



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/49 (2023.05); G01N 33/48 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023100928, 17.01.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.01.2023

Дата регистрации:
11.09.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.01.2023

(45) Опубликовано: 11.09.2023 Бюл. № 26

Адрес для переписки:

625023, Тюменская обл., г. Тюмень, ул.
Одесская, 54, ФГБОУ ВО "Тюменский
государственный медицинский университет",
Егорову Д.Б. Руководителю центра
интеллектуальной собственности и трансфера
технологий

(72) Автор(ы):

Пономарева Мария Николаевна (RU),
Мухамадеев Тимур Рафаэльевич (RU),
Бакиров Булат Ахатович (RU),
Юнусова Эльвира Маратовна (RU),
Идрисова Гульназ Маратовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Тюменский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU),
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2755700 C1, 20.09.2021.

ГРИШИНА Е.Е. и др. Офтальмологические
проявления лейкоза / Альманах клинической
медицины, 2016; 44 (5), стр. 587-591.

BARCELOS R. et al. Retinal changes in patients
with acute lymphocytic leukemia (all): discussion
of topic from a case report / Rev Bras Oftalmol,
2021; 80 (1), pages 33-41. MIRSHANI R. et al.
Ocular (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкогематологии и офтальмологии, и предназначено для прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе. Для этого у женщин, страдающих хроническим миелоидным лейкозом, узнают возраст, длительность заболевания,

проводят общий анализ крови, коагулограмму, определяют уровень гемоглобина и уровень фибриногена. При возрасте 48 лет и старше и длительности заболевания более 10 лет, при показателях гемоглобина ниже 108 г/л и фибриногена выше 5,0 г/л прогнозируют наличие офтальмологических нарушений. Изобретение

обеспечивает простой, эффективный способ нарушений при хроническом миелоидном лейкозе.
прогноза наличия офтальмологических 2 пр.

(56) (продолжение):

Manifestations of Newly Diagnosed Acute Leukemia Patients / Journal of Current Ophthalmology, 2022, vol. 34, is. 1, pages 100-105. OZDOGAN S. et al. Evaluation of Factors Associated with Retinal Hemorrhage in Patients with Acute Leukemia / Acta Oncologica Turcica, 2022; 55, pages 174-179.

R U 2 8 0 3 2 3 0 C 1

R U 2 8 0 3 2 3 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)
(51) Int. Cl.
G01N 33/49 (2006.01)

2 803 230 ⁽¹³⁾ **C1**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/49 (2023.05); G01N 33/48 (2023.05)

(21)(22) Application: **2023100928, 17.01.2023**

(24) Effective date for property rights:
17.01.2023

Registration date:
11.09.2023

Priority:

(22) Date of filing: **17.01.2023**

(45) Date of publication: **11.09.2023** Bull. № 26

Mail address:

**625023, Tyumenskaya obl., g. Tyumen, ul.
Odesskaya, 54, FGBOU VO "Tyumenskij
gosudarstvennyj meditsinskij universitet", Egorovu
D.B. Rukovoditelyu tsentra intellektualnoj
sobstvennosti i transfera tekhnologij**

(72) Inventor(s):

**Ponomareva Mariia Nikolaevna (RU),
Mukhamadeev Timur Rafaelevich (RU),
Bakirov Bulat Akhatovich (RU),
Iunusova Elvira Maratovna (RU),
Idrisova Gulnaz Maratovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Tiumenskij gosudarstvennyi
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Bashkirskij gosudarstvennyi
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD OF PREDICTING THE PRESENCE OF OPHTHALMIC DISORDERS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncohematology; ophthalmology.

SUBSTANCE: invention is intended to predict the presence of ophthalmic disorders in chronic myeloid leukemia. The following data is obtained from the women suffering from chronic myeloproliferative disease: the age, duration of the disease, a complete blood count and coagulogram are conducted, the ESR and fibrinogen level. At the age of 48 years and older

and the duration of the disease for more than 10 years, with hemoglobin values below 108 g/l and fibrinogen above 5.0 g/l, the presence of ophthalmic disorders is predicted.

EFFECT: invention provides a simple, effective method of predicting the presence of ophthalmic disorders in chronic myeloid leukemia.

1 cl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкогематологии и офтальмологии и предназначено для прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе.

Хронический миелоидный лейкоз – это клональное опухолевое
 5 миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов, ассоциированное с хромосомной аномалией - транслокацией t (9;22)(q34;q11), в
 10 результате которой образуется химерный онкоген BCR-ABL. Частота поражения глаз при гемобластозах составляет 14-53% [Оценка частоты глазных изменений и качества жизни пациентов при хронических миелопролиферативных заболеваниях / Э. М. Юнусова, Т. Р. Мухамадеев, Б. А. Бакиров // Вестник РГМУ. – 2022. - №3. - С. 86-90]. Пятилетняя выживаемость у больных с глазными симптомами составляет всего 21,4%,
 15 в то же время пятилетняя выживаемость у пациентов без офтальмологических проявлений выше, более чем в два раза K.Ohkoshi et al. [A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy / M.P. Seraly [et al.] // American Journal of Ophthalmology Case Reports. – 14 (2019) 67-69].

Патологические изменения при лейкозе могут затрагивать все структуры органа
 20 зрения: придаточный аппарат, склеру, роговицу, увеальный тракт, сетчатку, зрительный нерв, орбиту. У пациентов могут быть обнаружены лейкоэмические инфильтраты в тканях глаза, геморрагии, ишемические и инфекционные поражения, а также изменения, возникающие на фоне проводимого лечения. Офтальмологические проявления основного онкогематологического заболевания подразделяются на две категории:
 25 первичная, или прямая, лейкоэмическая инфильтрация и вторичное, или не прямое, вовлечение глаза. [Чистякова, Н. В. Офтальмологические проявления лейкозов / Н. В. Чистякова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 81-99. – DOI 10.17816/OV9281-99. – EDN WBZWVX.]

Известен способ диагностики этиологии увеита и прогнозирования характера течения
 30 (Патент RU 2 755 700 C1; 2021.09.20) характеризующийся тем, что определяют показатель маркера вирусных инфекций (МВИ) у лиц в возрасте от 20 до 65 лет включительно, имеющих воспалительную патологию сосудистой оболочки, для этого у больного берут кровь из пальца для проведения общего анализа крови и по результатам анализа лейкограммы рассчитывают показатель МВИ по формуле: $MVI = (нейтрофилы \%) /$
 35 $(моноциты \%)$, и при показателе МВИ от 5,0 до 14,9 включительно прогнозируют острое течение заболевания вирусной этиологии, а при значении показателя от 15,0 до 43,0 включительно прогнозируют хроническое течение заболевания вирусной этиологии.

Однако данный способ не предназначен для прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе.

40 За прототип нами взят способ прогнозирования нарушения зрительных функций при опухолях и опухолеподобных заболеваниях внутреннего хирургического пространства орбиты (RU 2302821 C1). Определяют пороговое значение снижения систолической скорости в глазничной артерии на стороне поражения. Выполняют компьютерную томографию орбиты и определяют топометрические параметры костной
 45 орбиты с уточнением узкая и удлинённая или широкая и короткая орбита. Проводят корреляцию доплерометрических параметров с топометрическими данными и прогнозируют нарушение зрительных функций. При сочетании узкой и удлинённой орбит и снижения систолической скорости кровотока в глазничной артерии больше,

чем в 2 раза, на стороне патологического образования по сравнению парным глазом прогноз для зрения расценивают как неблагоприятный. При сочетании широкой и короткой орбит и снижения систолической скорости кровотока в глазничной артерии меньше, чем в 2 раза, на стороне патологического образования по сравнению с парным глазом прогноз для зрения расценивают как благоприятный. Способ позволяет определить лечебную тактику на ранних стадиях заболевания, однако данный способ не предназначен для прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе.

Технической задачей настоящего изобретения является создание простого, эффективного способа прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе, для раннего выявления офтальмологических нарушений, своевременного посещения пациентами офтальмолога, профилактики патологии глаз, повышения качества жизни.

Технический результат - простой, эффективный способ прогноза наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе, на основании данных о возрасте, длительности заболевания, показателях гемоглобина и фибриногена.

Способ может осуществляться любым врачом амбулаторно-поликлинического звена (терапевтом, гематологом, семейным врачом, офтальмологом).

Способ осуществляется следующим образом, у женщин, страдающих хроническим миелоидным лейкозом, узнают возраст, длительность заболевания, проводят общий анализ крови, коагулограмму, определяют уровень гемоглобина и уровень фибриногена; при возрасте 48 лет и старше и длительности заболевания более 10 лет, при показателях гемоглобина ниже 108 г/л и фибриногена выше 5,0 г/л прогнозируют наличие офтальмологических нарушений.

Данные критериев заявленного способа (возраста и длительности заболевания, показателям гемоглобина и фибриногена) определены в результате анализа медицинской документации стационарных пациентов и амбулаторного приема 28 женщин с верифицированным диагнозом хронического миелоидного лейкоза. Из них 12 не имели офтальмологических нарушений (1 группа), 16 - имели офтальмологические нарушения (2 группа). Средний возраст в группах: 1 группа – 40,4±2,9 лет, 2 группа – 50,6±2,5 лет (различия статистически значимы, $p < 0,05$). Длительность заболевания: 1 группа – 5,5±1,3 лет, 2 группа – 11,5±1,1 лет (различия статистически значимы, $p < 0,05$). Гемоглобин в 1 группе – 124,9±5,7 г/л, во 2 группе – 105,3±2,7 г/л (различия достоверны на уровне $p < 0,05$). Фибриноген в 1 группе – 3,3±0,3 г/л, во 2 группе – 5,2±0,2 г/л (различия достоверны на уровне $p \leq 0,001$).

В настоящее время способ прогнозирования офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе имеет достаточно оснований для клинического применения в практическом здравоохранении, широкого внедрения в алгоритмы профилактических обследований. Кроме того, очень важным в заявленном способе является возможность раннего прогнозирования офтальмологических нарушений на амбулаторном приеме в условиях поликлинического звена для врача общей практики, терапевта, онкогематолога.

Примеры осуществления изобретения.

Клинический пример 1.

По рекомендации гематолога к офтальмологу на обследование наличия патологии зрения обратилась пациентка К., 65 лет, страдающая хроническим миелоидным лейкозом в течение 11 лет. С момента постановки диагноза принимает иматиниб 400 мг в сутки. Данные общего анализа крови: эритроциты – $3,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 102 г/л, лейкоциты

– $9,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 355×10^9 /л, СОЭ – 46 мм/ч. Коагулограмма – фибриноген 5,8 г/л.; протромбиновое время – 13,2 сек.; МНО – 1,09; АЧТВ – 25,2 сек.; ПТИ – 62,4 %. Комплексное офтальмологическое обследование ранее не проходила. Прогнозируется наличие офтальмологических нарушений.

Из анамнеза известно, что в течение последнего года появились жалобы на ухудшение зрения, конъюнктивальные кровоизлияния 1 раз в два – три месяца, периодическое ощущение инородного тела в обоих глазах. Острота зрения: OD – 0,6 н/к; OS – 0,4 н/к. ВГД: OD / OS – 14/15 мм рт.ст. (Торсон, Япония). Объективно: глазные щели сформированы правильно, положение глаз правильное. Конъюнктива обоих глаз слегка гиперемирована. В роговицах обоих глаз единичные поверхностные инфильтраты. Рельеф радужек без особенностей. В хрусталиках обоих глаз диффузное помутнение. Глазное дно обоих глаз: диск зрительного нерва бледно-розовый, сосуды среднего калибра, детали под флером (из-за помутнения в хрусталике). Пациентке была проведена проба Ширмера, по результатам которой уровень слезопродукции OD / OS – 6/5 мм., указывающий на среднюю степень угнетения слезообразования.

По результатам офтальмологического обследования у пациентки выявлены офтальмологические нарушения. Был выставлен диагноз: Синдром сухого глаза обоих глаз. Неполная осложненная катаракта обоих глаз. Назначена локальная консервативная терапия.

Приведенный клинический пример указывает, что у женщины в возрасте 65 лет (старше 48 лет) и длительности заболевания 11 лет (более 10 лет), при показателях гемоглобина 102 г/л (ниже 108 г/л) и фибриногена 5,8 г/л (выше 5,0 г/л) выявлены офтальмологические нарушения.

Клинический пример 2.

По рекомендации гематолога к офтальмологу на обследование наличия патологии зрения обратилась пациентка Н., 47 лет. В анамнезе хронический миелоидный лейкоз, установлен 5 лет назад. Принимает иматиниб 400 мг в сутки с момента постановки диагноза. Общий анализ крови: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 123 г/л, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 330×10^9 /л, СОЭ – 15 мм/ч. Коагулограмма – фибриноген 2,7 г/л, протромбиновое время – 13,2 сек., МНО – 1,1, АЧТВ – 27,3 сек., ПТИ – 83 %. Жалоб со стороны органа зрения не предъявляет. Острота зрения: OD – 1,0; OS – 1,0. ВГД: OD / OS – 15/14 мм рт.ст. (Торсон, Япония). Объективно: глазные щели сформированы правильно, положение глаз правильное. Роговицы обоих глаз прозрачные, сферичные. Рельеф радужек без особенностей. Хрусталики прозрачные. Глазное дно обоих глаз: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды среднего калибра, в макулярной области и по периферии без особенностей. Пациентке была проведена проба Ширмера, по результатам которой уровень слезопродукции OD / OS – 15/16 мм., указывающий на отсутствие угнетения слезообразования. По результатам офтальмологического обследования, пациентке был выставлен диагноз: На момент осмотра офтальмологических нарушений не выявлено. Приведенный клинический пример указывает, что у женщины в возрасте 47 лет (меньше 48 лет) и длительности заболевания 5 лет (менее 10 лет), при показателях гемоглобина 123 г/л (выше 108 г/л) и фибриногена 2,7 г/л (менее 5,0 г/л) офтальмологических нарушений не выявлено.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования наличия офтальмологических нарушений при хроническом миелоидном лейкозе, характеризующийся тем, что у женщин, страдающих хроническим

миелоидным лейкозом, узнают возраст, длительность заболевания, проводят общий анализ крови, коагулограмму, определяют уровень гемоглобина и уровень фибриногена;

при возрасте 48 лет и старше и длительности заболевания более 10 лет, при показателях гемоглобина ниже 108 г/л и фибриногена выше 5,0 г/л прогнозируют
5 наличие офтальмологических нарушений.

10

15

20

25

30

35

40

45