

Э.М. Юнусова¹, Т.Р. Мухамадеев¹, Б.А. Бакиров¹, М.Н. Пономарева²
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) – это группа гемобластозов, протекающих с нарушениями миелопоэза. Достаточно часто при ХМПЗ встречаются упоминания о поражении тканей глаз. Но, несмотря на это, в литературе недостаточно информации о факторах, приводящих к развитию офтальмологических нарушений при данной патологии.

Цель работы. Определить предикторы офтальмопатологии при ХМПЗ.

Материал и методы. В исследование включены 78 пациентов с ХМПЗ (основная группа) и 61 доброволец без гемобластозов (контрольная группа). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Всем обследованным проведена комплексная офтальмологическая и лабораторная диагностика.

Результаты. Патология глаз у больных ХМПЗ встречалась значительно чаще, чем у обследованных без гемобластозов (для переднего сегмента – $p < 0,05$; для заднего сегмента – $p < 0,01$). Уровень тромбоцитов при ХМПЗ был выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Глазные нарушения у пациентов развивались на фоне достоверного увеличения возраста и длительности заболевания ($p < 0,05$).

Выводы. Зрелый возраст, длительное течение ХМПЗ, измененные лабораторные показатели крови могут являться возможными предикторами развития глазных нарушений у таких больных.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, офтальмологические проявления, предикторы, зрелый возраст, длительное течение заболевания, тромбоциты.

E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov, M.N. Ponomareva
**PROGNOSIS OF OPHTHALMOPATHOLOGY
IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**

Chronic myeloproliferative diseases (CMPD) are a group of hemoblastoses that occur with impaired myelopoiesis. Quite often there are mentions of damage to eye tissues in CMPD. But despite this, there is not enough information in the literature about the factors leading to the development of ophthalmological disorders in this pathology.

The objective of the work is to determine the predictors of ophthalmopathy in CMPD.

Material and methods. The study included 78 patients with CMPD (main group) and 61 volunteers without hemoblastoses (control group). The groups were comparable in gender and age. All the examined patients underwent comprehensive ophthalmological and laboratory diagnostics.

Results. Eye pathology in patients with CMPD was significantly more common than in those without hemoblastoses (for the anterior segment it was $p < 0,05$; for the posterior segment it was $p < 0,01$). Platelet levels in CMPD were higher compared to the control group ($p < 0,05$). Eye disorders in patients developed against the background of a significant increase in the age and duration of the disease ($p < 0,05$).

Conclusions. Mature age, prolonged course of CMPD, and altered laboratory blood counts may be possible predictors of the development of eye disorders in such patients.

Key words: chronic myeloproliferative diseases, ophthalmological manifestations, predictors, mature age, long-term course of disease, platelets.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) – это обширная группа гемобластозов, характеризующаяся пролиферацией одной или нескольких линий миелопоэза вследствие мутаций в генетическом материале кроветворных клеток. Основные заболевания, входящие в структуру ХМПЗ: хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Последние две нозологии по схожести патогенетических механизмов объединяются в одну обширную группу – Ph-негативные ХМПЗ. В целом патология носит системный характер, описаны случаи вовлечения в процесс тканей глаз [8,10,11].

Офтальмологические проявления, развивающиеся при гемобластозах, могут быть первичными (инфильтрация патологическими клетками, в частности лейкоэмическими),

также вторичными (на фоне гематологических сдвигов и проводимого лечения), причем считается, что вторичные поражения больше характерны именно для хронических пролиферативных заболеваний кроветворной ткани [1,10]. Согласно литературным данным при ХМПЗ наблюдается вовлечение в патологический процесс всех структур глаза, описаны как легкие точечные изменения, не влияющие на зрительные функции, так и серьезные обширные нарушения, приводящие к слепоте [7,11,12]. Поражение органа зрения при опухолевых заболеваниях крови может быть начальным проявлением, впоследствии приводящим к постановке основного диагноза, а также наблюдаться при рецидивах гемобластоза, что является плохим прогностическим признаком течения ХМПЗ [2,11]. Также имеются данные о том, что наличие офтальмо-

гических нарушений связано с продолжительностью жизни таких пациентов: пятилетняя выживаемость у пациентов с поражением глаз, по данным M.P. Seraly et al, была более чем в два раза ниже, чем у больных без характерной симптоматики со стороны органа зрения [8]. Несмотря на то, что учеными описаны различные глазные проявления при новообразованиях крови, на сегодняшний день недостаточно информации о каких-либо предрасполагающих факторах, влияющих на возникновение офтальмологических нарушений при таких заболеваниях, о возможной зависимости глазной симптоматики от измененных показателей крови, что своевременно позволило бы прогнозировать наступление нарушений со стороны органа зрения и, соответственно, повлиять на течение основного заболевания.

Цель исследования – определить предикторы офтальмопатологии при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

Материал и методы

Нами было обследовано 78 пациентов с описанной выше группой гемобластозов, из них 27 (34,6%) мужчин и 51 (65,4%) женщина. Средний возраст больных составил $53,5 \pm 1,7$ года. Контрольная группа состояла из 61 добровольца без какой-либо патологии кроветворной ткани, среди них 20 (32,8%) мужчин и 41 (67,2%) женщина. Средний возраст – $48,5 \pm 2,1$ года. Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое обследование, в том числе при помощи специальных неинвазивных методов диагностики, включающих оптическую когерентную томографию (ОКТ) с функцией ангиографии и ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов, а также лабораторное исследование крови (общий анализ крови и коагулограмма). Для сравнения частоты встречаемости поражения органа зрения с контрольной группой все пациенты с ХМПЗ были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – 55 (70,5%) человек, во вторую – с Ph-негативными ХМПЗ – 23 (29,5%) человека. Помимо этого, больные с ХМПЗ по результатам комплексной диагностики были разделены на группы по наличию и отсутствию наиболее часто встречающихся офтальмологических проявлений в переднем и заднем отрезках глаз.

Для оценки результатов использованы методы описательной статистики, для проверки нормальности распределения проведен тест Шапиро–Уилка. Поскольку распределе-

ние признаков в исследуемых группах не являлось нормальным, для их сравнения был применен тест 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 2204 и RStudio 4.2.2. Достоверность различий считали установленной при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам комплексного обследования у подавляющего большинства пациентов – 70 (89,7%) человек с ХМПЗ были выявлены изменения со стороны органа зрения. Офтальмологические проявления чаще встречались в заднем сегменте глаза. Наибольшее количество случаев нарушений в данном отделе глаза составила патология сетчатки и хориоидеи – у 38 (48,7%) пациентов, превалировали изменения калибра ретинальных сосудов – у 26 (33,3%), витреомакулярного интерфейса – у 16 (20,5%) и макулярной дегенерации – у 14 (17,9%). В переднем отделе глазного яблока у большинства пациентов (в основном при ХМЛ) были выявлены частые субконъюнктивальные кровоизлияния – у 22 (28,2%) пациентов и периорбитальный отек – у 15 (19,2%) пациентов.

По данным обследования лиц контрольной группы офтальмологические нарушения были найдены у 23 (37,7%) человек, изменения также были зафиксированы в обоих отделах глазного яблока. В переднем сегменте глаза превалировала катаракта – у 7 (11,5%) обследованных. Периорбитального отека и субконъюнктивальных кровоизлияний обнаружено не было. Случаи поражения заднего сегмента глазного яблока были представлены в основном изменением сосудистого калибра сетчатки – 6 (9,8%).

По результатам статистических исследований обнаружено, что патология переднего сегмента в первой (ХМЛ) и второй подгруппах (Ph-негативные ХМПЗ) пациентов встречалась достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$; $p = 0,027$ соответственно). Установлено, что изменения в заднем отделе глаза обнаруживались также чаще в обеих подгруппах больных с ХМПЗ по сравнению с обследованными без гемобластозов ($p = 0,004$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом патология сетчатой и сосудистой оболочек встречалась чаще с одинаковым уровнем достоверности в обеих подгруппах пациентов с ХМПЗ по сравнению с группой контроля

($p < 0,001$). К тому же были обнаружены достоверные различия в лабораторных анализах больных по сравнению с обследованными без патологии кроветворения. Так, у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями уровень тромбоцитов был достоверно выше ($752,0 \pm 71,8 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группой контроля ($281,1 \pm 8,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$)).

По результатам сравнения групп больных с ХМПЗ по наличию и отсутствию поражения органа зрения у пациентов с частыми субконъюнктивальными кровоизлияниями в общем анализе крови был обнаружен достоверно более низкий уровень тромбоцитов по сравнению с теми пациентами, у которых данного клинического симптома не наблюдалось ($285,0 \pm 44,3 \times 10^9/\text{л}$; $492,5 \pm 44,7 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,0014$).

Патология сетчатки и хориоидеи была выявлена у больных с достоверно более высоким уровнем тромбоцитов в общем анализе крови ($565,1 \pm 50 \times 10^9/\text{л}$; $307,1 \pm 44,2 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,0002$).

Проанализировав анамнестические данные пациентов, было также установлено, что поражения органа зрения развивались на фоне достоверного увеличения возраста, а также длительности течения заболевания ($p < 0,05$).

На основании полученных результатов нами были предложены и запатентованы в Федеральном институте промышленной собственности способы прогнозирования офтальмопатологии при ХМПЗ (патенты РФ на изобретения № 2798930 от 29.06.2023, № 2803230 от 11.09.2023, № 2803690 от 19.09.2023) [3,4,5].

Обсуждение

Вторичные офтальмологические изменения при ХМПЗ могут развиваться вследствие ишемических, геморрагических и тромботических событий, возникающих при гемобластозах, а также на фоне длительного специфического лечения [1,7,12,14]. Обнаруженные достоверно чаще встречающиеся изменения в тканях глаз у пациентов с ХМПЗ по сравнению с группой контроля могут свидетельствовать о возникновении подобных изменений вследствие патологии гемопоэза. К тому же у лиц с ХМЛ достоверность нарушений в переднем отделе выше, что, скорее всего, говорит об окулотоксичности ингибиторов тирозинкиназы (ИТК).

Периорбитальный отек и частые субконъюнктивальные кровоизлияния были выявлены в большом количестве у лиц первой подгруппы; во второй подгруппе и группе контроля такие симптомы либо не были обнаружены, либо регистрировались в единичных случаях, что согласуется с литературными данными о влиянии ИТК, в частности иматиниба, на развитие у больных именно этих проявлений [9,13].

Проявления геморрагического синдрома при ХМПЗ мы наблюдали в виде частых субконъюнктивальных кровоизлияний. Как известно, при пролиферативных заболеваниях крови повышенная кровоточивость возникает вследствие тромбоцитопении. Так, нами была обнаружена тенденция к снижению тромбоцитов у пациентов с частыми гипосфагмами.

Зачастую при ХМПЗ также наблюдаются тромботические осложнения вследствие усиленной выработки факторов свертывания, агрегации форменных элементов [6].

В статье А. R. Rosental показано, что патология глазного дна (микроаневризмы, неоваскуляризация) у больных с гемобластозами возникла вследствие гипервязкости крови за счет тромбоцитоза [15]. Это также подтверждается и в нашей работе: у пациентов с достоверным увеличением уровня тромбоцитов была выявлена патология сетчатки и сосудистой оболочки, в том числе хориоидальная неоваскуляризация.

Выводы

Полученные данные при клинико-функциональном обследовании пациентов: зрелый возраст, длительное течение ХМПЗ, достоверно измененные лабораторные показатели крови – могут являться возможными предикторами развития глазных нарушений у больных с данной группой гемобластозов. Прогнозирование офтальмопатологии по подобным критериям у таких пациентов может быть использовано любым врачом амбулаторно-поликлинического звена, что позволит предупредить нарушения зрительных функций и повысить качество жизни пациентов. Ввиду того, что поражение органа зрения при гемобластозах является неблагоприятным признаком заболевания, немаловажными являются своевременный прогноз и ранняя диагностика глазных изменений при ХМПЗ ввиду возможной взаимосвязи наличия таких проявлений и течения основного заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Юнусова Эльвира Маратовна – заочный аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zainullina16@mail.ru.

Мухаммадеев Тимур Рафаэльевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)275-97-65. E-mail: photobgmu@gmail.com.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 235-32-23. E-mail: bakirovb@gmail.com.

Пономарева Мария Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии института клинической медицины ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: mariyponomareva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемобласты. Особенности поражения глаз / Л. Ф. Руднева [и др.] – Тюмень: Коновалов И. С., 2020. – 90 с.
2. Клинические проявления и механизмы развития поражения глаз при гемобластазах / Н. Ю. Юсеф [и др.] // Офтальмология. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 528-535. – DOI 10.18008/1816-5095-2023-3-528-535.
3. Способ прогнозирования наличия патологии хориокапилляров в проекции макулярной области при хронических миелолипролиферативных заболеваниях: патент № 2798930 С1 Рос. Федерация; заявл. 30.12.2022; опубл. 29.06.2023. Бюл. № 19. 8 с.
4. Способ прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе: патент № 2803230 С1 Рос. Федерация; заявл. 17.01.2023; опубл. 11.09.2023 Бюл. № 26. 7 с.
5. Способ прогнозирования наличия патологии витреомакулярного интерфейса при хроническом миелоидном лейкозе: патент № 2803690 С1 Рос. Федерация; заявл. 17.01.2023; опубл. 19.09.2023 Бюл. № 26. 8 с.
6. Проблема тромботических осложнений при Ph-негативных миелолипролиферативных новообразованиях / Е. В. Ефремова [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 19-28. – DOI 10.34883/PL2022.8.1.002.
7. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелолипролиферативных новообразований / Л. К. Мошетова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 3. – С. 208-212. – DOI 10.15690/vramn2277.
8. A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy / M. P. Seraly [et al.] // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. – 2019. – V. 14. – P. 67-69. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.02.003.
9. Imatinib-induced ophthalmological side-effects in GIST patients are associated with the variations of EGFR, SLC22A1, SLC22A5 and ABCB1 / H. B. Qiu [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 460-466. doi: 10.1038/tpj.2017.40.
10. 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. doi: 10.3390/cancers12030573.
11. Ophthalmologic manifestations as initial presentation of patients with chronic myeloid leukemia: report of two cases / S. F. Mohamed [et al.] // Case Rep. Oncol. 2020; 13 (1): 7-11. doi: 10.1159/000504928.
12. Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review / M. A. Yassin [et al.] // Surv. Ophthalmol. – 2022. – V. 67., № 2. – P. 530-543. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.07.001.
13. 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. DOI: 10.1016/j.adengl.2014.07.010.
14. Chronic myeloid leukaemia presenting as bilateral retinal haemorrhages with multiple retinal infiltrates / P. R. Rane [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – V. 10., № 5. – P. 4-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/18215.7822.
15. Rosenthal A. R. Ocular manifestations of leukemia / A. R. Rosenthal // Ophthalmology. 1983 Aug;90(8):899-905. doi: 10.1016/s0161-6420(83)80013-x.

REFERENCES

1. Rudneva L.F. [et al.] Gemoblastozy. Osobennosti porazheniya glaz (Hemoblastosis. Features of eye damage). Tyumen': Konovalev I. S. 2020:90. (In Russ).
2. Yusef N. Yu. [et al.] Clinical manifestations and mechanisms of development of eye damage in hemoblastosis. Ophthalmology.2023;20(3): 528-535. (In Engl). DOI 10.18008/1816-5095-2023-3-528-535.
3. Sposob prognozirovaniya nalichija patologii horiokapilljarov v proekcii makuljarnoj oblasti pri hronicheskikh mieloproliferativnyh zabolevanijah (A method for predicting the presence of choriocapillary pathology in the projection of the macular area in chronic myeloproliferative diseases): patent № 2798930 C1 Ros. Federacija; zajavl. 30.12.2022; opubl. 29.06.2023; Bjul. 19:8. (in Russ).
4. Sposob prognozirovaniya nalichija oftalmologicheskikh naruszenij pri hronicheskom mieloidnom lejkoze (Method of predicting the presence of ophthalmic disorders in chronic myeloid leukemia): patent № 2803230 C1 Ros. Federacija; zajavl. 17.01.2023; opubl. 11.09.2023; Bjul. № 26:7 (in Russ).
5. Sposob prognozirovaniya nalichija patologii vitreomakuljarnogo interfejsa pri hronicheskom mieloidnom lejkoze (Method of predicting the presence of pathology of the vitreomacular interface in chronic myeloid leukemia): patent № 2803690 C1 Ros. Federacija; zajavl. 17.01.2023; opubl. 19.09.2023; Bjul. № 26:8 (in Russ).
6. Efreмова E. V. [et al.] Problems of thrombotic events in PH-negative myeloproliferative neoplasms. Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. 2022; 8(1):19-28. (in Russ).
7. Moshetova L. K. [et al.] Contemporary interpretations of ophthalmological manifestations of chronic myeloproliferative neoplasms. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.2023;78(3):208-212. (in Russ). DOI 10.15690/vramn2277.
8. Seraly M. P. [et al.] A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2019;(14):67-69. (In Engl). DOI 10.1016/j.ajoc.2019.02.003.
9. Qiu H. B. [et al.] Imatinib-induced ophthalmological side-effects in GIST patients are associated with the variations of EGFR, SLC22A1, SLC22A5 and ABCB1. Pharmacogenomics J. 2018;18(3):460-466. (In Engl). DOI 10.1038/tpj.2017.40.
10. Liisborg C., Hasselbalch H. C., Sorensen T. L. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Cancers (Basel). 2020;12(3):573. (In Engl). DOI 10.3390/cancers12030573.
11. Mohamed S. F. [et al.] Ophthalmologic manifestations as initial presentation of patients with chronic myeloid leukemia: report of two cases. Case Rep. Oncol. 2020;13(1):7-11. (In Engl). DOI 10.1159/000504928.
12. Yassin M. A. [et al.] Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review. Surv. Ophthalmol. 2022;67(2):530-543 (In Engl). DOI 10.1016/j.survophthal.2021.07.001.
13. Pretel-Irazabala M., Tuneu-Vallsb A., Ormaechea-Pérezb N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2014;(105):655-662. (In Engl). DOI 10.1016/j.adengl.2014.07.010.
14. Rane P. R. [et al.] Chronic myeloid leukaemia presenting as bilateral retinal haemorrhages with multiple retinal infiltrates. J. Clin. Diagn. Res. 2016;10(5):4-5. (In English). DOI 10.7860/JCDR/2016/18215.7822.
15. Rosenthal A. R. Ocular manifestations of leukemia. Ophthalmology. 1983;90(8):899-905. (In Engl). DOI 10.1016/s0161-6420(83)80013-x.