

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-95-113>



Первичный, постполицитемический, посттромбоцитемический миелофиброз: офтальмологические проявления в дебюте и в процессе терапии

О.Ю. Виноградова^{1–3}, Л.Б. Егорян¹, Д.И. Шихбабаева¹, А.Л. Неверова¹,
М.М. Панкрашкина¹, Л.К. Мошетева⁴

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anyuta6549@yandex.ru

Введение. Сведений об офтальмологических проявлениях миелофиброза (МФ), их зависимости от гематологических, морфологических, генетических показателей, поражении глаз в процессе лечения немного; публикации об изменениях глаз на фоне таргетной терапии отсутствуют.

Цель исследования – изучение спектра и частоты офтальмологических проявлений первичного, постполицитемического, посттромбоцитемического МФ при его диагностике и в процессе терапии.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое контролируемое исследование включены 128 человек: 98 пациентов с первичным, постполицитемическим, посттромбоцитемическим МФ в хронической фазе (17 – в дебюте; 30 – длительно получавших гидроксикарбамид; 51 – длительно получавших руксолитиниб), наблюдавшихся в ММНКЦ им. С.П. Боткина, и 30 здоровых участников контрольной группы. Проведены гематологическое, офтальмологическое, генетическое обследования.

Результаты. Установлено, что офтальмологические проявления сопровождают МФ уже в дебюте заболевания: статистически значимо более высокая по сравнению с контрольной группой частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, ремоделирования фовеолярной аваскулярной зоны (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва, уменьшения толщины субфовеолярной хориоидеи.

Терапия МФ руксолитинибом по оцененным параметрам безопасна для органа зрения и имеет положительный терапевтический эффект в сравнении с дебутом МФ и терапией гидроксикарбамидом: меньше периметр фовеолярной аваскулярной зоны, выше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва. Имеется статистически значимая связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $<3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина $<100 \text{ г/л}$, высокой степенью фиброза, наличием мутации *JAK2 V617F*; увеличения частоты ангиопатии – с количеством лейкоцитов $<4,0$ и $>9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $>5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, высокой степенью риска по Динамической международной шкале оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS). У больных в дебюте первичного МФ показатели сосудистой и перфузионной плотности слоя хориокапилляров статистически значимо коррелируют с уровнем тромбоцитов и гемоглобина.

Заключение. Проведенный поиск офтальмологических проявлений при МФ в дебюте и в процессе терапии на большой когорте пациентов во многом является новаторским и требует дальнейших исследований, полученные результаты подтверждают необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных МФ.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, миелопролиферативное заболевание, миелофиброз, *JAK2 V617F*, таргетная терапия, руксолитиниб, офтальмологическое проявление, ретинопатия, ангиоретинопатия, клиническая практика

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Егорян Л.Б., Шихбабаева Д.И. и др. Первичный, постполицитемический, посттромбоцитемический миелофиброз: офтальмологические проявления в дебюте и в процессе терапии. Онкогематология 2025;20(1):95–113.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-95-113>

Primary and secondary myelofibrosis: ophthalmological manifestations at onset and during therapy

O. Yu. Vinogradova^{1–3}, L. B. Egoryan¹, D. I. Shikhbabaeva¹, A. L. Neverova¹, M. M. Pankrashkina¹, L. K. Moshetova⁴

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Anna Leonidovna Neverova anyuta6549@yandex.ru

Background. There is little information about ophthalmological manifestations of myelofibrosis (MF), their dependence on hematological, morphological, genetic parameters, and eye damage during therapy, and there are no publications on eye changes during targeted therapy.

Aim. To study the spectrum and frequency of ophthalmological manifestations of primary, post-polycythemic, post-thrombocytopenic MF at the diagnosis and during therapy.

Materials and methods. A prospective single-center controlled study included 128 people: 98 patients with primary, post-polycythemic, post-thrombocytopenic MF in the chronic phase (17 at onset, 30 long-term receiving hydroxycarbamide, 51 long-term receiving ruxolitinib), observed at the Botkin Hospital and 30 healthy participants of the control group. Ophthalmological and genetic studies were conducted.

Results. It has been established that ophthalmologic manifestations accompany MF already at the onset of the disease: significantly higher frequency of retinal angiopathy and angioretinopathy, decreased retinal sensitivity in the macular area, remodeling of the foveolar avascular zone (increased perimeter, decreased circumference index), low vascular and perfusion density of the retina, choroid and optic disc, decreased thickness of the subfoveolar choroid compared with the control group.

Ruxolitinib MF therapy is safe for the visual organ according to the assessed parameters and has a positive therapeutic effect compared with MF onset and hydroxycarbamide therapy: such patients demonstrated smaller perimeter of the foveolar avascular zone, higher vascular and perfusion density of the retina, choroid and optic disc. There was a statistically significant association between an increased frequency of retinal angiopathy and angioritinopathy with a platelet count less than $100 \times 10^9/L$, erythrocytes less than $3.7 \times 10^{12}/L$, hemoglobin level less than 100 g/L, high degree of fibrosis (MF-3), presence of the *JAK2* V617F mutation; the increased frequency of angiopathy associated with the leukocyte count less than $4.0 \times 10^9/L$ and more than $9.0 \times 10^9/L$, erythrocytes more than $5.1 \times 10^{12}/L$, high risk according to DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System). Vascular and perfusion density of the choriocapillary layer in patients at the onset of primary MF significantly correlated with the level of platelets and hemoglobin.

Conclusion. The conducted search for ophthalmological manifestations on a large cohort of MF patients at the onset and during therapy is largely innovative and requires further research, and also confirms the need to include a consultation with an ophthalmologist in the examination algorithm for MF patients.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, myeloproliferative disease, myelofibrosis, *JAK2* V617F, targeted therapy, ruxolitinib, ophthalmological manifestation, retinopathy, angioretinopathy, clinical practice

For citation: Vinogradova O. Yu., Egoryan L. B., Shikhbabaeva D. I. et al. Primary and secondary myelofibrosis: ophthalmological manifestations at onset and during therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):95–113. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-95-113>

Введение

Миелофиброз (МФ) — хроническое заболевание, характеризующееся трансформацией на уровне стволовой гемопоэтической клетки, опухолевой пролиферацией клеточных линий миелопоэза в костном мозге, фиброзом костного мозга, сопровождающееся спленомегалией, появлением очагов экстрамедуллярного гемопоэза, изменением показателей периферической крови. Различают первичный МФ (ПМФ) и сравнимый

по патогенезу и клиническим проявлениям вторичный МФ; развивающиеся вследствие прогрессирования истинной полицитемии — постполицитемический МФ (пост-ИП МФ) и эссенциальной тромбоцитемии — посттромбоцитемический (пост-ЭТ МФ) [1, 2]. Патогенез МФ, как и других классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, обусловлен 3 ключевыми драйверными мутациями: *JAK2*, *CALR* и *MPL*, а также активацией основных клеточных

сигнальных путей, включая JAK-STAT [3–5]. Тем не менее указанные драйверные мутации не всегда являются первичными событиями, инициирующими развитие МФ; исходная мутация, запускающая опухолевый процесс, до сих пор остается неопределенной [6, 7]. Описано также значение мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга – не драйверных мутаций, которые имеют важное прогностическое значение и используются для подтверждения диагноза (клональности), особенно в случаях отсутствия 3 драйверных мутаций при так называемом трижды отрицательном статусе (TNS). Сочетание TNS с наличием не драйверных мутаций при МФ является крайне неблагоприятным прогностическим фактором для его течения [8, 9].

Миелофиброз характеризуется многообразием клинических проявлений, включая синдромы опухолевой интоксикации, опухолевой пролиферации, анемический, геморрагический синдромы, синдром инфекционных осложнений, портальную гипертензию, проявления, обусловленные компрессией органов за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии [10].

Работ, касающихся офтальмологических нарушений у пациентов при МФ, как и при других хронических миелопролиферативных новообразованиях, крайне мало, в то время как характер данных нарушений при этом заболевании разнообразен. Довольно редко наблюдается прямое поражение органа зрения, придаточного аппарата глаза и орбиты с инфильтрацией неопластическими клетками. Однако все же в литературе имеются данные о поражении при ПМФ орбиты и слезной железы опухолевыми клетками, неопластической инфильтрации тканей орбиты, склеры и хориоидеи с последующим развитием проптоза, экссудативной отслойки сетчатки и двусторонней закрытоугольной глаукомы [11, 12]. Наиболее часто описываются вторичные изменения органа зрения, связанные с такими гематологическими проявлениями, как тромбоцитоз, эритроцитоз и лейкоцитоз, которые могут вызывать нарушения микрососудистого кровообращения, связанные с агрегацией и спонтанной активацией лейкоцитов и тромбоцитов, повышенной вязкостью крови. Такие нарушения вызывают обратимые нейроофтальмологические симптомы, которые часто описываются как часть типичных или атипичных транзиторных и мигренеподобных ишемических атак, при которых могут наблюдаться нечеткость зрения, преходящая монокулярная слепота, гемианопсия, мерцающие скотомы [13]. Также проявлениями гипервязкости являются микроаневризмы сосудов сетчатки, ишемические ватобразные очаги, кровоизлияния в стекловидное тело, интратретинальные, преретинальные, субретинальные кровоизлияния, расширение и извитость вен сетчатки, окклюзии вен, артерий сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), отек ДЗН, неоваскуляризация [14].

Сведений о частоте встречаемости офтальмологических изменений у пациентов с МФ, их зависимости

от показателей крови в мировой и отечественной литературе крайне мало, связь с цитогенетическими и молекулярно-генетическими маркерами не прослежена, динамика офтальмологических показателей при применении лекарственной терапии освещена в единичных статьях [15], публикации относительно изменений на фоне таргетной терапии отсутствуют. В то же время результаты таких исследований могут иметь большое значение для своевременного выявления проблем со стороны зрения у пациентов с МФ, при необходимости – проведения офтальмологической коррекции, формирования тактики офтальмологического обследования больных МФ в целом, а также выявления возможных ассоциаций частоты и степени офтальмологических проявлений с выраженностью симптоматики МФ, степени развития фиброза с прогностической целью и в целях мониторинга терапии миелопролиферативного новообразования.

Цель исследования – изучение спектра и частоты офтальмологических проявлений ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ при его диагностике и в процессе терапии.

Материалы и методы

В 2021–2024 гг. проведено проспективное одноцентровое контролируемое исследование, включившее 128 человек (252 глаза): 98 пациентов с ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ (исследовано 192 глаза), наблюдавшихся в ММНКЦ им. С.П. Боткина (Московский городской гематологический центр, Московский городской офтальмологический центр), и 30 здоровых участников, не имеющих глазной патологии и установленного диагноза хронического миелопролиферативного новообразования (критерии отбора данной группы), обследованных в Московском городском офтальмологическом центре (исследовано 60 глаз).

Пациенты с МФ распределены на 3 группы:

- 1) с ПМФ в дебюте заболевания (17 пациентов, 33 глаза);
- 2) с ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ, длительно получавшие терапию гидроксикарбамидом (30 пациентов, 60 глаз);
- 3) с ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ, длительно получавшие терапию руксолитинибом (51 пациент, 99 глаз).

Критерием включения больных в исследование был подтвержденный диагноз ПМФ, пост-ЭТ МФ или пост-ИП МФ. ПМФ устанавливали на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г., пост-ЭП и пост-ЭТ МФ – критериев А. Tefferi и соавт. 2007 г. [16, 17].

К критериям исключения относили диагностирование у больного бластного криза, наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации, обнаружение патологии глаза, имеющей потенциальную возможность влияния на результаты работы, а также возраст моложе 18 лет.

Стратификацию риска МФ проводили в соответствии с Динамической международной шкалой оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) [18–20].

Согласно риск-адаптированным подходам к лечению пациентов с МФ, назначали терапию гидроксикарбамидом, ингибитором JAK-киназ руксолитинибом. Инициальная доза гидроксикарбамида составила 10–30 мг/кг/сут. При определении инициальной дозы руксолитиниба учитывали количество тромбоцитов в крови: при $<100 \times 10^9/\text{л}$ – 5 мг 2 раза в сутки; $100–200 \times 10^9/\text{л}$ – 15 мг 2 раза в сутки; $>200 \times 10^9/\text{л}$ – 20 мг 2 раза в сутки [20]. Дальнейшие изменения дозы проводили в зависимости от полученного ответа на лечение, наличия и степени нежелательных явлений. Критерии ответа на терапию определяли в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями, а также критериями ELN (European Leukemia Net, Европейская организация по лечению лейкозов) и IWG-MRT (International Working Group–Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, Международная рабочая группа по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований) [21, 22].

Характеристика групп пациентов с миелофиброзом

Все 98 обследованных пациентов с МФ на момент офтальмологического осмотра находились в хронической фазе заболевания. Офтальмологический осмотр больных в дебюте ПМФ проводили в период верификации его диагноза, остальных пациентов – в процессе терапии гидроксикарбамидом или руксолитинибом. Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

К моменту офтальмологического осмотра клинико-гематологический ответ на воздействие руксолитиниба получен у большинства пациентов, как минимум стабилизации заболевания к этому времени достигли 84 % больных: полный и частичный ответ – 41 % ($n = 24$); клиническое улучшение – 4 % ($n = 2$); стабилизация состояния – 37 % ($n = 19$). В 4 % ($n = 2$) случаев наблюдалось отсутствие ответа на терапию, в 4 % ($n = 2$) констатировали прогрессирование МФ. Позднее, к моменту анализа результатов исследования, 1 (2 %) больному отменили руксолитиниб в связи с его неэффективностью, 3 (6 %) пациента умерли из-за прогрессирования заболевания.

Характеристика группы контроля

Группа включала 30 пациентов (15 (50 %) мужчин и 15 (50 %) женщин), медиана возраста – 53 (26–75) года.

Методы офтальмологического обследования

Стандартное офтальмологическое обследование включило определение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) с помощью проектора опто-типов Tomey TSP-1000 (Tomey, Япония) и стандартного набора стекол; авторефрактометрию с помощью

прибора Auto Kerato-Refractometer KR-1 (Topcon, Япония); измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) с помощью пневмотонометра Computerized Tonometer CT-1P (Topcon, Япония); биомикроскопию переднего отрезка глаза с помощью щелевой лампы SL-2G (Topcon, Япония); офтальмоскопию глазного дна с помощью щелевой лампы и асферической линзы +78 дптр (Volk, США) в условиях медикаментозного мидриаза.

Специальное офтальмологическое обследование включило фоторегистрацию глазного дна с использованием цифровой фундус-камеры Visucam 500 (Zeiss, Германия); микропериметрию с помощью фундус-микропериметра MAIA (CenterVue, Италия) в программном режиме Fast exam; оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию (ОКТА) с помощью томографа Retina Scan-3000 Advance (NIDEK, Япония).

Количественную оценку показателей сосудистой сети сетчатки и хориоидеи выполняли в программном режиме Macula map – Angioscan (площадь сканирования $3,0 \times 3,0$ мм). Группу количественных показателей составляли центральная толщина сетчатки в области фовеа (мкм); толщина субфовеолярной хориоидеи (мкм); площадь (мм^2), периметр (мм) и индекс фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ); плотность гемоперфузии (%) поверхностного (ПКСС) и глубокого капиллярного сплетения сетчатки (ГКСС), слоя хориокапилляров (СХК) и глубокого слоя хориоидеи (ГСХ) в фовеальной и парафовеальной зонах макулярной области. Расчет количественных показателей проводили автоматически встроенным программным обеспечением прибора. Также использовали режим Disc Map – Angioscan – карту ДЗН с площадью нормативной базы 3×3 мм, сосудистой плотности в области радиального капиллярного сосудистого сплетения ДЗН. Показатель гемоперфузии (%) выражали отношением общей площади перфузированных сосудов (мм^2) к общей зоне измерения (мм^2). Сегментацию сосудистых сплетений сетчатки и хориоидеи проводили автоматически программным обеспечением томографа: ПКСС – на 3 мкм ниже внутренней пограничной мембраны до 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; ГКСС – 15–70 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; СХК – 10–20 мкм ниже мембраны Бруха; ГСХ (слой Саттлера и Галлера) – 20–100 мкм ниже мембраны Бруха. Некоторые показатели оценивали бинарно – по наличию или отсутствию определенных критериев: синдрома сухого глаза у пациента, ангиопатии сосудов конъюнктивы, сосудов сетчатки, интратретинальных геморрагий (фоновая ангиоретинопатия).

Генетические методы исследования

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) проводили с использованием костного мозга, в ряде случаев (при сложности диагностики) – методом

Таблица 1. Характеристика пациентов в дебюте первичного миелофиброза (МФ) и пациентов с первичным и вторичным МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом

Table 1. Characteristics of patients in the onset of primary myelofibrosis (MF) and patients with primary and secondary MF receiving hydroxycarbamide or ruxolitinib therapy

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 98) All patients (n = 98)	Пациенты с первичным МФ в дебюте (n = 17) Primary MF patients at the disease onset (n = 17)	Пациенты с МФ, получавшие гидроксикарбамид (n = 30) MF patients at hydroxycarbamide treatment (n = 30)	Пациенты с МФ, получавшие руксолитиниб (n = 51) MF patients at ruxolitinib treatment (n = 51)
Вариант МФ, n (%): MF variant, n (%):				
первичный primary	87 (89)	17 (100)	28 (93)	42 (82)
постполицитемический post-polycythemic	8 (8)	—	1 (3)	7 (14)
посттромбоцитемический post-thrombocytemic	3 (3)	—	1 (3)	2 (4)
Фаза МФ при диагностике, начале терапии и офтальмологическом осмотре, n (%): MF phase at diagnosis, initiation of therapy or ophthalmological examination, n (%):				
хроническая chronic phase	98 (100)	17 (100)	30 (100)	51 (100)
бластный криз blast crisis	0	0	0	0
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	41 (42)	6 (35)	11 (37)	24 (47)
женский female	57 (58)	11 (65)	19 (63)	27 (53)
Медиана возраста (диапазон), лет: Median age (range), years:				
при диагностике миелопролиферативного заболевания at diagnosis of myeloproliferative disease	61 (14–82)	66 (47–77)	62 (29–82)	51 (14–73)
при назначении терапии at the initiation of therapy	62 (18–82)	—	62 (29–82)	62 (18–75)
на момент офтальмологического осмотра at the moment of ophthalmological examination	66 (24–85)	66 (47–77)	71 (40–85)	66 (24–78)
Медиана длительности заболевания после диагностики (диапазон), мес: Median disease duration from diagnosis (range), months:				
до начала терапии till starting therapy	70 (2–432)	—	—	70 (2–432)
до проведения офтальмологического осмотра till the ophthalmological examination	97 (6–449)	—	54 (6–210)	109 (8–449)
Ранее проводимая терапия, n (%): Previous therapy, n (%):				
гидроксикарбамид hydroxycarbamide	39 (40)	—	—	39 (76)
интерферон альфа interferon alpha	16 (16)	—	—	16 (32)
эритропоэтины erythropoietins	2 (2)	—	—	2 (4)
другая химиотерапия other chemotherapy	6 (6)	—	—	6 (12)
Наличие тромбозов в анамнезе к началу терапии, n (%) History of thrombosis at the start of the therapy n (%)	10 (10)	1 (6)	1 (3)	8 (16)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 98) All patients (n = 98)	Пациенты с первичным МФ в дебюте (n = 17) Primary MF patients at the disease onset (n = 17)	Пациенты с МФ, получавшие гидроксиметилкарбамид (n = 30) MF patients at hydroxycarbamide treatment (n = 30)	Пациенты с МФ, получавшие руксолинитиниб (n = 51) MF patients at ruxolitinib treatment (n = 51)
Зависимость от гемотрансфузий при начале терапии, n (%) Dependence on blood transfusions at the start of the therapy, n (%)	15 (15)	—	4 (13)	11 (22)
Наличие симптомов опухолевой интоксикации при начале терапии, n (%) Presence of tumor intoxication symptoms at the start of the therapy, n (%)	47 (48)	9 (53)	3 (10)	33 (65)
Спленомегалия (>0 см из-под реберной дуги) при начале терапии, n (%) Splénomegaly (>0 cm below the costal margin) at the start of the therapy, n (%)	75 (76)	14 (82)	14 (47)	47 (92)
Группа риска по DIPSS при начале терапии, n (%): DIPSS risk group at the start of the therapy, n (%):				
низкий low	21 (21)	7 (41)	5 (17)	9 (18)
промежуточный-1 intermediate-1	39 (40)	8 (47)	14 (47)	17 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	31 (32)	1 (6)	10 (33)	20 (39)
высокий high	7 (7)	1 (6)	1 (3)	5 (10)
Степень фиброза при начале терапии, n (%): Degree of fibrosis at the start of the therapy, n (%):				
MF-1	26 (26)	10 (59)	11 (36)	5 (10)
MF-2	33 (34)	2 (12)	10 (33)	21 (41)
MF-3	39 (40)	5 (29)	9 (30)	25 (49)

Примечание. DIPSS – Динамическая международная шкала оценки прогноза.

Note. DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System.

флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с использованием периферической крови.

В качестве материала для проведения молекулярно-генетических исследований использовали периферическую кровь, которая была получена путем пункции локтевой вены и стабилизирована 2,5 % раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты в соотношении 10:1.

Определение драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени по технологии TaqMan с использованием тест-систем производства ООО «ГеноТехнология» (Москва, Россия). Качественное определение мутации *JAK2* V617F проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Определение аллельной нагрузки (процентного содержания) мутантного аллеля *JAK2* V617F проводили с использованием набора реагентов для обнаружения мутации *JAK2* V617F («Синтол», Россия) согласно

инструкции. Для выявления гена *BCR::ABL* использовали качественную и количественную ПЦР; определение мутаций генов *CALR* и *MPL* осуществляли путем аллель-специфической ПЦР (в редких случаях – секвенированием по Сенгеру) с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (США).

Для проведения секвенирования нового поколения выделяли ДНК из цельной крови набором реагентов «К-СОРБ» (НПК «Синтол», Россия) по инструкции производителя. Чистоту ДНК и РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Scientific, США), при этом для всех образцов соотношение OD260/280 >1,8. Концентрацию ДНК определяли флуориметрическим количественным методом с использованием флуориметра Qubit 4.0 (ThermoFisher Scientific, США) с набором для анализа QuDye HS (Lumiprobe, Россия). Использовали готовую панель генов AmpliSeq for Illumina Myeloid Panel (Illumina Inc., США). Данная панель позволяет проводить мультиплексное целевое ПЦР-обогащение 17 генов полностью

(экзоны и интроны) и 23 генов по горячим точкам. Пробоподготовку к секвенированию нового поколения проводили с использованием набора AmpliSeq Library PLUS for Illumina (Illumina Inc., США) с индексированием AmpliSeq UD Indexes for Illumina (Illumina Inc., США) по инструкции производителя. Секвенирование проводили на приборе MiSeqDx (Illumina Inc., США) с набором MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina Inc., США).

Для анализа полученных данных использовали приложения для ампликонов ДНК (Illumina Inc., США) от BaseSpace Sequence Hub. Варианты были отобраны и отфильтрованы с использованием различных баз данных, включая COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), и классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями AMP/ASCO/CAP, Clinical Genome Resource, Cancer Genomics Consortium, Variant Interpretation for Cancer Consortium по интерпретации и отчетности соматических вариантов [23, 24].

Статистическая обработка полученных результатов

Сбор сведений и их последующий анализ выполняли в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладных программ Statistica 10, SAS JMP 11. Распределение количественных показателей проверяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для описания количественных показателей использовали средние арифметические величины стандартных отклонений ($M \pm SD$), границы 95 % доверительного интервала или медиану нижнего/верх-

него квартилей (Q_1-Q_3) в случае отсутствия нормального распределения. Для сравнения 2 групп по количественным показателям, имеющим нормальное распределение, использовали Т-критерий Стьюдента. Для сравнения числовых данных при отсутствии нормального распределения использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнительного анализа качественных данных использовали критерий Фишера. Для сравнения ≥ 3 групп по количественному показателю использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела–Уоллиса. Статистическую значимость различий групп для категориальных и бинарных шкал определяли с помощью χ^2 -критерия для независимых групп и критерия МакНеймера – для зависимых. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С помощью коэффициента корреляции Пирсона (χ^2 -критерий) и коэффициента Спирмена проводили корреляционный анализ, определение направления корреляционной взаимосвязи количественных данных.

Результаты

Клинико-морфофункциональные офтальмологические показатели пациентов с миелофиброзом

Показатели зрительных функций пациентов в дебюте ПМФ при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом представлены в табл. 2.

У 17 пациентов (33 глаза) с дебютом ПМФ медиана МКОЗ составляла 1,0 (0,9–1,0); ВГД – 18 (16,3–20,0) мм рт. ст. Отмечены аномалии рефракции: в 36 % ($n = 12$) обследованных глаз определена миопическая рефракция; в 42 % ($n = 14$) – гиперметропическая; в 21 % ($n = 7$) – эмметропическая. В 39 % ($n = 13$)

Таблица 2. Данные анализа максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) и светочувствительности сетчатки в макулярной области в исследованных группах

Table 2. Analysis of best-corrected visual acuity (BCVA) and retinal sensitivity in the macular region in the studied groups

Группа Group	Медиана МКОЗ (Q_1-Q_3) Median BCVA (Q_1-Q_3)	Средняя светочувствительность макулярной области сетчатки, число больных (%) / число глаз (%) Average light sensitivity of the retina macular region, number of patients (%) / number of eyes (%)		
		нормальная normal	подозрительная suspect	аномальная abnormal
Пациенты с МФ: Patients with MF: в дебюте первичного МФ at primary MF onset получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	1,0 (0,9–1,0)	8 (47)/20 (61)	4 (24)/6 (18)	5 (29)/7 (21)
	0,9 (0,8–1,0)	6 (20)/23 (39)	8 (27)/14 (23)	16 (53)/23 (38)
	1 (0,9–1,0)	20 (39)/54 (55)	8 (16)/12 (12)	23 (45)/33 (33)
Контрольная группа Control group	1,0 (1,0–1,0)	30 (100)/60 (100)	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: МФ – миелофиброз.
Note. Here and in tables 3–6: MF – myelofibrosis.

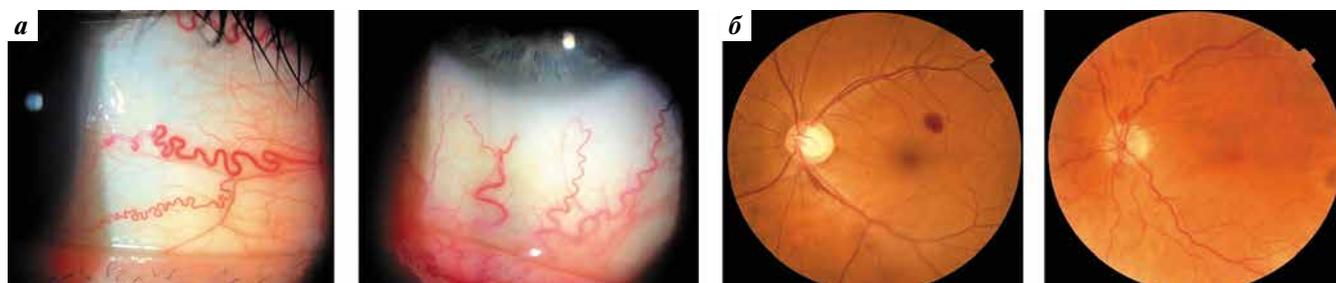


Рис. 1. Ангиопатия конъюнктивы (а) и ангиоретинопатия (б) у пациентов с миелофиброзом
Fig. 1. Conjunctival angiopathy (a) and vascular angioretinopathy (b) in patients with myelofibrosis

Таблица 3. Результаты биомикроскопии и офтальмоскопии в исследованных группах, число больных (%) / число глаз (%)

Table 3. Results of biomicroscopy and ophthalmoscopy in the studied groups, number of patients (%) / number of eyes (%)

Группа Group	Ангиопатия конъюнктивы Conjunctival angiopathy	Ангиопатия сетчатки Retinal angiopathy	Ангиоретинопатия Angioretinopathy
Пациенты с МФ: Patients with MF:			
в дебюте первичного МФ at primary MF onset	2 (12)/4 (12)	13 (76)/26 (76)	1 (6)/1 (3)
получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	3 (10)/6 (10)	24 (80)/48 (80)	5 (17)/6 (10)
получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	2 (4)/4 (4)	39 (76)/77 (75)	16 (31)/22 (22)
Контрольная группа Control group	1 (3)/2 (3)	2 (7)/4 (7)	0

случаев отмечено снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 18 % ($n = 6$) – до субнормальных значений; в 21 % ($n = 7$) – до патологически сниженных.

У 30 пациентов (60 глаз), получавших терапию гидроксикарбамидом, медиана МКОЗ составила 0,9 (0,8–1,0); ВГД – 18 (15–21) мм рт. ст. Также определены аномалии рефракции: в 23,3 % ($n = 14$) глаз – миопическая рефракция; в 33,3 % ($n = 20$) – гиперметропическая; в 43,3 % ($n = 26$) – эметропическая. В 61 % ($n = 37$) случаев наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 23 % ($n = 14$) – до субнормальных значений; в 38 % ($n = 23$) – до патологически сниженных.

В группе 51 пациента (99 глаз) с МФ, получавших руксолитиниб, медиана МКОЗ составила 1,0 (0,9–1,0); ВГД – 18 (16–20,8) мм рт. ст. Зафиксированы аномалии рефракции: в 29 % ($n = 29$) глаз – миопическая рефракция; в 26 % ($n = 26$) – гиперметропическая; в 46 % ($n = 46$) – эметропическая. Также в 45 % ($n = 45$) случаев определяли снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 12 % ($n = 12$) – до субнормальных значений; в 33 % ($n = 33$) – до патологически сниженных.

Статистически значимых отклонений показателей от контрольной группы по МКОЗ не выявлено ($p > 0,05$). Однако у пациентов всех групп выявлено статистически значимое снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области относительно конт-

рольной группы ($p < 0,05$), при этом максимальное снижение отмечено у больных, длительно принимавших гидроксикарбамид. По сравнению с этой группой в когортах больных с дебютом ПМФ и длительной терапией руксолитинибом показатель светочувствительности сетчатки был статистически значимо выше ($p < 0,05$).

По данным биомикроскопии глазного яблока у ряда больных выявлена ангиопатия конъюнктивы: у пациентов с впервые выявленным диагнозом – в 12 % ($n = 4$) случаев; у получавших длительное время гидроксикарбамид – в 10 % ($n = 6$); у продолжительно принимавших руксолитиниб – в 4 % ($n = 4$) (рис. 1, а). В 1 (1 %) случае обнаружена зрачковая мембрана (врожденная аномалия), в остальных случаях передний отдел глаза был без особенностей.

Биомикроофтальмоскопия и фундус-фоторегистрация позволили исследовать структуру глазного дна. У пациентов с впервые установленным ПМФ в 76 % ($n = 26$) случаев выявлена ангиопатия сетчатки; в 3 % ($n = 1$) – ангиоретинопатия с разнокалиберными кровоизлияниями по ходу сосудистых аркад. У пациентов, получавших продолжительное время гидроксикарбамид, ангиопатия сосудов сетчатки диагностирована в 80 % ($n = 48$) случаев, ангиоретинопатия – в 10 % ($n = 6$). Среди больных, получавших руксолитиниб, ангиопатия сосудов сетчатки определена в 75 % ($n = 77$) случаев, ангиоретинопатия – в 22 % ($n = 22$) (рис. 1, б, табл. 3).

При обследовании заднего отдела глаза в общей группе пациентов с МФ диагностированы: у 24 больных – возрастная макулярная дегенерация, сухая форма; у 13 – периферическая хориоретинальная дистрофия; у 8 – периферическая витреохориоретинальная дистрофия, которая потребовала проведения отграничительной периферической лазеркоагуляции сетчатки; у 3 – астероидный гиалоз; у 2 – невус хориоидеи. У пациентов с ангиоретинопатией отмечались разнокалиберные интравитреальные кровоизлияния во внутренних слоях сетчатки. В большинстве случаев патологических изменений при проведении количественного и качественного анализа показателей ОКТ не выявлено.

Статистически значимых различий в толщине сетчатки в областях фовеолы, фовеа и парафовеа между группами обследуемых пациентов и контрольной не обнаружено. Однако определено статистически значимое снижение толщины хориоидеи в обследуемых группах (медиана в когорте ПМФ – 235 мкм; в когортах пациентов, принимавших гидроксикарбамид, – 277 мкм; руксолитиниб – 243 мкм) по сравнению с группой контроля, где медиана толщины хориоидеи составила 326 мкм; $p < 0,05$ (табл. 4).

Результаты исследования показали, что в когортах больных с только диагностированным ПМФ, а также ПМФ, пост-ИП и пост-ИТ МФ, длительно получавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, выявлены ангиопатия конъюнктивы, сетчатки, ангиоретинопатия, что практически не определялось в группе контроля. Показатели МКОЗ были высокими и не отличались от таковых в группе контроля ($p > 0,05$). При этом во всей когорте пациентов с МФ по сравнению с группой контроля отмечено уменьшение показателей светочувствительности сетчатки в макулярной области ($p < 0,05$) (в группе больных, принимавших гидроксикарбамид, значения несколько ниже, чем у пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, полу-

чавших руксолитиниб). По данным ОКТ показатели толщины сетчатки не отличались от группы контроля ($p > 0,05$), при этом толщина хориоидеи в макулярной зоне у всей группы пациентов с МФ уменьшена ($p < 0,05$).

Анализ гемодинамических показателей макулярной области в дебюте первичного миелофиброза, при терапии гидроксикарбамидом, руксолитинибом

При оценке ретинального и хориоидального кровотока макулярной области сетчатки, оцененного с помощью ОКТ в режиме ангиографии, данные качественного анализа полученных ангиограмм позволили определить зоны, лишенные капиллярной перфузии, с обеднением сосудистого рисунка (рис. 2).

В ходе количественного анализа результатов ОКТА статистически значимых изменений площади ФАЗ у пациентов с МФ относительно группы контроля и между показателями внутри группы больных МФ не выявлено (0,32; 0,3; 0,3 мм² против 0,26 мм² в группе контроля; $p > 0,05$). При этом показатели периметра ФАЗ у пациентов с МФ были статистически значимо выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Стоит отметить статистически значимое уменьшение периметра ФАЗ у больных МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом (2,94 мм) и руксолитинибом (2,81 мм), по сравнению с пациентами в дебюте заболевания (3,11 мм) ($p < 0,05$). Отмечен сниженный индекс окружности ФАЗ в сравнении с показателями группы контроля (0,59) у больных МФ всех 3 групп: в дебюте ПМФ (0,4), получавших гидроксикарбамид (0,43) и руксолитиниб (0,44) ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между показателями различных групп больных не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5).

При анализе показателей плотности гемоперфузии ПКСС и ГКСС, СХК, ГСХ отмечено их снижение в общей когорте пациентов с МФ относительно группы контроля ($p < 0,05$). При этом максимальные показатели

Таблица 4. Медиана значений параметров макулярной области по данным оптической когерентной томографии в исследованных группах (Q_1-Q_3), мкм

Table 4. Median value of macular region parameters according to optical coherence tomography data in the studied groups (Q_1-Q_3), μm

Группа Group	Толщина сетчатки в области фовеолы Retinal thickness in foveola	Толщина сетчатки в области фовеа Retinal thickness in fovea	Толщина сетчатки в области парафовеа Retinal thickness in parafovea	Толщина хориоидеи Choroidal thickness
Пациенты с МФ: Patients with MF: в дебюте первичного МФ at primary MF onset получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	235 (223–252,8)	328 (314–335,8)	288,1 (275,8–299,1)	235 (202–366,3)
	223 (214–235)	324,5 (314,1–338,9)	289,6 (281,4–296)	277 (223–319)
	225 (214–238,3)	322,3 (303,5–332,4)	283,8 (272,4–294,2)	243 (180,3–297)
Контрольная группа Control group	223 (213–235)	320 (317–326)	298 (281,3–300,8)	326 (285–384)

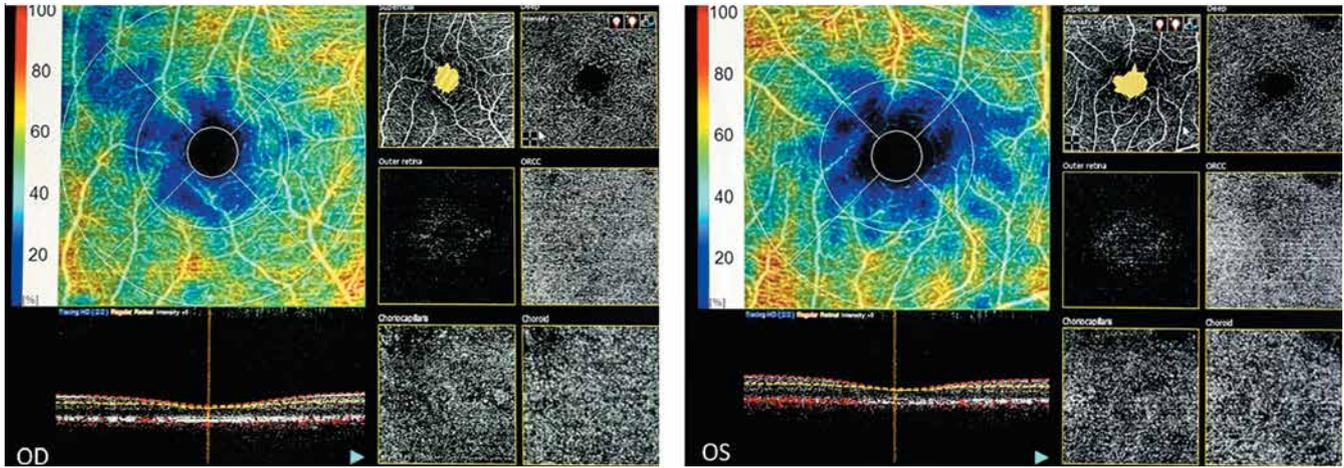


Рис. 2. Ангиограммы поверхностного капиллярного сплетения сетчатки с зонами, лишенными капиллярной перфузии
Fig. 2. Angiograms of the superficial retinal capillary plexus with areas devoid

Таблица 5. Параметры фовеолярной аваскулярной зоны по данным оптической когерентной томографии с ангиографией в исследованных группах
Table 5. Parameters of the foveolar avascular zone according to optical coherence tomography angiography data in the studied groups

Параметр Parameter	Группа Group	Медиана значения (Q ₁ –Q ₃) Median value (Q ₁ –Q ₃)	Число глаз, n Number of eyes, n
Площадь, мм ² Area, mm ²	Пациенты с МФ: Patients with MF: в дебюте первичного МФ at primary MF onset получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	0,32 (0,20–0,37)	33
		0,3 (0,23–0,36)	60
		0,3 (0,22–0,36)	58
	Контрольная группа Control group	0,26 (0,24–0,27)	60
Периметр, мм Perimeter, mm	Пациенты с МФ: Patients with MF: в дебюте первичного МФ at primary MF onset получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	3,11 (2,61–3,36)	33
		2,94 (2,49–3,30)	60
		2,81 (2,4–3,29)	58
	Контрольная группа Control group	2,61 (2,35–2,65)	60
Индекс окружности Circumference index	Пациенты с МФ: Patients with MF: в дебюте первичного МФ at primary MF onset получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	0,4 (0,35–0,46)	33
		0,43 (0,36–0,49)	60
		0,44 (0,39–0,50)	58
	Контрольная группа Control group	0,59 (0,57–0,60)	60

плотности гемоперфузии ПКСС наблюдались у больных, принимавших руксолитиниб, медиана составила 34,5 % ($p < 0,05$). У пациентов в дебюте ПМФ они также были выше, чем в группе больных, принимавших гидроксикарбамид (медиана 29,5 % против 25,9 %; $p < 0,05$).

Похожая тенденция наблюдалась и при оценке показателей гемоперфузии ГКСС: у пациентов в дебюте заболевания они были выше, чем у больных, получавших гидроксикарбамид (медиана 10,8 % против 7,5 %; $p < 0,05$); при этом у больных, леченных руксолитинибом,

показатели превышали аналогичные в 2 предыдущих подгруппах, медиана 14,0 % ($p < 0,05$).

Показатели плотности гемоперфузии СХК и ГСХ в группах пациентов в дебюте ПМФ (медиана 41,3 и 46 % соответственно) и пациентов, получавших терапию гидроксикарбамидом (медиана 43,5 и 47,8 %), не имели статистически значимых различий, при этом аналогичные показатели группы больных, принимавших руксолитиниб, были статистически значимо выше: медиана 49,0 и 50,3 % соответственно ($p < 0,05$).

Аналогичная ситуация касалась сосудистой плотности: выявлено существенное снижение ее показателей в ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ у пациентов с МФ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Показатели больных в дебюте ПМФ (медиана 12,3; 4,8; 16,5; 16,8 % соответственно), а также получавших терапию гидроксикарбамидом (медиана 10,3; 3,5; 16,8; 17 % соответственно) не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). При этом показатели сосудистой плотности ПКСС, ГКСС, СХК и ГСХ у больных, получавших лечение руксолитинибом (медиана 13,3; 7; 19,5; 18 % соответственно), были статистически значимо выше относительно группы больных в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом ($p < 0,05$).

Также в результате исследования методом ОКТА выявлено снижение показателей как плотности гемоперфузии, так и сосудистой плотности радиального капиллярного сосудистого сплетения ДЗН во всей когорте больных МФ относительно группы контроля ($p < 0,05$). В группах пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом, не выявлено статистически значимых различий: медиана составила 50,0 и 49,5 %; 17,0 и 16,0 % соответственно ($p > 0,05$). Однако данные показатели в когорте пациентов, получавших руксолитиниб, статистически значимо выше: медиана 53,0 и 19,0 % соответственно; $p < 0,05$ (табл. 6).

Таким образом, по данным ОКТА в когорте пациентов с дебютом ПМФ, ПМФ и вторичным МФ, полу-

чавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, наблюдались уменьшение индекса и увеличение периметра окружности ФАЗ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом показатели периметра окружности ФАЗ меньше у пациентов, получавших гидроксикарбамид и руксолитиниб, относительно когорты пациентов в дебюте ПМФ ($p < 0,05$) и приближаются к показателям группы контроля. По данным ОКТА значения сосудистой плотности и плотности гемоперфузии ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ и радиального капиллярного сосудистого сплетения ДЗН у всей группы пациентов с МФ ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Отмечено, что показатели в когорте пациентов с МФ, получавших терапию руксолитинибом, выше, чем у больных в дебюте ПМФ и пациентов, получавших гидроксикарбамид ($p < 0,05$).

Поиск ассоциаций проявлений и частоты офтальмологических нарушений с гематологическими показателями
Ассоциации с показателями гемограммы

Для определения возможных ассоциаций офтальмологических проявлений с показателями гемограммы проанализирована группа всех 98 пациентов с МФ вне зависимости от давности его течения и проводимого лечения. Медиана количества лейкоцитов в общей группе составила $8,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $186,5 \times 10^9/\text{л}$, уровня гемоглобина 119,5 г/л. В соответствии с показателями гемограммы пациенты разделены на группы: в зависимости от количества лейкоцитов ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ – 10 (10 %) пациентов; $4,0–9,0 \times 10^9/\text{л}$ – 47 (48 %); $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$ – 41 (42 %)); количества эритроцитов (ниже нормы – 46 (47 %) больных; в пределах нормативных значений – 37 (38 %); выше нормы – 15 (15 %)); уровня гемоглобина (< 100 г/л – 22 (22 %) пациента; $100–140$ г/л – 58 (59 %); > 140 г/л – 18 (18 %)); количества тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$ – 22 (22 %) пациента; $100–450 \times 10^9/\text{л}$ – 60 (61 %); $> 450 \times 10^9/\text{л}$ – 16 (16 %)).

Таблица 6. Данные анализа сосудистой плотности и плотности гемоперфузии радиального капиллярного сосудистого сплетения диска зрительного нерва в исследованных группах

Table 6. Analysis of vascular density and hemoperfusion density of the radial capillary vascular plexus of the optic nerve head in the studied groups

Группа Group	Медиана плотности перфузии ($Q_1–Q_3$), % Median perfusion density ($Q_1–Q_3$), %	Медиана сосудистой плотности ($Q_1–Q_3$), % Median vascular density ($Q_1–Q_3$), %
Пациенты с МФ: Patients with MF:		
в дебюте первичного МФ at primary MF onset	50 (40–52)	17 (13,5–18)
получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	49,5 (43–55)	16 (14–19)
получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	53 (48–55)	19 (17–20)
Контрольная группа Control group	59 (59–60,3)	21 (20–22)

В процессе анализа отмечено, что по отношению к группе больных с нормальными показателями лейкоцитов как при лейкоцитозе, так и при лейкопении ангиопатия сосудов сетчатки у больных МФ наблюдалась чаще – 72 % случаев по сравнению с 83 и 80 % соответственно ($p < 0,05$). Зависимость между частотой ангиоретинопатии и уровнем лейкоцитов не прослеживалась ($p > 0,05$): в группе пациентов с лейкопенией ангиоретинопатия наблюдалась в 30 % случаев, в группе с нормальными значениями лейкоцитов – в 28 %, с лейкоцитозом – в 15 % (рис. 3, а).

Также отмечено, что частота встречаемости ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии была статистически значимо выше в группе больных с тромбоцитопенией (86 и 55 % случаев), чем в группах с нормальным уровнем тромбоцитов (75 и 15 %) и тромбоцитозом (75 и 6 %) ($p < 0,05$) (рис. 3, б).

Ангиопатия сетчатки также встречалась статистически значимо чаще в когортах пациентов с повышенным (80 % случаев) или пониженным (83 %) количеством

эритроцитов по сравнению с когортой с нормальными референсными значениями (70 %) ($p < 0,05$). Ангиоретинопатию статистически значимо чаще диагностировали у больных со сниженным уровнем эритроцитов (33 % случаев) по сравнению с нормальным (16 %) ($p < 0,05$) или высоким (7 %, $n = 1$) (рис. 3, в).

При анализе, позволившем выявить связь качественных офтальмологических проявлений с уровнем гемоглобина, отмечено, что частота встречаемости ангиопатии сетчатки была выше в группе пациентов с выраженной анемией (< 100 г/л) (86 % случаев) по сравнению с группами с уровнем гемоглобина 100–140 г/л (74 %) и > 140 г/л (78 %) ($p < 0,05$). Статистически значимо более высокий показатель ангиоретинопатии также наблюдался в когорте больных с уровнем гемоглобина < 100 г/л (36 % случаев) по сравнению с когортой с уровнем 100–140 г/л (22 %) ($p < 0,05$). В группе пациентов с уровнем гемоглобина > 140 г/л ангиоретинопатия также встречалась реже – в 6 % ($n = 1$) случаев (рис. 3, г).

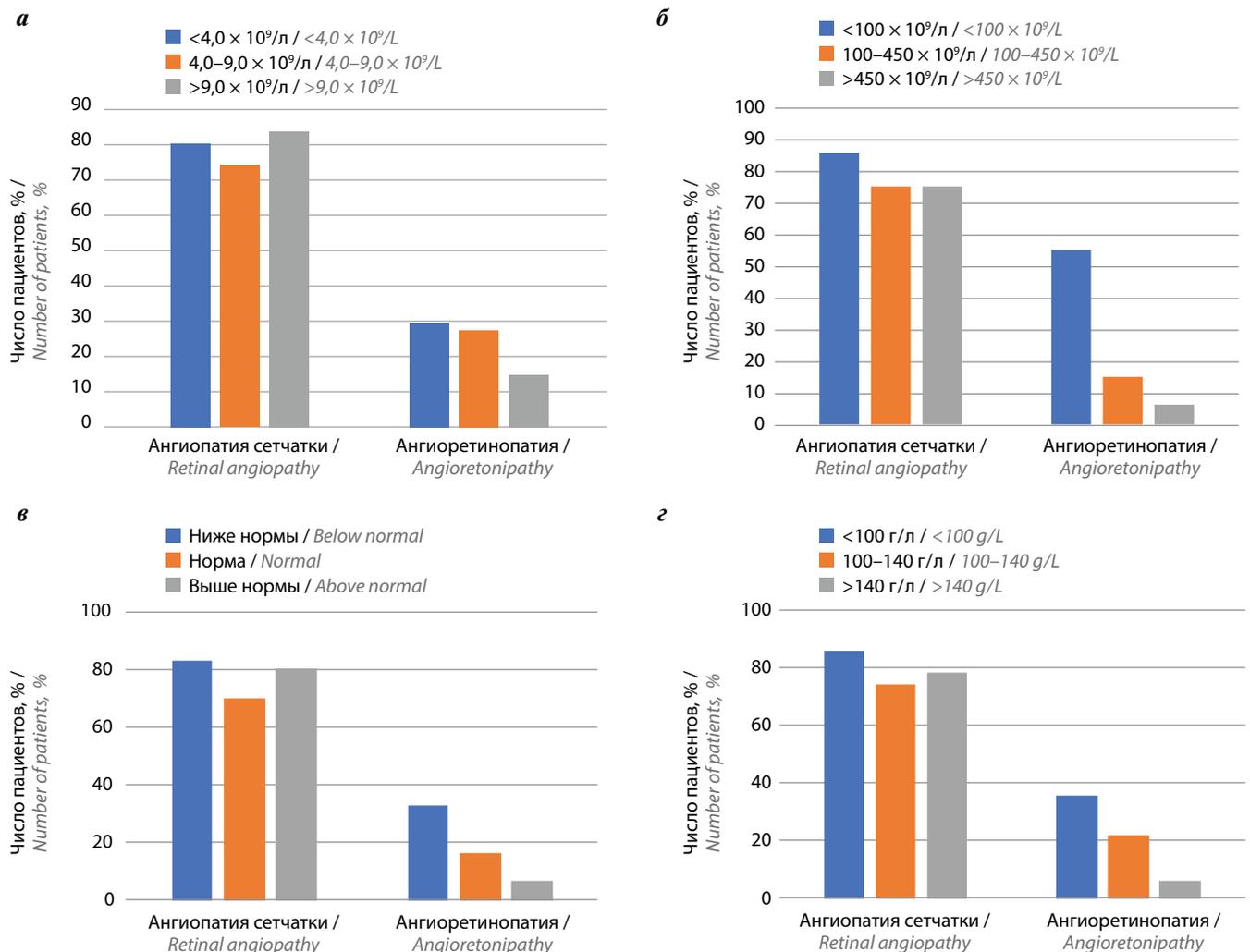


Рис. 3. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов общей группы с миелофиброзом в зависимости от количества лейкоцитов (а), тромбоцитов (б), эритроцитов (в) и уровня гемоглобина (г)

Fig. 3. Frequency of retinal angiopathy and angioretinopathy in patients with myelofibrosis of the total group depending on the number of leukocytes (a), platelets (б), erythrocytes (в) and the hemoglobin level (г)

В процессе количественного анализа при сопоставлении офтальмологических показателей и указанных данных гемограммы пациентов в дебюте ПМФ обнаружены статистически значимые корреляции показателя сосудистой плотности СХК в фовеа и парафовеа с количеством тромбоцитов ($r_{xy} = 0,50; p < 0,05$), а также уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,55; p < 0,05$). Обнаружены аналогичные корреляции показателя перфузионной плотности СХК в фовеа и парафовеа с количеством тромбоцитов ($r_{xy} = 0,46; p < 0,05$) и уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,48; p < 0,05$).

Также отмечена некоторая зависимость показателей гемоперфузии и сосудистой плотности от уровня гемоглобина, однако корреляции были более слабые. Так, у пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом, выявлена корреляция показателей сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в ГКСС в парафовеа с уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,33$ и $r_{xy} = 0,35$ соответственно; $p < 0,05$). У пациентов, получавших руксолитиниб, также отмечалась корреляция показателей сосудистой плотности в областях фовеа и парафовеа ($r_{xy} = 0,34$ и $r_{xy} = 0,35$ соответственно; $p < 0,05$) с показателями гемоперфузии в ГКСС в областях фовеа и парафовеа и уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,40$ и $r_{xy} = 0,37$ соответственно; $p < 0,05$).

Ассоциации с группой риска прогрессирования заболевания и степенью фиброза

При анализе зависимости офтальмологических проявлений от группы риска прогрессирования заболевания в соответствии с DIPSS отмечено, что в подавляющем большинстве случаев ангиопатия сетчатки встречалась у больных с высоким риском (100 % случаев), что статистически значимо отличалось от показателей групп с промежуточным-2, промежуточным-1 и низким риском ($p < 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась в каждой из рассматриваемых когорт пациентов. У больных, получавших терапию гидроксикарбамидом, при низком риске прогрессирования ангиопатия сетчатки наблюдалась в 80 % случаев; при промежуточном-1 – в 71 %; при промежуточном-2 – в 90 %; при высоком – в 100 %. В группе пациентов, получавших руксолитиниб, эти показатели составляли 78; 74; 70 и 100 %, а в когорте с дебютом ПМФ – 71; 75; 100 и 100 % соответственно (рис. 4, а).

Зависимостей между группой риска прогрессирования заболевания и частотой ангиоретинопатии не отмечено ($p > 0,05$). При низком риске ангиоретинопатия встречалась у 24 % пациентов, при промежуточном-1 – у 21 %, при промежуточном-2 – у 23 %, при высоком – у 29 %.

В процессе исследования отмечено, что с увеличением степени фиброза в общей группе больных МФ наблюдалось увеличение встречаемости ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии ($p < 0,05$). При степени фиброза MF-3 ангиопатия сетчатки выявлена в 82 % случаев, ангиоретинопатия – в 31 %. При степени MF-2

эти показатели составляли 76 и 21 %, при MF-1 – 73 и 12 % соответственно (рис. 4, б).

Ассоциации с генетическим статусом

В общей группе 98 больных МФ мутация *JAK2* V617F определялась у 67 (68 %) пациентов; гена *CALR* – у 25 (26 %); *MPL* – у 2 (2 %); у 4 (4 %) пациентов не выявлена ни одна из драйверных мутаций и диагностирован TNS.

В результате анализа отмечено, что в когорте больных с мутацией *JAK2* V617F определялась статистически значимо более высокая частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии по сравнению с группой пациентов без этой мутации (относительно каждого из сравниваемых показателей $p < 0,05$). Ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия в группе *JAK2* V617F-положительных пациентов обнаружены в 82 и 26 % случаев, а у пациентов без данной мутации – в 70 и 15 % соответственно (рис. 5).

Связи наличия мутации *CALR* с рассматриваемыми офтальмологическими проявлениями у пациентов с МФ не установлено ($p > 0,05$): ангиопатия сетчатки в группе больных с мутацией *CALR* встречалась в 78 % случаев, без мутации – в 77 %; ангиоретинопатия – в 22 и 23 % случаев соответственно. В связи с небольшим числом пациентов с мутацией *MPL* провести исследование не удалось. Однако у 1 из 2 пациентов с данной мутацией отмечены проявления ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии. По той же причине не проведен анализ относительно пациентов с TNS. При этом, несмотря на плохой прогноз больных с TNS по данным литературы и собственной практики, глаза 5 рассматриваемых пациентов с таким молекулярным статусом не отличались при офтальмологическом осмотре от общей группы пациентов: ангиопатия сетчатки определена у 3 больных (6 глаз); ангиоретинопатия не выявлена; показатели толщины сетчатки в макулярной зоне, ФАЗ, сосудистой плотности и плотности гемоперфузии по данным ОКТА не отличались от таковых у пациентов общей группы с МФ.

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга проведено у 34 больных. У 22 (65 %) пациентов обнаружен нормальный кариотип, в других случаях отмечались качественные и/или количественные отклонения от нормы. У 4 (12 %) больных выявили аномалии неблагоприятного прогноза: трисомию 8 – в 2 (6 %) случаях; клон с *der(20)* и субклон с *t(3;12), der(20), +der(20)* – у 1 (3 %) пациента; *46,XY, del(20)(q11.2q13.1)[9]/46,XY,der(8),der(13)[2]/46XY [19]* – у 1 (3 %). Поскольку неблагоприятные по прогнозу кариотипы определены лишь у 4 пациентов, установить корреляции с офтальмологическими проявлениями не представилось возможным. Однако нельзя не отметить, что при офтальмологическом осмотре пациентов этой группы принципиальных различий с общей группой больных МФ не выявлено, при этом у всех 4 пациентов (8 глаз) наблюдали ангиопатию сетчатки.

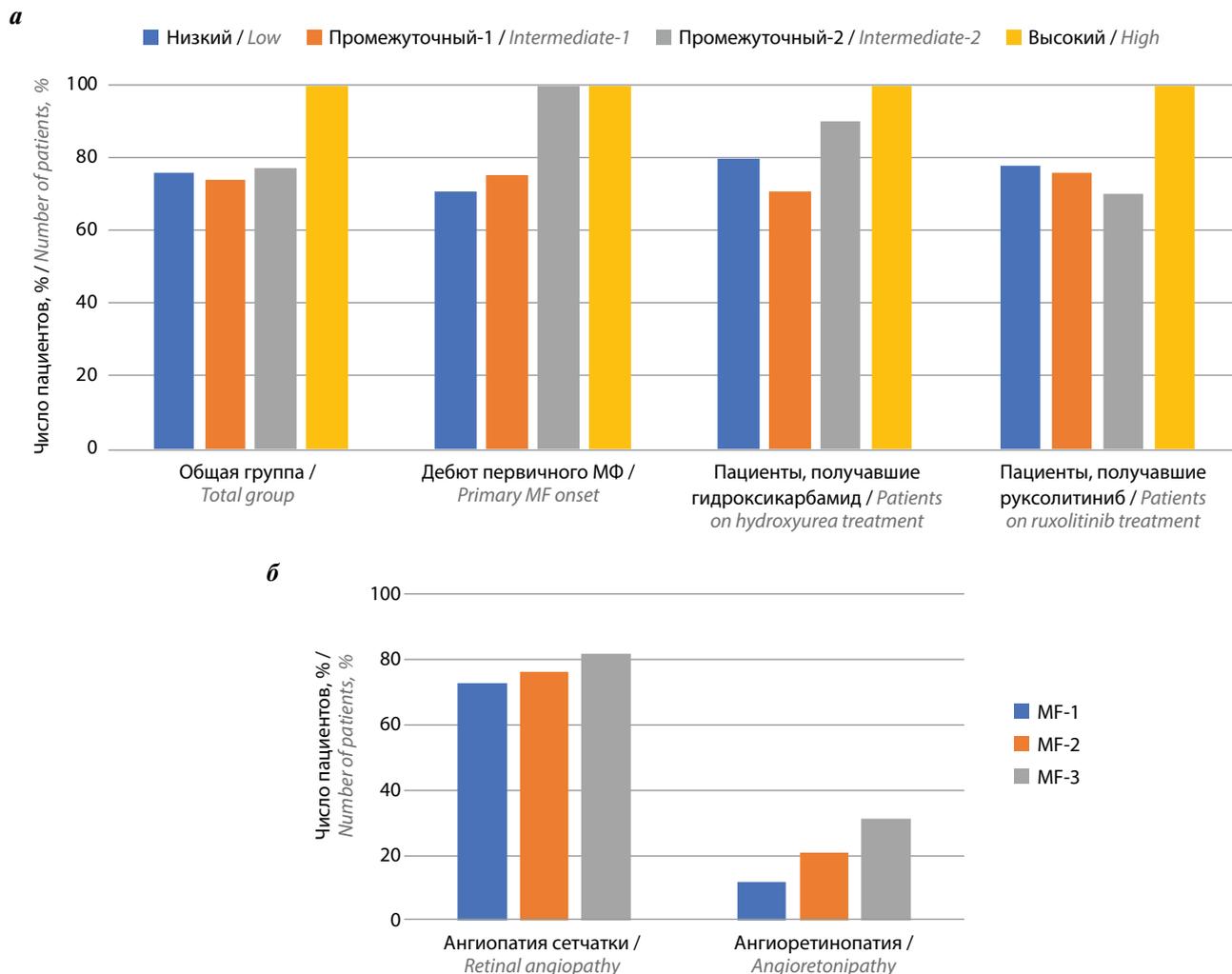


Рис. 4. Частота ангиопатии сетчатки у пациентов с миелофиброзом в зависимости от группы риска согласно Динамической международной шкале оценки прогноза (а) и степени миелофиброза (МФ) (б)

Fig. 4. Frequency of retinal angiopathy in patients with myelofibrosis depending on the Dynamic International Prognostic Scoring System risk group (a) and the degree of myelofibrosis (MF) (b)

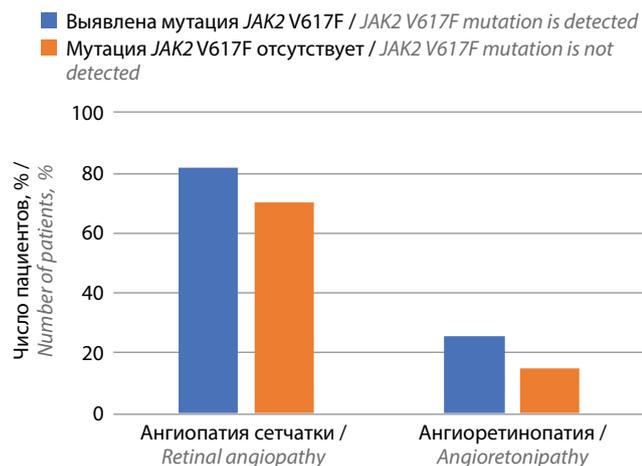


Рис. 5. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов общей группы с миелофиброзом в зависимости от наличия мутации JAK2 V617F

Fig. 5. Frequency of retinal angiopathy and angioretonipathy in patients with myelofibrosis of the total group depending on the presence of the JAK2 V617F mutation

Генетическое исследование методом секвенирования нового поколения выполнено 36 пациентам с первичным и вторичным МФ, получавших терапию руксолитинибом. Патогенные мутации с доказанным отрицательным клиническим значением определили в 6 генах: *ASXL1*, *MPL*, *KRAS*, *NRAS*, *CALR*, *JAK2*. Мутация *ASXL1* выявлена у 2 (6 %) пациентов обследованной группы; *KRAS* – у 1 (3 %); *NRAS* – у 1 (3 %). Мутации с неопределенным значением определены в 4 генах (*BCOR*, *FLT3*, *RBI*, *RUNX1*); мутации, признанные по данным литературы доброкачественными, – в 35. В связи с тем что патогенные мутации выявлены лишь у 4 пациентов, ассоциировать их с офтальмологическими проявлениями не представилось возможным. Принципиальных отличий состояния глаз больных с патогенными мутациями от пациентов общей группы с МФ не выявлено, при этом все 4 пациента имели офтальмологические проявления: у 1 выявлена ангиопатия конъюнктивы (2 глаза), у всех 4 (8 глаз)

зафиксирована ангиопатия сетчатки, у 1 (2 глаза) отмечалась ангиоретинопатия.

Таким образом, результаты оценки целого ряда факторов (показатели гемограммы, группа риска по DIPSS, степень фиброза костного мозга, цитогенетические и генетические маркеры) с параллельным офтальмологическим обследованием позволили выявить ряд закономерностей, найдены статистически значимые различия офтальмологической картины в зависимости от рассматриваемых показателей. Статистически значимую разницу в частоте встречаемости ангиопатии сетчатки обнаружили между группами пациентов с повышенным или пониженным количеством лейкоцитов и эритроцитов относительно групп больных с нормальными значениями, тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$, уровнем гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ по сравнению с более высокими показателями ($p < 0,05$). Одновременно отмечено, что в подавляющем большинстве случаев ангиопатия сетчатки встречалась у пациентов с высокой группой риска прогрессирования МФ и степенью фиброза MF-3 (по сравнению с группами пациентов с меньшим риском прогрессирования и степенью фиброза; $p < 0,05$). Также выявлено, что ангиопатия сетчатки статистически значимо чаще встречалась у больных с мутацией *JAK2 V617F*, чем у пациентов без нее ($p < 0,05$). Более частому выявлению ангиоретинопатии способствуют количество

эритроцитов ниже нормы, тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), высокая степень фиброза MF-3 ($p < 0,05$) и наличие мутации *JAK2 V617F* ($p < 0,05$). Обнаружены также статистически значимые корреляции количества тромбоцитов и уровня гемоглобина у пациентов с ПМФ с показателями сосудистой и перфузионной плотности СХК ($p < 0,05$) в общей группе больных МФ, а также уровня гемоглобина с показателями сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в ГКСС у пациентов с МФ, принимавших гидроксикарбамид или руксолитиниб ($p < 0,05$).

На основании полученных в поисковой работе данных разработана схема диагностики и мониторинга пациентов с МФ относительно диагностики и ведения глазной патологии (рис. 6).

Обсуждение

Благодаря изучению патогенеза Ph-отрицательных хронических миелопролиферативных новообразований, в том числе ПМФ, пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ на молекулярном уровне, совершенствованию и расширению диагностической базы и появлению таргетных препаратов, направленных на различные молекулярные мишени, произошли существенные изменения в диагностике заболеваний, подходах к терапии, прогнозе и результатах лечения. Несмотря на то что МФ остается тяжелой и пока плохо поддающейся лечению



Рис. 6. Офтальмологическая схема диагностики и ведения больных с первичным, постполицитемическим, посттромбоцитемическим миелофиброзом (МФ). ОКТ – оптическая когерентная томография

Fig. 6. Ophthalmological scheme for diagnosis and management of patients with primary, post-polycythemic, post-thrombocytopenic myelofibrosis (MF). OCT – optical coherence tomography

патологией, благодаря таргетным препаратам удается увеличить показатели общей выживаемости и повысить качество жизни больных [25, 26]. Течение МФ, его лечение у целого ряда пациентов сопровождаются развитием осложнений различной степени тяжести, в том числе ишемических и геморрагических (ишемическая болезнь сердца, головного мозга, инфаркт миокарда и др.), что отражено в многочисленных публикациях. При этом, как ни странно, несмотря на нередкие жалобы пациентов на проблемы с органом зрения, офтальмологические изменения, связанные как непосредственно с МФ, так и с его лечением, изучены мало.

По результатам проведенного офтальмологического обследования, включающего как стандартные, так и специфические инструментальные методы исследования (ОКТ, ОКТА, фоторегистрация глазного дна, фундус-микрпериметрия), у пациентов в дебюте ПМФ выявлен ряд изменений глаза, встречаемость которых статистически значимо различалась с группой здоровых доноров (контроль). Наблюдалась статистически значимо более высокая частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, ремоделирования ФАЗ (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей перфузионной и сосудистой плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН, уменьшения толщины субфовеолярной хориоидеи.

Обнаруженные у пациентов с МФ изменения не являются специфичными и встречаются при различных заболеваниях, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, серповидноклеточная анемия и др. Вследствие этого наличие у больных указанных заболеваний в стадии суб- и декомпенсации для данного исследования было критерием исключения.

Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами зарубежных исследований, в которых сообщается, что у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, в том числе хроническими миелопролиферативными, наблюдаются ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия, что чаще всего связано с изменением реологических свойств крови [15, 27–31]. Патогенез данных изменений остается неоднозначным. По данным литературы, анемия в сочетании со снижением количества тромбоцитов приводит к локальной гипоксии тканей с последующим расширением сосудов, локальным нарушениям гемодинамики, повреждению сосудистой стенки и развитию локальных тромбозов, кровоизлияний, зон с обеднением кровотока и гипоперфузии. Также известно, что у больных с хроническими миелопролиферативными новообразованиями имеется взаимосвязь лейкоцитоза и развития тромбозов, активированные лейкоциты и тромбоциты образуют протромботические микроагрегаты, выделяют протеолитические ферменты и активные формы кислорода, что является

причиной повреждения эндотелиальных клеток сосудов и запуска каскада свертывания [30, 32–35]. Можно предположить, что такие механизмы нарушения кровообращения в сосудах сетчатки, хориоидеи и ДЗН имеют место у пациентов с офтальмологическими проявлениями. Данное предположение подтверждается результатами настоящей работы. Отмечены структурные (ремоделирование ФАЗ, снижение сосудистой и перфузионной плотности по данным ОКТ) и функциональные (снижение светочувствительности сетчатки) офтальмологические изменения у больных при диагностике ПМФ, что не отмечали в контрольной группе.

Офтальмологические показатели (периметр и индекс окружности ФАЗ, сосудистая и перфузионная плотность сетчатки, хориоидеи и ДЗН) пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, оказались ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Однако установлено, что при терапии руксолитинибом в сравнении с гидроксикарбамидом наблюдались статистически значимо лучшие показатели: меньше периметр ФАЗ, выше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН.

В настоящем исследовании характеристики ФАЗ, сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН у пациентов с МФ были изучены впервые с помощью неинвазивного метода (ОКТА), выявлена положительная динамика офтальмологических показателей на фоне длительной таргетной терапии руксолитинибом, а данные микропериметрии функционально подтвердили такое улучшение.

Полученные результаты соответствуют данным зарубежных исследований, в которых сообщается, что у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, в том числе миелопролиферативными, офтальмологические изменения на фоне лечения и нормализации показателей крови уменьшались или полностью исчезали [15, 27–31], однако публикации о положительном значении таргетной терапии отсутствуют.

По данным литературы, у пациентов с различными заболеваниями, в том числе гематологическими (сахарный диабет, серповидноклеточная анемия, хронический миелолейкоз и др.), наблюдаются ишемия, нарушение кровоснабжения различных областей сетчатки с образованием зон с гипоперфузией, что подтверждалось проведением флуоресцентной ангиографии. Ее данные согласовались с результатами, полученными с помощью ОКТА (оценивались ПКСС и ГКСС). Выдвигалось предположение, что при нормализации количества лейкоцитов возможны положительные динамические изменения в показателях сосудистой и перфузионной плотности сетчатки [36, 37]. Вероятнее всего, улучшение офтальмологических показателей у пациентов с МФ в процессе таргетной терапии тоже связано со стабилизацией гематологических параметров, а также улучшением микрососудистого состояния глаза.

Также в настоящем исследовании показано, что у больных МФ имеется статистически значимая связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $<3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина $<100 \text{ г/л}$, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации *JAK2 V617F*; а также увеличения частоты ангиопатии с количеством лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ и $>9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $>5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, высокой степенью риска по DIPSS. У больных в дебюте ПМФ статистически значимо коррелируют показатели сосудистой и перфузионной плотности СХК с уровнями тромбоцитов и гемоглобина.

Полученные результаты соответствуют данным ряда публикаций о зависимости между тяжестью анемии, количеством тромбоцитов, уровнем гематокрита и офтальмологическими проявлениями. В данной работе впервые показана отрицательная ассоциация количества лейкоцитов, эритроцитов, группы риска МФ по DIPSS, степени фиброза костного мозга, наличия мутации *JAK2 V617F* с офтальмологическими проявлениями. Также обнаружено влияние количества тромбоцитов и эритроцитов на показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки и хориоидеи по данным ОКТА. Как отмечалось выше, реологические свойства крови, возможно, являются причиной нарушения гемодинамики и развития офтальмологических проявлений. Отмечена связь состояния органа зрения с группой риска по DIPSS и степенью фиброза костного мозга. Расчет группы риска прогрессирования заболевания включает целый ряд факторов, таких как возраст, показатели гемограммы и целый ряд других параметров; некоторые из них, вероятно, отражаются на состоянии органа зрения. Степень фиброза костного мозга влияет на прогноз МФ, показатели гемограммы и, вероятнее всего, вследствие этого на орган зрения.

Исследование периферической крови на наличие мутации *JAK2 V617F* входит в диагностический поиск МФ, ее наличие расценивается как один из больших

критериев диагноза, в шкалах прогноза тромботических осложнений IPSET-thrombosis (International Prognostic Score of thrombosis – essential thrombocythemia, Международная прогностическая шкала оценки риска тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии) и прогностических системах MIPSS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, Мутационная международная прогностическая шкала) и GIPSS (Genetically Inspired Prognostic Scoring System, Генетически обоснованная прогностическая система оценки) при ПМФ [32, 38–42]. В настоящей работе обнаружены статистически значимые отрицательные ассоциации наличия у пациентов с МФ мутации *JAK2 V617F* с развитием ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии. Полученные результаты соответствуют данным публикаций о том, что мутация *JAK2 V617F* приводит к повышенному риску тромботических осложнений [43–45].

Заключение

Проведенный поиск офтальмологических проявлений при МФ на этапе диагностики и в процессе терапии на большой когорте пациентов во многом является новаторским и требует дальнейших исследований как относительно МФ, так и других миелоидных опухолей: истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, редких форм миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома. Сегодня расширяется спектр таргетных препаратов с различающимся механизмом действия для лечения этих заболеваний, и дальнейшее исследование состояния органа зрения при их применении представляет интерес. Ограниченное число выявленных неблагоприятных дополнительных генетических нарушений в рассматриваемой группе пациентов не позволило оценить их влияние на состояние органа зрения, однако продолжение работы с привлечением большего числа больных крайне перспективно.

Несомненно, приведенные результаты подтверждают необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных с МФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoury J.D., Solary E., Ablu O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
3. Marneth A.E., Mullally A. The molecular genetics of myeloproliferative neoplasms. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(2):a034876. DOI: 10.1101/cshperspect.a034876
4. Morsia E., Torre E., Poloni A. et al. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: from molecular landscape to therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4573. DOI: 10.3390/ijms23094573
5. Greenfield G., McMullin M.F., Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):103. DOI: 10.1186/s13045-021-01116-z
6. Al-Ghamdi Y.A., Lake J., Bagg A. et al. Triple-negative primary myelofibrosis: a Bone Marrow Pathology Group study. *Mod Pathol* 2023;36(3):100016. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100016
7. Luque Paz D., Kralovics R., Skoda R.C. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2023;141(16):1909–21. DOI: 10.1182/blood.2022017578
8. Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential

- thrombocytopenia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124(16):2507–615. DOI: 10.1182/blood-2014-05-579136
9. Tharakan S., Mascarenhas J., Tremblay D. Understanding triple negative myeloproliferative neoplasms: pathogenesis, clinical features, and management. *Leuk Lymphoma* 2024;65(2):158–67. DOI: 10.1080/10428194.2023.2277674
 10. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). *Клиническая онкогематология* 2024;17(3):291–334. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334
Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2024). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2024;17(3):291–334. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334
 11. Yuen H.K.L., Mahesh L., Tse R.K.K. et al. Orbital sclerosing extramedullary hematopoietic tumor. *Arch Ophthalmol* 2005;123:689–91. DOI: 10.1001/archoph.123.5.689
 12. Lin A.L., Burnham J.M., Pang V. et al. Ocular manifestations of primary myelofibrosis. *Retin Cases Brief Rep* 2016;10(4):364–7. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000264
 13. Billot S., Kouroupi E.G., Le Guilloux J. et al. Neurological disorders in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2011;96:1866–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.050005
 14. Liisborg C., Hasselbalch H.C., Sørensen T.L. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):573. DOI: 10.3390/cancers12030573
 15. Yang H.S., Joe S.G., Kim J.G. et al. Delayed choroidal and retinal blood flow in polycythemia vera patients with transient ocular blindness: a preliminary study with fluorescein angiography. *Br J Haematol* 2013;161:745–7. DOI: 10.1111/bjh.12290
 16. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion. *Blood Cancer J* 2018;8(2):15. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y
 17. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
 18. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C. et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21(9):1960–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2404810
 19. Kristinsson S.Y., Landgren O., Samuelsson J. et al. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010;95(7):1216–20. DOI: 10.3324/haematol.2009.020412
 20. Barbui T., Carobbio A., Finazzi G. et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica* 2011;96(2):315–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.031070
 21. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
 22. Abe M., Suzuki K., Inagaki O. et al. A novel MPL point mutation resulting in thrombopoietin-independent activation. *Leukemia* 2002;16(8):1500–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2402554
 23. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
 24. Horak P., Griffith M., Danos A.M. et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med* 2022;24(5):986–98. DOI: 10.1016/j.gim.2022.01.001
 25. Pemmaraju N., Bose P., Rampal R. et al. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma* 2023;64(6):1063–81. DOI: 10.1080/10428194.2023.2196593
 26. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. *Онкогематология* 2024;19(3):16–33. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33
Vinogradova O.Yu., Pankraskina M.M., Neverova A.L. et al. Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):16–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33
 27. Coleman D.J., Silverman R.H., Rondeau M.J. et al. Age-related macular degeneration: choroidal ischaemia? *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):1020–3. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303143
 28. Haskes C., Gagnon K. Retinal manifestations of idiopathic myelofibrosis, a hematologic disorder. *J Am Optom Assoc* 1998;69(5):319–28.
 29. Pekel G., Doğu M.H., Sari H.I. et al. Retinal vessel caliber, choroidal thickness and ocular pulse amplitude measurements in essential thrombocythemia. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016;23(1):84–8. DOI: 10.4103/0974-9233.171827
 30. Pekel G., Doğu M.H., Keskin A. et al. Subfoveal choroidal thickness is associated with blood hematocrit level. *Ophthalmologica* 2015;234(1):55–9. DOI: 10.1159/000433449
 31. Vicini G., Nicolosi C., Malandrino D. et al. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(5):NP116–21. DOI: 10.1177/1120672120930679
 32. Buxhofer-Ausch V., Steurer M., Sormann S. et al. Impact of white blood cells on thrombotic risk in patients with optimized platelet count in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2018;101(2):131–5. DOI: 10.1111/ejh.13070
 33. Carobbio A., Ferrari A., Masciulli A. et al. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3(11):1729–37. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000211
 34. Parasuraman S., Yu J., Paranagama D. et al. Elevated white blood cell levels and thrombotic events in patients with polycythemia vera: a real-world analysis of veterans health administration data. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(2):63–9. DOI: 10.1016/j.clml.2019.11.010
 35. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-neutrophil crosstalk in atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2019;119(8):1274–82. DOI: 10.1055/s-0039-1692983
 36. Liu T.Y.A., Smith B.D., Mackey K. et al. Retinal vascular changes on optical coherence tomography angiography and ultra-widefield fluorescein angiography in patients with chronic leukemia. *J VitreoRetin Dis* 2019;3(6):420–7. DOI: 10.1177/2474126419865819

37. Silva P.S., Cavallerano J.D., Sun J.K. et al. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 2013;120(12):2587–95. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.004
38. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27(9):1861–9. DOI: 10.1038/leu.2013.119
39. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT Project. *Blood* 2014;124(21):405. DOI: 10.1182/blood.V124.21.405.405
40. Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н. и др. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. *Онкогематология* 2023;18(4):115–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134
- Vinogradova O.Yu., Shikhbabaeva D.I., Kobzev Yu.N. et al. Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):115–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134
41. Mancuso S., Accurso V., Santoro M. et al. The essential thrombocythemia, thrombotic risk stratification, and cardiovascular risk factors. *Adv Hematol* 2020;2020:9124821. DOI: 10.1155/2020/9124821
42. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. et al. Dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;116(15):2857–8. DOI: 10.1182/blood-2010-06-293415
43. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am J Hematol* 2009;84(2):102–8. DOI: 10.1002/ajh.21338
44. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules [published correction appears in *Exp Hematol* 2007;35(9):1476]. *Exp Hematol* 2007;35(5):702–11. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.01.053
45. Hauschner H., Bokstad Horev M., Misgav M. et al. Platelets from Calreticulin mutated essential thrombocythemia patients are less reactive than JAK2 V617F mutated platelets. *Am J Hematol* 2020;95(4):379–86. DOI: 10.1002/ajh.25713

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
Л.Б. Егорян: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
А.Л. Неверова: анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
М.М. Панкрашкина: анализ и интерпретация данных;
Л.К. Мошетьова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
L.B. Egoryan: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
D.I. Shikhbabaeva: data collection and processing, data analysis and interpretation;
A.L. Neverova: data analysis and interpretation, article writing;
M.M. Pankrashkina: data analysis and interpretation;
L.K. Moshetova: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
Л.Б. Егорян / L.B. Egoryan: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
Л.К. Мошетьова / L.K. Moshetova: <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, Д.И. Шихбабаева, М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма»;
А.Л. Неверова: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».
Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova, D.I. Shikhbabaeva, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC;
A.L. Neverova: lecture fees from Novartis Pharma LLC.
The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. This study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.12.2024. **Принята к публикации:** 31.01.2025. **Опубликована онлайн:** 19.02.2025.

Article submitted: 16.12.2024. **Accepted for publication:** 31.01.2025. **Published online:** 19.02.2025.