Lacerda, S.N. Oliveira, J.M. Ferro // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 120. – P. 1073–1081.

122. Lang, G.E. Augenveränderungen bei hämatologischen Erkrankungen [Ocular findings in hematological diseases] / G.E. Lang, S.J. Lang // *Ophthalmologie*. – 2011. – Vol. 108, № 10. – P. 981–983.
123. Leukemia presenting as serous retinal detachment / A.G. Smith, N.J. London, K. Pao [et al.] // *Retin. Cases Brief. Rep.* – 2014. – Vol. 8, № 4. – P. 279–282.
124. 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.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P.116–121.
125. Leukostasis retinopathy: a new clinical manifestation of chronic myeloid leukemia with severe hyperleukocytosis / C.C. Awh, J.B. Miller, D.M. Wu [et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. – 2015. – Vol. 46, № 7. – P. 768–770.
126. Liisborg, C. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms / C. Liisborg, H.C. Hasselbalch, T.L. Sorensen // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 3:573.
127. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography / D. Bhanushali, N. Anegondi, S.G. Gadde [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 9. – P. 519–525.
128. Long-term mucocutaneous adverse effects of imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients / K. Vinay, U. Yanamandra, S. Dogra [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 57, № 3. – P. 332–338.
129. Lower CXCR3 expression in both patients with neovascular AMD and advanced stages of chronic myeloproliferative blood cancers / C. Liisborg, V. Skov, L. Kjær [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 6. – e0269960.
130. Maekawa, T. The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias / T. Maekawa, E. Ashihara, S. Kimura // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 12, № 5. – P. 327–340.
131. Mammo, D.A. Blurry vision in a patient with leukemia / D.A. Mammo, A.R. Rachitskaya, A.D. Singh // *JAMA Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 140, № 1. – P. 90–91.

132. Mansur, C. Evaluation and management of chemotherapy-induced epiphora, punctal and canalicular stenosis, and nasolacrimal duct obstruction / C. Mansur, M.L. Pfeiffer, B. Esmali // *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 9–12.
133. Miyamoto, K. Serous retinal detachment caused by leukemic choroidal infiltration during complete remission / K. Miyamoto, S. Kashii, Y. Honda // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 11. – P. 1318–1319.
134. Molecular mechanism of imatinib-induced thrombocytopenia in treatment of patients with CML / L.L. Shu, Q.L. Jiang, F.Y. Meng [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 19, № 5. – P. 1314–1318.
135. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey / R. Mesa, C.B. Miller, M. Thyne [et al.] // *BMC Cancer.* – 2016. – 16:167.
136. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials / J.S. Eaton, P.E. Miller, M.J. Mannis // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 589–604.
137. Ocular involvement – an unusual initial presentation of chronic myeloid leukemia: a case report / M. Khurana, A. Singh, H. Pal [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2023. Vol. 12, № 7. – P. 1460–1463.
138. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters / R. Dhasmana, A. Prakash, N. Gupta, S.K. Verma // *Ann. Afr. Med.* 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 97–103.
139. Ocular manifestations of leukaemia: a teaching hospital experience / O. T. Ilo, A. O. Adenekan, A. S. Alabi [et al.] // *Niger Postgrad. Med. J.* – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 205–210.
140. Ocular manifestations of leukemia: leukemic infiltration versus infectious process / K.B. Gordon, H.S. Rugo, J.L. Duncan [et al.] // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108, № 12. – P. 293–300.

141. Ocular manifestations of primary myelofibrosis / A.L. Lin, J.M. Burnham, V. Pang [et al.] // *Retin Cases Brief. Rep.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 364–367.
142. Ocular side effects in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib / M. Breccia, F. Gentilini, L. Cannella [et al.] // *Cannella Leuk. Res.* – 2008. – Vol. 32, № 7. – P. 1022–1025.
143. Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma / A. Wahab, A. Rafae, K. Mushtaq [et al.] // *Front. Oncol.* – 2021. – 11:678634.
144. Ocular toxicity of targeted therapies / D.J. Renouf, J.P. Velazquez-Martin, R. Simpson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 26. – P. 3277–3286.
145. Omoti, A. E. Ocular disorders in adult leukemia patients in Nigeria / A.E. Omoti, C.E. Omoti, R.O. Momoh // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 165– 168.
146. Ophthalmic complications of targeted cancer therapy and recently recognized ophthalmic complications of traditional chemotherapy / W.J. Kheir, M.C. Sniegowski, T. El-Sawy [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 59, № 5. – P. 493–502.
147. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India / J. Koshy, M.J. John, S. Thomas [et al.] // *Indian J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 63, № 8. – P. 659–664.
148. Ophthalmologic manifestations as initial presentation of patients with chronic myeloid leukemia: report of two cases / S.F. Mohamed, A. Qatami, A. Nashwan [et al.] // *Case Rep. Oncol.* – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 7–11.
149. Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review / M.A. Yassin, F. Ata, S.F. Mohamed [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2022. – V. 67, № 2. – P. 530–543.
150. Patients with MPNs and retinal drusen show signs of complement system dysregulation and a high degree of chronic low-grade inflammation / C. Liisborg, V. Skov, L. Kjær [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 43:101248.

151. Peripheral retinal nonperfusion associated with chronic myeloid leukemia / S. Nobacht, K.F. Vandoninck, A.F. Deutman [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, № 3. – P. 404–406.
152. Persistent bloody tears as the initial manifestation of conjunctival chloroma associated with chronic myelogenous leukemia / S. Shah, D.A. Reichstein, S.E. Lally [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 3. – P. 991–992.
153. Ploysangam, P. Iris infiltration as a sign of relapse in a child with chronic myeloid leukemia / P. Ploysangam, A.L. Reynolds // *Ophthalmology.* – 2021. – Vol. 128, № 5. – P. 780.
154. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension / J. Sussman, M. Leach, M. Greaves [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 62, № 3. – P. 229–233.
155. Pretel-Irazabala, M. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor / M. Pretel-Irazabala, A. Tuneu-Vallsb, N. Ormaechea-Pérezb // *Actas Dermo-Sifiliográficas.* – 2014. – Vol. 105. – P. 655–662.
156. Raanani, P. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients / P. Raanani, I. Ben-Bassat // *Acta Haematol.* – 2002. – Vol. 107, № 3. – P. 133–144.
157. Rane, P.R. Chronic myeloid leukaemia presenting as bilateral retinal haemorrhages with multiple retinal infiltrates / P.R. Rane, R.K. Barot, D.J. Gohel [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – V. 10, № 5. – P. 4–5.
158. Reduced vessel density and enlarged foveal avascular zone in the macula as a result of systemic hypoxia caused by SARS-CoV-2 infection / M. Kal, B. Platkowska-Adamska, D. Zarębska-Michaluk [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 926.
159. Regensburger, J. Intermittent retinal artery occlusions as the first clinical manifestation of polycythemia vera: a case report // J. Regensburger, T. Rauchegger, L. Locker // *BMC Ophthalmol.* – 2022. – V. 22, № 1. – P. 221.

160. Relating retinal blood flow and vessel morphology in sickle cell retinopathy / J. Cano, S. Farzad, M.M. Khansari [et al.] // *Eye (Lond)*. – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 886–891.
161. Retinabeteiligung bei hämatologischen Erkrankungen [Retinal manifestation in hematological diseases] / M. Rehak, N. Feltgen, P. Meier [et al.] // *Ophthalmologe*. – 2018. – Vol. 115, № 9. – P. 799–812.
162. Retinal vessel caliber, choroidal thickness and ocular pulse amplitude measurements in essential thrombocythemia / G. Pekel, M.H. Doğu, H.I. Sarı [et al.] // *Middle East. Afr. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 84–88.
163. Retro-orbital granulocytic sarcoma: case report / A. Di Marzo, G. Parca, G. Ingrosso [et al.] // *Tumori*. – 2008. – Vol. 94, № 6. – P. 869–872.
164. Roskoski, R. Jr. Targeting BCR-Abl in the treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myelogenous leukemia / R.Jr. Roskoski // *Pharmacol. Res.* – 2022. – V. 178:106156.
165. Roth spots and retinal haemorrhages as initial presentations of chronic myeloid leukaemia / N. Jacob, M. Leach, D. Tejwani [et al.] // *E. J. Haem.* – 2021. – Vol. 2, № 3. – P. 657–658.
166. Ruddy, S. M. Roth Spots / S.M. Ruddy, R. Bergstrom, V.S. Tivakaran // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2023.
167. Saleh, S. Subjective intermittent colour vision loss as the initial presentation of chronic myeloid leukemia / S. Saleh, K. Esmail, D. Albreiki // *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* – 2020. – 19:100817.
168. Schafer, A. Thrombotic, vascular, and bleeding complications of the myeloproliferative neoplasms / A. Schafer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 305–324.
169. Serous retinal detachment as a presenting feature of chronic myelogenous leukemia / J. Montero, E. Cervera, P. Palomares [et al.] // *Retin. Cases Brief. Rep.* – 2010. – Vol. – 4, № 4. – P. 394–396.

170. Severe periorbital edema secondary to imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia / J.S. Larson, L.K. Bergstrom, J.D. Cameron [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, № 7. – P. 985–986.
171. Soman, S. Ocular manifestations in leukemias and their correlation with hematologic parameters at a tertiary care setting in South India / S. Soman, N. Kasturi, R. Srinivasan [et al.] // *Ophthalmol. Retina.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 17–23.
172. Talcott, K. E. Ophthalmic manifestations of leukemia / K.E. Talcott, R.J. Garg, S.J. Garg // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 545–551.
173. Thabsuwan, K. Essential thrombocythemia manifesting as ophthalmic artery occlusion / K. Thabsuwan, Y. Chantarasorn // *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* – 2020. – 18:100724.
174. The Measurement of Elderly Volunteers' Optic Nerve Sheath Diameters by Ocular Ultrasonography / M. Avci, N. Kozaci, E. Komut // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 8. – P. 413.
175. Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers / G. Patrick [et al.] // *Journal of Crit. Care.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 168–171.
176. Uncontrolled neovascular glaucoma – an alarming manifestation of chronic myeloid leukemia on imatinib therapy – a case report and review of literature / P. Roop, D. Angmo, N. Kamble [et al.] // *Indian J. Ophthalmol.* 2019 – Vol. 67, № 2. – P. 285–287.
177. Unilateral macular choroidal neovascularization: a rare manifestation in chronic myelogenous leukemia / E.K. Pour, F. Bazvand, M.R. Mehrabi Bahar [et al.] // *J. Curr. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 103–106.
178. Vannucchi, A.M. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // A.M. Vannucchi, T. Barbui, F. Cervantes [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 85–99.

179. Vascular endothelial growth factor, a possible paracrine growth factor in human acute myeloid leukemia / W. Fiedler, U. Graeven, S. Ergün [et al.] // *Blood*. – 1997. – Vol. 89, № 6. – P. 1870–1875.
180. Visual loss as a first sign of adult-type chronic myeloid leukemia in a child / G. Rudolph, C. Haritoglou, I. Schmid [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140, № 4. – P. 750–751.
181. Vitreous hemorrhage: A rare ophthalmic adverse effect due to imatinib treatment / F. Yılmaz, M. Albayrak, P. Tıǧlıoǧlu [et al.] // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 725–728.