

На правах рукописи

ПЛЮХОВА АННА АНАТОЛЬЕВНА

Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации.

3.1.5. Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Научный консультант:
доктор медицинских наук

Будзинская Мария Викторовна

Официальные оппоненты:

Володин Павел Львович - доктор медицинских наук, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки

Файзрахманов Ринат Рустамович - доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий Центром офтальмологии, заведующий кафедрой глазных болезней Института усовершенствования врачей

Фурсова Анжелла Жановна - доктор медицинских наук, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», заведующая офтальмологическим отделением

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны РФ

Защита диссертации состоится 12 декабря 2022 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корпус А, Б.

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

Автореферат разослан

« ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – заболевание сетчатки, ассоциированное с возрастом и поражающее макулу, приводящее к постепенному или резкому ухудшению центрального зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ВМД – главная причина необратимой слепоты в мире [WHO, 2012;Нероев В.В., 2011; Нероева Н.В.,2021;Астахов Ю.С.,2006; Лоскутов И.А.,2017, Аветисов С.Э.,2013]. К двум основным видам ВМД относят экссудативную и сухую формы. В 2021 году в мире было зарегистрировано 200 млн заболевших, из них с экссудативной формой – 30 млн. Экссудативная форма ВМД (эВМД) характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), прорастающей сквозь мембрану Бруха, под ретинальный пигментный эпителий (РПЭ), нейроэпителий, что приводит к экссудации, кровоизлияниям, отёку сетчатки, отслойке ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ), макулярной атрофии и фиброзированию и, как следствие, к значительному снижению зрения [Lim L.S., 2012; Нероев В.В., 2011; Фурсова А.Ж.,2018;Будзинская М.В., 2018;Фурсова А.Ж., 2020; Файзрахманов Р. Р., 2018;Астахов Ю.С., 2006;Панова И.Е., 2014;Нероев В.В., 2011; Фролов М.А., 2012]. Таким образом, клиническая картина заболевания полиморфна, что значимо влияет как на течение, так и исход заболевания. Однако современные клинические протоколы в лучшем случае учитывают только тип неоваскуляризации.

Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – ключевой компонент

развития хориоидальной неоваскуляризации [Spilsbury K., 2000; Ishibashi T., 1997; Wong T.Y., 2007; Лоскутов, И. А., 2015; Нероев В.В., 2021; Фурсова А.Ж., 2018].

При экссудативной форме ВМД (эВМД) был достигнут значительный терапевтический эффект после применения интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов [Brown D.M., 2006; Gragoudas E.S., 2004; Group C.R., 2001; Rosenfeld P.J., 2006; Heier J.S., 2012; Файзрахманов Р.Р., 2019; Астахов Ю. С., 2019; Зайцева О.В., 2021; Нероев В.В., 2013].

Первым препаратом, разрешённым Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), стал пегаптаниб, селективно блокирующий VEGF₁₆₅. В исследовании VISION он показал низкую клиническую эффективность и в настоящее время не используется [Ruckman J., 1998; Criswell M.H., 2008; Morjaria R., 2014; Gragoudas E.S., 2004; Файзрахманов Р.Р., 2018; Лоскутов, И. А., 2015; Нероев В.В., 2021; Фурсова А.Ж., 2018; Иошин И. Э., 2019]. Следующими появились ранибизумаб – гуманизированный моноклональный Fab-фрагмент и бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело. Данные препараты нейтрализуют все активные изоформы VEGF-A [Bakri S.J., 2007; Bakri S.J., 2007; Paradopoulos N., 2012; Лоскутов И. А., 2015; Нероев В.В., 2021]. Эффективность ранибизумаба доказана в многоцентровых исследованиях MARINA и ANCHOR, при этом у 90 % пациентов, получавших инъекции ранибизумаба ежемесячно, отмечена потеря остроты зрения более трёх строчек через два года после начала терапии [Brown D.M., 2006; Rosenfeld P.J., 2006; Нероев В.В., 2021].

Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, действующий как растворимый рецептор -ловушки для белков семейства VEGF [Stewart M.W., 2008; Lu X., 2012; Holash J., 2012; Zhang M., 2009; Файзрахманов Р.Р.,

2018; Нероев В.В., 2021; Фурсова А.Ж., 2018; Педанова Е. К., 2020; Дога А. В.,2020]. Данные III фазы исследований VIEW 1 и 2 показали, что интравитреальное введение афлиберцепта каждые два месяца после 3 загрузочных ежемесячных инъекций приводит к сопоставимым функциональным результатам по сравнению с ежемесячной инъекции ранибизумаба [Фурсова А.Ж., 2018; Педанова Е. К., 2018; Педанова Е. К., 2020; Файзрахманов Р.Р.. 2020]. В Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению следующие препараты, ингибирующие VEGF: ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб. Несмотря на значительный прогресс в лечении эВМД, многие пациенты нуждаются в повторных частых введениях препаратов и в длительном регулярном наблюдении. Усилия ученых и специалистов практического здравоохранения в лечении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией должны быть направлены на повышение эффективности терапии и на снижение побочных нежелательных явлений.

Создание стратегии применения анти-VEGF препаратов, основанной на персонализированном подходе, должно привести к улучшению зрительных функций и к снижению инвалидности по зрению у пациентов с эВМД.

Степень разработанности темы исследования

Степень разработанности проблемы определяется прежде всего разнообразием клинической картины и наличием различных схем проведения анти-VEGF терапии в реальной клинической практике, что сильно отличается от рандомизированных клинических исследований. Имеется множество публикаций о безопасности анти-VEGF терапии в рандомизированных клинических исследованиях, но в реальной клинической практике эти результаты не систематизированы, что побудило нас провести метаанализ

работ, посвященных безопасности применения анти-VEGF препаратов у пациентов с экссудативной формой ВМД. Проблемам анти-VEGF терапии посвящён ряд российских и иностранных исследований таких авторов, как Нероев В. В., Зайцева О. В., Нероева Н. В., Бобыкин Е. В., Фурсова А. Ж., Лоскутов И. А., Файзрахманов Р. Р., Будзинская М. В., Астахов Ю. С., Мошетьева Л. К., Бойко Э. В., Педанова Е. К., Панова И. Е., Тахчиди Шадричев Ф. Е., Holz F. G., Nguyen V., Rosenfeld P. J., Freund K. B., Heier J.S., Spaide R. F., Löwenstein A., Schmidt-Erfurth U., Bressler N. M.

В работах перечисленных авторов уделяется большое внимание современным аспектам патогенеза и терапии ретинальной патологии, молекулярно-генетическим основам развития возрастной макулярной дегенерации, вариабельности фенотипов ее течения, генетическому полиморфизму, роли и специфике спектральной оптической когерентной томографии и ангио-ОКТ в диагностике и определении критериев активности, разработке опросников и регистрационных карт для проведения скрининга возрастной макулярной дегенерации, причинам недостаточной эффективности анти-VEGF терапии, прогностическим факторам эффективности антиангиогенной терапии при экссудативной возрастной макулярной дегенерации, анти-VEGF терапии и качеству жизни пациентов, а также сравнительной характеристике рандомизированных исследований и реальной клинической практики.

В многоцентровом клиническом исследовании SEVEN-UP показано, что средняя острота зрения пациентов, выбывших из исследований MARINA и ANCHOR и получавших повторное лечение по мере необходимости, последовательно снижалась. Эти данные указывают на необходимость индивидуального подбора режима терапии и обоснованность терминов «рефрактерная неоваскулярная ВМД» и «рецидивирующая неоваскулярная

ВМД». Новые анти-VEGF препараты, афлиберцепт и бролуцизумаб, обладают более высокой эффективностью связывания и более широким спектром активности по сравнению с бевацизумабом и ранибизумабом [Stewart M.W.,2008; Lu X.,2015, Будзинская М.В.,2021; Ковалевская М.А.,2021; Бобыкин Е.В.,2021, Зайцева О.В., 2022; Фурсова А.Ж., 2021]. Переключение режима терапии на афлиберцепт может быть эффективным у пациентов, резистентных к другим препаратам. Помимо этого, вовлечение в механизм развития эВМД других патологических процессов кроме повышенной экспрессии VEGF диктует необходимость использования комбинированной терапии для лечения этой группы пациентов.

Большинство экспертов отмечают необходимость разработки алгоритма ведения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, основанного на персонализированной оценке всех клинических проявлений заболевания (тип ХНВ, степень атрофии, целостность РПЭ, присутствие различных типов жидкости), что и является целью нашего исследования.

Цель исследования

Разработка оптимальной стратегии применения анти-VEGF терапии, основанной на принципах индивидуализации, к пациентам с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации.

Задачи

1. Провести сравнительный анализ безопасности и эффективности применения ранибизумаба и афлиберцепта у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации.
2. Выявить клинические признаки, влияющие на эффективность (успешность) проведения анти-VEGF терапии у пациентов с ВМД.
3. Изучить режимы проведения анти-VEGF терапии и разработать оптимальный режим с учетом клинических особенностей активности хориоидальной неоваскулярной мембраны.
4. Изучить влияние различных типов жидкости на результаты лечения. Разработать новые качественные критерии эффективности проводимой анти-VEGF терапии у пациентов с ВМД.
5. Провести анализ влияния отслойки ретинального пигментного эпителия и разрыва ретинального пигментного эпителия на результаты анти-VEGF терапии у пациентов с ВМД.
6. Выявить предикторы развития макулярной атрофии на фоне анти-VEGF терапии у пациентов с ВМД.

Научная новизна

1. Впервые использованы подходы математического анализа безопасности анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб, бевацизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД.
2. Разработан и применён в реальной клинической практике фиксированный режим T&E, основанный на персонализированном подходе к анализу активности хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с ВМД.

3. Выделены значимые комбинации предикторов успешности (высокой эффективности) анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД.
4. Определены предикторы формирования разрывов ретинального пигментного эпителия при серозных васкулярных и многослойных фиброваскулярных отслойках ретинального пигментного эпителия.
5. Впервые проведён комплексный анализ макулярной атрофии как патологического состояния у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией при ВМД. Оценены факторы риска развития МА, выявлены закономерности развития данного состояния.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сформирована научная концепция персонализированного подхода к ведению пациентов с экссудативной формой ВМД. Разработана стратегия индивидуального шестимесячного плана лечения, основанного на результатах обследования и частоте межинъекционных рецидивов заболевания с целью достижения максимальной эффективности проводимой терапии. На основе изучения персональных клинических данных и прогностических потребностей предложен алгоритм построения индивидуальных запланированных инъекционных графиков, позволяющий обеспечивать максимальные результаты при меньшем количестве осмотров.

В ходе исследования показаны преимущества стратегии применения индивидуального подхода T&E с мониторингом функциональных и структурных показателей при максимальном стремлении к «сухой макуле».

Доказана необходимость контроля стабильного состояния сетчатки с минимизацией вариабельности ее толщины и флюктуаций с целью уменьшения риска возникновения субретинального фиброза.

Выявлены и охарактеризованы факторы риска развития разрывов РПЭ: высота ОРПЭ > 200 мкм ($p = 0,0043$); ≤ 3 месяцев от начала терапии ($p = 0,000188$), дефекты РПЭ на вершине ($p = 0,002415$) и у основания ($p = 0,007549$) и геморрагическая ОРПЭ ($p = 0,004371$). Обоснована необходимость тщательного ежемесячного обследования, включая ИР, SD-ОКТ и АФ с использованием детальной программы анализа ОКТ-сканов, с целью диагностики микротрещин у основания и на вершине не доступных для визуализации при обычном исследовании. При наличии нескольких факторов риска или их увеличения с целью повышения безопасности антиангиогенной терапии и профилактики риска развития разрывов предложена тактика адаптированного режима с возможной пролонгацией межинъекционного интервала на 2 недели и дальнейшим продолжением лечения при уменьшении складок РПЭ или исчезновении линии гиперотражения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Несмотря на эффективность и безопасность анти-VEGF терапии в лечении пациентов с экссудативной формой ВМД изучение причин низких отдаленных функциональных результатов в позднем периоде остается серьёзной проблемой. Основными причинами снижения МКОЗ на фоне проведения терапии являются: полная и неполная атрофия наружных слоев и РПЭ ($p=0,05$), наличие субретинального гиперрефлективного материала ($p=0,04$) и геморрагической отслойки ретинального пигментного эпителия ($p=0,04$).
2. Основным фактором успешной стратегии применения анти-VEGF препаратов, основанной на персонализированном подходе, у пациентов с экссудативной формой ВМД является использование разработанного фиксированного режима лечения до купирования признаков активности заболевания. При увеличении интервала необходимо учитывать

совокупность следующих признаков активности: отсутствие ИРЖ, СРЖ, жидкости под РПЭ (фиброваскулярный компонент), субретинального гиперрефлективного материала и новых кровоизлияний. При наличии хотя бы одного из них межинъекционный интервал должен составлять: -1/+2 недели в течение загрузочных ИВИ, -2/+4 недели в течение периода поддерживающих ИВИ.

3. Значимыми предикторами развития разрывов РПЭ у пациентов с серозными васкулярными и многослойными фиброваскулярными являются: высота ОРПЭ > 200 мкм ($p = 0,0043$); ≤ 3 месяцев от начала терапии ($p = 0,000188$), дефекты РПЭ на вершине ($p = 0,002415$) и у основания ($p = 0,007549$ и геморрагическая ОРПЭ ($p = 0,004371$),
4. Оценка персистенции жидкости на протяжении всего периода лечения должна проводиться по анализу флюктуации и вариабельности центральной толщины сетчатки (4 квартиль как при анализе вариабельности, так и флюктуации в фовеа и парафовеолярной зоне, которые являются факторами риска развития субретинального фиброза ($p=0,05$)).
5. Предикторами развития макулярной атрофии в течение первого года терапии является наличие отслойки ретинального пигментного эпителия и жидкости под ним ($p = 0,001$), а также тип неоваскуляризации (РАП), во второй год – интравитреальная жидкость ($p = 0,006952$). Развитие полной атрофии наружных слоев связано с активностью заболевания ($p=0,05376$) и вводимым препаратом (афлиберцепт) ($p = 0,035467$), полной атрофии наружных слоев и РПЭ – с нейродегенеративными изменениями ($p = 0,04$), неполной атрофии РПЭ и наружных слоев – с активностью заболевания ($p=0,007$) и количеством интравитреальных инъекций более 6 в течение 1 года ($p=0,04$). Не

обнаружено влияния активности заболевания, влияния препарата и режима введения на возникновение или развитие неполной атрофии наружных слоев сетчатки.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось использование комплекса методов и основных принципов научного познания. Работа реализована в дизайне когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИ глазных болезней» и кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), в учебные программы преподавания глазных болезней ординаторам и аспирантам ФГБНУ «НИИ глазных болезней» и студентам ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Результаты исследования внедрены в клиническую практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИ глазных болезней», в учебные программы преподавания глазных болезней ординаторам и аспирантам ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в выполнении всех операций, непосредственном участии в проведении клинических исследований,

апробации результатов исследования, в подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждена достаточным и репрезентативным объёмом выборок. Работа выполнена в стандартизированных условиях. Анализ результатов проведен с применением сбора и обработки научных данных. Основные работы изложены в ходе следующих научных мероприятий: XIV офтальмологическая конференция, «Рефракция-2019». Самара. 2019; Школа Ретинологии 2020 Краснодар; Офтальмологические образовательные университеты. Москва онлайн. 2020; Научно-практическая конференция «Общая и военная офтальмология», посвященная 100-летию профессора В.В.Волкова, Санкт-Петербург. 2021 ; Вся Россия, «Новые технологии в офтальмологии», Россия, Казань. 2021; 18-я Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. 2021; Неоваскулярная ВМД: ключевые аспекты диагностики, причины эффективной и неэффективной терапии. Общество офтальмологов г.Владимир и области 2021; Заболевания органов зрения. Сочи. 2021; 19-я Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» Уфа. 2022

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 13 – в журналах, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объём диссертационной работы

Диссертация изложена на 339 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 62 таблицами, 73 рисунками. Библиографический указатель содержит 487 источников (415 зарубежных и 72 отечественных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика материала

На первом этапе исследования был проведен метаанализ оценки долгосрочного профиля безопасности препаратов ранибизумаб, бевацизумаб и афлиберцепт (4952 пациента). При составлении систематического обзора безопасности использованы материалы международных клинических исследований, опубликованные до марта 2019 г. Серьёзные глазные нежелательные явления, представляющие особый интерес, включали в себя эндофтальмит, псевдоэндофтальмит, разрыв пигментного эпителия сетчатки и ранее не диагностированную макулярную атрофию.

Клиническим материалом исследования на втором этапе работы служили данные обследования и лечения 608 пациентов (608 глаз) в возрасте от 50 до

87 лет с диагнозом «экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации» на базе ФГБНУ «НИИГБ». (схема 1) Пациенты были разделены на следующие группы:

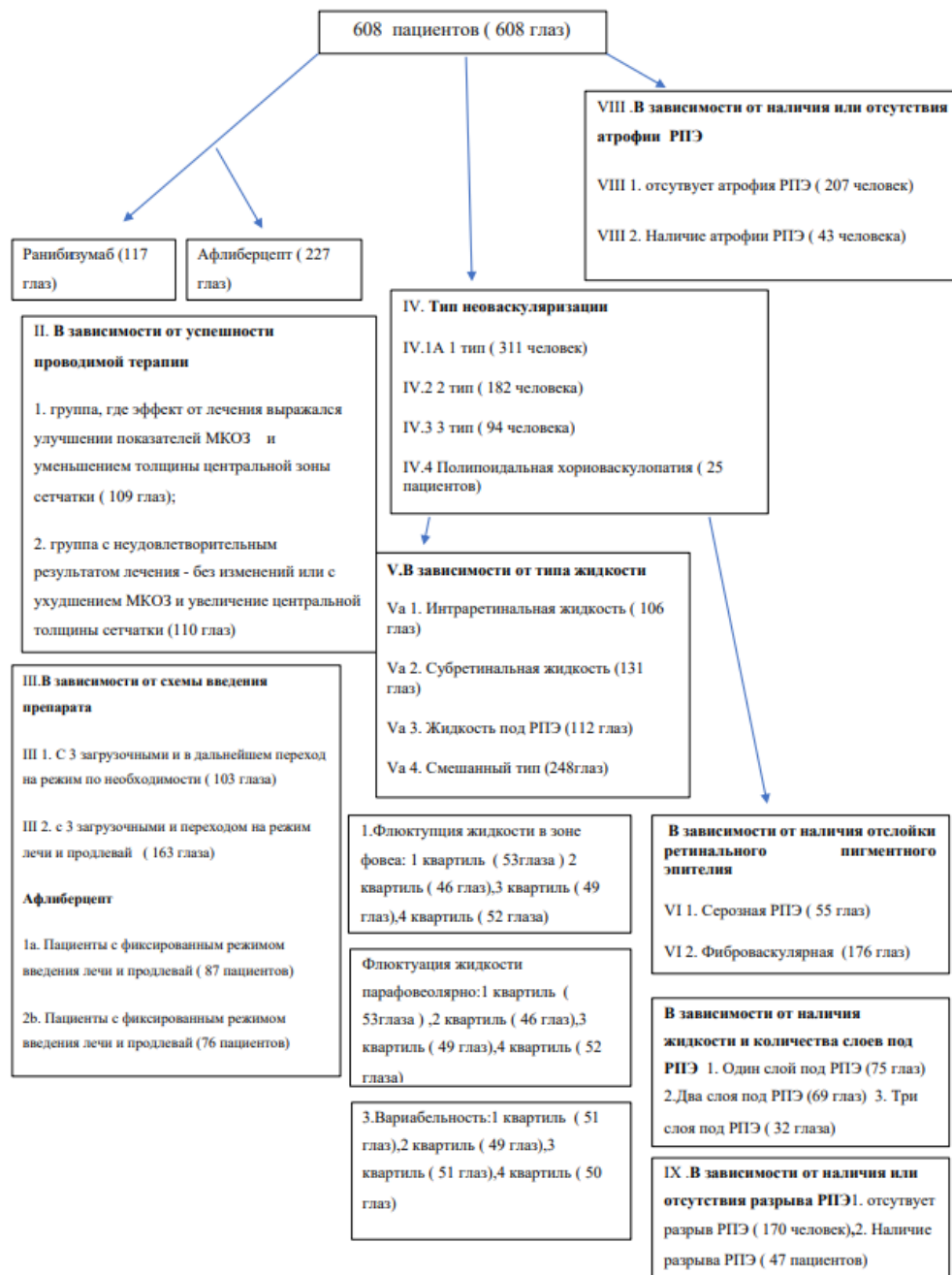


Схема 1. Распределение пациентов по группам.

Сроки наблюдения: 2 года- Vb группа, 3 года- I,II,III,IV,Va,VI.2a группы, 4 года -IX группа, 5 лет -VIII группа и 6 лет VI a группа .

Методики планируемого исследования

Стандартные исследования:

- Клиническое обследование (определение остроты зрения, рефрактометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, периметрия, тонометрия).
- Биомикроскопические исследования проводили с помощью щелевой лампы.
- Стекловидное тело и глазное дно исследовали в условиях максимального мидриаза с трёхзеркальной линзой Гольдмана.

Дополнительные методы обследования

Специальные офтальмологические методы обследования:

Цветная фоторегистрация глазного дна проводилась с использованием мидриатической фундус-камеры FF 450 VISUPAC «Carl Zeiss» (Германия). Фоторегистрация проводилась для более объективной оценки изменений глазного дна.

Оптическая когерентная томография

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) проводили с использованием прибора Spectralis HRA+OCT «Heidelberg Engineering» (Германия). Для работы с прибором и для обработки полученных данных была использована платформа Heidelberg Eye Explorer (HEYEX). Для обследования макулярной области сетчатки использовался тип сканирования «ART 1» с площадью скана $20 \times 20 \text{ мм}^2$, расстояние между сканами составляло 60 мкм, угол сканирования

30°. Для количественной оценки морфологических параметров были выбраны следующие показатели: максимальная высота ОРПЭ, атрофия РПЭ, центральная толщина сетчатки, объём центральной зоны сетчатки. Для качественной оценки морфологических параметров были выбраны следующие показатели: наличие друз, ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ, количество слоев под РПЭ, наличие субретинального фиброза. Для определения максимальной высоты ОРПЭ сетчатки требовалось вручную выставить линию от мембраны Бруха до пигментного эпителия сетчатки в том скане, где выявлена максимальная отслойка пигментного эпителия.

Степень разрыва РПЭ определялась по данным ОКТ в зависимости от удаленности и вовлеченности зоны фовеа.

При идентификации географической атрофии по данным ОКТ ориентировались на потерю внешних слоёв сетчатки, соответствующих РПЭ и фоторецепторам. Несмотря на то, что консенсус в отношении демаркации границ поражения на ОКТ ещё не достигнут, в нашем исследовании границы поражения ГА на ОКТ были определены по резкому увеличению хориоидальной отражательной способности ниже мембраны Бруха. Зона географической атрофии измерялась на одном и том же скане ОКТ от начала гиперрефлективной линии на уровне хориоидеи до ее окончания.

Успешность терапии определялась по изменениям показателей МКОЗ и ТЦЗС (повышение значений МКОЗ и снижение ТЦЗС). В анализ эффективности различных режимов вошли две группы пациентов с различными схемами введения: 1 группа – с режимом введения PRN – менее 5 инъекций (103 человека) и 2 группа – с режимом T&E (более 6 инъекций в первый год наблюдения (163 человека)). (схема 2) Эффективность терапии в различных группах на 1, 2 и 3 году наблюдения оценивали по количественным (МКОЗ, ТЦЗС) и качественным показателям (СРЖ, ИРЖ, жидкость под РПЭ).

Было проанализировано влияние фиксированного режима анти-VEGF терапии, типа неоваскуляризации и вводимого препарата в первый год лечения пациентов, получивших более 6 инъекций, с обязательным наличием загрузочного курса. Пациенты, получившие более 6 инъекций в первый год терапии, были разделены на две группы: с фиксированным и нефиксированным режимом лечения. (схема 3) Критерии разработанного нами фиксированного режима предусматривали возможность отклонения от строгого режима (от даты очередной ИВИ): -1/+2 недели в течение загрузочных ИВИ, -2/+4 недели в течение периода поддерживающих ИВИ. Если данные критерии не выполнялись, лечение считалось нерегулярным. При увеличении интервала между ИВИ учитывалась совокупность признаков активности: отсутствие ИРЖ, СРЖ, жидкости под РПЭ (учитывался только фиброваскулярный компонент), субретинального гиперрефлективного материала и новых кровоизлияний. При отсутствии всех вышеперечисленных признаков ХНВ считалась неактивной и было возможно увеличение интервала. При наличии хотя бы одного из признаков активности межинъекционный интервал составил -1/+2 недели в течение загрузочных ИВИ, -2/+4 недели в течение периода поддерживающих ИВИ.

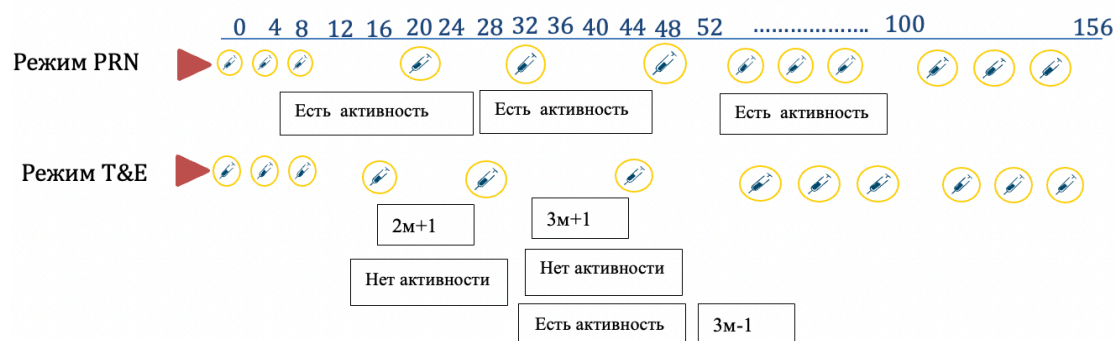


Схема 2. Сравнительная характеристика используемых режимов T&E и PRN.

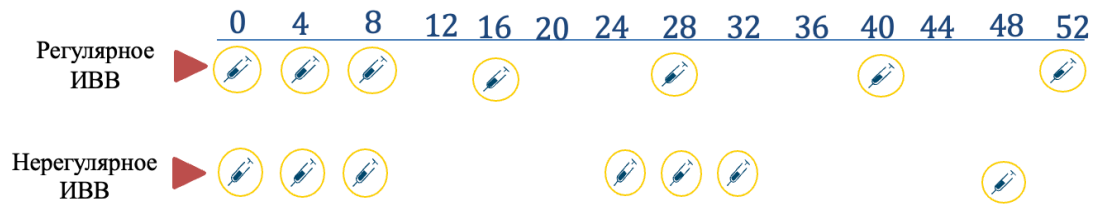


Схема 3. Сравнительная характеристика используемых фиксированных и нефиксированных режимов Т&Е.

Качественная оценка наличия трёх типов жидкости (ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ) проводилась в течение первого, второго и третьего года наблюдения с оценкой новых параметров – вариабельности и флюктуации. В анализ флюктуации вошли только колебания СРЖ и ИРЖ, в то время как вариабельность включала все три типа жидкости. Сумма жидкости считалась по данным ОКТ как перпендикулярная линия, проведенная от РПЭ до внутренней пограничной мембраны. Колебания флюктуации рассчитывались в двух областях: непосредственно в зона фовеа и среднее значение двух парафовеолярных зон (500 мкм отступив от зоны фовеа в височную и носовую стороны). Ещё одним новым качественным методом оценки жидкости в сетчатке можно считать вариабельность. Вариабельность/стабильность ТЦЗС измеряется с помощью расчёта стандартного отклонения (SD) ТЦЗС от исходной. Для каждого участника рассчитывалась медиана показателя X за период наблюдения. Затем участники делились на квантили по медианам показателей, и рассчитывалось медианное значение и интерквартильный размах. Все пациенты, чья медиана показателя X оказывалась равной значению нижнего интерквартильного размаха квантиля или ниже него, относились к первому квантилю. Пациенты, чья медиана показателя X

оказывалась между медианой по группе и верхним значением первого квартиля – ко второму квартилю. Пациенты, чья медиана показателя X оказывалась между верхним значением интерквартильного размаха и медианой по группе – к третьему квартилю. Пациенты, чья медиана показателя X оказывалась равной верхнему значению интерквартильного размаха или больше него – к четвертому квартилю.

Оптическая когерентная томография – ангиография

ОКТ в режиме ангиографии проводили на приборе Spectralis HRA+ОСТ «Heidelberg Engineering» (Германия). При помощи ангио-ОКТ определялась патологическая хориоидальная неоваскуляризация, которая отображалась в виде дополнительной сосудистой сети неправильной формы, не совпадающей с общим нормальным рисунком сосудистой сети. Послойная сегментация дала возможность установить расположение хориоидальной неоваскуляризации и тем самым оценить её расположение по отношению к ретинальному пигментному эпителию и выявить её тип.

Интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов проводились в соответствии с медицинскими стандартами и действующими рекомендациями квалифицированным врачом, имеющем опыт проведения таких инъекций. Используемые препараты: 10 мг ранибизумаб в объеме 0,05 мл (регистрационный номер: ЛСР-004567/08, Lucentis, Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) и 40 мг препарата афлиберцепт в объеме 0,05 мл (регистрационный номер: ЛП-003544 Эйлеа® / Eylea®, Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия). Интравитреальные инъекции проводились в режиме «по необходимости» (PRN), а также в фиксированном и нефиксированном режиме «лечи и продлевай» (T&E).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета статистического анализа Excel, в программе Statistica 10 (TIBCO Data Science, Германия) и онлайн-калькулятора <https://statpages.info/ctab2x2.html>.

Описательная статистика

Описательные статистики проводились в соответствии с общепринятыми правилами. Выбор мер отражения центральной тенденции определялся типом данных. Используемые меры отражения центральных тенденций: среднее и стандартное отклонение. Достоверность различий исходных характеристик исследованной популяции проверялась с применением точного критерия Фишера для бинарных переменных и с применением теста Манна-Уитни для непрерывных переменных.

Статистический анализ

Попарное сравнение непрерывных переменных проводили при помощи теста Манна-Уитни, бинарных данных – при помощи точного критерия Фишера.

Для оценки влияния характеристик пациентов и параметров терапии на целевые исходы лечения применялись общие регрессионные модели, дисперсионный анализ и ковариационный анализ (англ. analysis of covariance) ANCOVA.

Методика анализа влияния флюктуаций и вариабельности толщины центральной зоны сетчатки на остроту зрения пациентов

На первом этапе все пациенты, у которых имелись данные по флюктуациям и вариабельности толщины центральной зоны сетчатки, были разделены на квантили. Для этого для каждого участника рассчитывалась медиана показателя за период наблюдения. Достоверность различий остроты зрения в квантилях определялась при помощи рангового критерия Краскела-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного метаанализа материалов 13 клинических исследований (4952 пациента) не было выявлено никаких существенных различий по количеству нежелательных явлений (системных и глазных) между афлиберцептом, ранибизумабом и бевацизумабом в течение двух лет наблюдения. Об атрофии ретинального пигментного эпителия сообщалось неоднозначно, проблема требует дальнейшего анализа.

Сравнительный анализ эффективности препаратов ранибизумаб и афлиберцепт.

Нами была проанализирована эффективность препаратов афлиберцепт и ранибизумаб в условиях реальной клинической практики за три года наблюдения. (схема 1) Критериями оценки явились МКОЗ и ТЦЗС. Средняя МКОЗ у пациентов в обеих группах исследования до начала лечения не имела различий и составляла $0,51 \pm 0,23$ и $0,45 \pm 0,23$ соответственно ($p > 0,05$). Среднее количество инъекций в течение первого года наблюдения составило 7,1 в группе афлиберцепта и 6,8 в группе ранибизумаба, что не было статистически различимо. На фоне проводимого лечения различия между группами в показателях МКОЗ ($0,51 \pm 0,25$ для обеих групп) и ТЦЗС ($403,3 \pm 115,9$ для ранибизумаба и $364,2 \pm 119,6$ с афлиберцептом) в течение первого года отмечено не было ($p > 0,05$). За второй год лечения было проведено 3,6 и 3,0 интравитреальных введений препаратов афлиберцепт и

ранибизумаб соответственно, при этом в группе с афлиберцептом отмечалась более выраженная положительная динамика. МКОЗ в группе пациентов, получивших афлиберцепт была выше по сравнению с ранибизумабом ($0,57 \pm 0,32$ и $0,43 \pm 0,32$ соответственно) ($p = 0,01$), что достигалось за счёт более низких значений толщины сетчатки ($357,6 \pm 111,4$ мкм и $441,2 \pm 119,8$ мкм) ($p = 0,01$). В течение третьего года наблюдения и лечения в обеих группах было произведено одинаковое количество ИВИ – 3,5. МКОЗ в группе с афлиберцептом составила $0,53 \pm 0,30$, в группе с ранибизумабом $0,41 \pm 0,30$ ($p < 0,05$). Однако значения ТЦЗС были одинаковы ($371,2 \pm 120,7$ при ИВИ ранибизумаба и $375,2 \pm 105,2$ при ИВВ афлиберцепта). Учитывая преимущества афлиберцепта в увеличении показателей МКОЗ, изучение режимов введения проводилось в этой группе пациентов.

Анализ эффективности лечения препаратом афлиберцепт

В зависимости от эффективности терапии все пациенты, получавшие афлиберцепт, были разделены на две группы: 1) с эффективным лечением (улучшением МКОЗ и уменьшением ЦТС); 2) с неэффективным лечением (без изменений или с ухудшением МКОЗ и увеличения ЦТС). (схема 1)

Важным предиктором эффективности лечения анти-VEGF препаратами, явилось определение локализации ОРПЭ по отношению к зоне фовеа. При парафовеолярном расположении отслойки РПЭ к концу первого года проводимой терапии МКОЗ была статистически выше по сравнению с центральным ($0,53 \pm 0,19$ и $0,45 \pm 0,11$, $p = 0,04$). Анализ типа отслойки РПЭ явился одним из факторов эффективности терапии. Более высокие показатели

МКОЗ после первого года лечения наблюдались у пациентов с фиброваскулярным и серозным типом ОРПЭ ($0,50 \pm 0,18$ и $0,45 \pm 0,10$ соответственно) по сравнению с геморрагическими ОРПЭ ($0,04 \pm 0,007$) ($p=0,04$). Данные результаты можно объяснить токсическим действием элементов крови на клетки сетчатки. Поскольку ОРПЭ традиционно не рассматривалась как показание к продолжению лечения в большинстве протоколов PRN, прогрессирующая декомпенсация нелеченых пациентов с ОРПЭ вследствие роста неоваскулярной мембраны, а также вторичным кровоизлиянием с формированием геморрагической ОРПЭ и появлением различных типов жидкости, по-видимому, является ключевым фактором долгосрочной потери зрения. Кроме того, на эффективность проводимой терапии статистически достоверно оказывало отрицательное влияние наличие субретинального гиперрефлективного материала ($p = 0,04$), который представляет собой скопление фиброзной ткани, кровяных клеток и фибрина под нейроэпителием. (таблица 1)

Таблица 1. – Характеристика групп до лечения при анализе успешности лечения в первый год.

Характеристики до начала терапии	Успешное лечение (улучшение МКОЗ и ЦТС)		Неуспешное лечение (МКОЗ и ЦТС без изменений или ухудшение)		Всего		p
	Абс. Число пациентов	Доля, %	Абс. Число пациентов	Доля, %	Абс. Число пациентов	Доля, %	
ОРПЭ до начала лечения	70	90,9%	123	89,1%	193	89,8%	p=0,816
ОРПЭ в центре до начала лечения	61	79,2%	105	76,1%	166	77,2%	p=0,735
ОРПЭ парамакулярно до начала лечения	56	72,7%	79	52,7%	135	62,8%	p=0,04
Тип ОРПЭ до начала лечения							
Серозная	6	7,8%	8	5,8%	14	6,5%	p=0,04
Васкулярная	71	92,2%	129	93,5%	200	93,0%	p=0,04
Тип Атрофии РПЭ							
Атрофия РПЭ	3	3,8%	6	7,6%	11	5,1%	p=0,04
Макулярная атрофия до начала лечения	3	3,9%	24	17,4%	27	12,6%	p=0,004
Полная атрофия РПЭ и	6	7,8%	7	5,1%	13	6,0%	p=0,07

внутренних слоев до начала лечения							
Неполная атрофия РПЭ и внутренних слоев до начала лечения	2	2,6%	14	10,1%	16	7,4%	p=0.052
Полная атрофия внутренних слоев до начала лечения	2	2,6%	10	7,2%	12	5,6%	p=0.219
Неполная атрофия внутренних слоев до начала лечения	1	1,3%	6	4,3%	7	3,3%	p=0.426
Материал над РПЭ до начала лечения	32	39,9%	43,36	54,2%	97	45,1%	p=0.046

Результаты аналогичного анализа по завершении третьего года терапии в первой и во второй группах были сопоставимы. Количество глаз с отслойками ретинального пигментного эпителия в первой группе 27 глаз против 74 во второй. Кроме того, на протяжении третьего года наблюдения во второй группе значительно преобладало количество пациентов с жидкостью под РПЭ (48 глаз) по сравнению с первой группой (16 глаз).

Количество интравитреальных инъекций за три года наблюдения, было сопоставимо в обеих группах, при этом количество загрузочных инъекций

было выполнено в первой группе в 51,7 % глаз, во второй в 42,2 %, но данный показатель, оказался статистически незначимым ($p = 0,78$).

Формирование макулярной атрофии к концу первого года терапии оказало влияние на результат лечения в конце третьего года. В свою очередь, типы атрофии достоверного влияния на успешность лечения не оказывали.

Ещё одним маркером успешности терапии к концу периода наблюдения служило наличие СРЖ в начале лечения. Этот тип жидкости не оказал влияния на результаты лечения к концу первого года наблюдения ($p = 0,05$). Её наличие не отразилось на МКОЗ в первый год лечения, но к концу трёхлетнего наблюдения ее показатели в данной группе была выше. Мы связываем это с тем, что наличие изолированной СРЖ в начале лечения может свидетельствовать о более раннем сроке заболевания, о своевременном старте терапии, а также протекторным действием СРЖ на развитие МА. (таблица 2)

Таблица 2. – Характеристика групп до лечения при анализе успешности лечения на 3 год терапии

Характеристики до начала терапии	Успешное лечение (улучшение МКОЗ и ЦТС)		Неуспешное лечение (МКОЗ и ЦТС без изменений или ухудшение)		Всего		p
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	
Число глаз	29	25,9 %	83	74,1 %	112		
ОРПЭ до начала лечения	27	93,1%	74	89,2%	101	90,2%	$p=0,725$
Жидкость под РПЭ до начала лечения	16	55,2%	48	57,8%	64	57,1%	$p=0.110$
Макулярная атрофия	1	3,4 %	15	18,1 %	16	14,3 %	$p=0,051$
СРЖ до начала лечения	73	105,0 %	29	88,0 %	102	91,1 %	$p=0,051$

Анализ влияния количества интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов в первый год наблюдения на отдаленные результаты лечения.

Нами были проанализированы результаты терапии пациентов, получивших не менее 3 последовательных ежемесячных загрузочных дозы анти-VEGF препаратов и переведённых на два различных режима ИВИ терапии (PRN и T&E). В данный анализ вошли две группы пациентов с различными схемами введения: 1 группа (PRN) – менее 5 инъекций (103 человека) и 2 группа (T&E) – более 6 инъекций в первый год наблюдения (163 человека). Острота зрения до начала лечения в первой группе составила $0,43 \pm 0,2$ во - второй $0,45 \pm 0,24$, но статистической разницы между группами не было ($p > 0,05$).

При сравнении режимов терапии PRN показал худший функциональный и морфологический результат. Ключевым морфологическим фактором, влияющим на МКОЗ, было наличие интравитреальной жидкости ($p \leq 0,05$).

Результаты применения нового фиксированного режима T&E.

Также были проанализированы разработанные нами фиксированный и нефиксированный режимы T&E. МКОЗ в группе с фиксированным лечением в первый год терапии составила $0,62 \pm 0,06$, в то время как в группе с нефиксированным лечением $0,39 \pm 0,067$ ($p = 0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и на втором году терапии ($0,64 \pm 0,29$ и $0,39 \pm 0,21$ соответственно) ($p = 0,05$). Таким образом, разработанный фиксированный режим введения анти-VEGF препаратов положительно влияет на остроту зрения. Фиксированное лечение в течение не менее одного года может быть важным

фактором, влияющим на улучшение остроты зрения у пациентов с ПХВ. Обращает на себя внимание наличие статистически значимой разницы между препаратами при применении нового фиксированного режима дозирования. Препарат афлиберцепт показал свои преимущества по сравнению с ранибизумабом (афлиберцепт - МКОЗ $0,45 \pm 0,07$, ранибизумаб - МКОЗ $0,36 \pm 0,12$) ($p=0,003$). Таким образом, фиксированный режим терапии является оптимальным в плане достижения функциональных и анатомических результатов по сравнению с нефиксированным режимом Т&Е при аналогичном количестве инъекций.

Анализ влияния различных типов жидкости на функциональные результаты лечения препаратом афлиберцепт.

Проведен анализ влияния различных типов жидкости (ИРЖ, СРЖ и жидкости под РПЭ) на показатели МКОЗ при фиксированном режиме с использованием препарата афлиберцепт.

В исследования вошли 349 пациента. Распределение больных по типам жидкости: субретинальная – 131 глаз, интратретинальная – 106 глаз и жидкость под РПЭ – 112 глаз. В первый год наблюдения все три типа жидкости регистрировали у 248 человек, во второй – 124 и в третий год – 91 человек). Сохранение/персистенция СРЖ в течение 3 лет на фоне проводимой терапии не оказывало негативного влияния на функциональные исходы в первый год, но отрицательно сказывалось на отдаленные результаты лечения ($p = 0,04$). В глазах с ИРЖ отмечалась более низкая МКОЗ, чем при её отсутствии по итогу трёх лет терапии эВМД ($p = 0,03$). Жидкость под РПЭ также влияет на остроту зрения, но только в первый год наблюдения ($p = 0,03$).

Анализ флюктуации и variability

Персистенцию жидкости на протяжении всего периода лечения оптимально оценивать по анализу флюктуации и variability жидкости, поскольку только этот анализ отражает динамические изменения. Учитывая, что в группе исследования нами диагностированы неоваскулярные мембраны как с фовеолярным, так и экстрафовеолярным ростом, колебания флюктуации рассчитывались в двух областях: непосредственно в зоне фовеа и парафовеолярно.(схема 1)

На фоне анти-VEGF терапии констатировано достоверное увеличение МКОЗ при наименьшей variability в 1 квинтиле ($p = 0,047$) по сравнению с большей variability в 2, 3 и 4 квинтилях). В то же время у пациентов с различными типами флюктуации наибольшие показатели МКОЗ наблюдались во 2 и 3 квинтилях, а в 4 квинтиле МКОЗ снижалась ($p = 0,0562$).

Анализ как variability, так и флюктуации в фовеа и парафовеолярной зоне ($p=0,05$) показал риск развития субретинального фиброза в группе 4 квинтиля.

Анализ влияния ОРПЭ на долгосрочные результаты лечения.

Был проведен анализ результатов терапии 221 пациента с ОРПЭ: с серозной васкулярной (55 глаз) и фиброваскулярной отслойкой РПЭ (176 глаз). Среднее количество ИВВ было достоверно больше у пациентов с ПХВ по сравнению с другими типами неоваскуляризации ($4,35 \pm 1,51$ и $3,13 \pm 1,67$ соответственно), начиная со второго года лечения ($p \leq 0,05$).

На первом этапе был проведен анализ МКОЗ и высоты РПЭ при ОРПЭ в зависимости от типа ХНВ за 6 лет терапии.

Достоверное повышение показателей МКОЗ в первые два года терапии у пациентов с ОРПЭ отмечено при 1 типе неоваскуляризации и ПХВ ($p \leq 0,05$). Нельзя не отметить постепенное снижение МКОЗ при всех типах неоваскуляризации по прошествии шести лет терапии, что объясняется нейродегенеративными изменениями. (таблица 3) При сравнительном анализе серозной и фиброваскулярной ОРПЭ достоверной разницы в показателях МКОЗ на протяжении всего времени терапии найдено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3. – Показатели МКОЗ у пациентов с ОРПЭ при различном типе неоваскуляризации.

Группы	МКОЗ			
	До начала наблюдения	Через 1 год после начала терапии	Через 2 года после начала терапии	Через 6 лет после начала терапии
ХНВ I типа	0,51±0,18	0,58±0,23*	0,54±0,25*	0,48±0,12
ХНВ II типа	0,44±0,20	0,48±0,23	0,41±0,25	0,36±0,11
РАП	0,52±0,24	0,52±0,26	0,50±0,24	0,36±0,11
ПХВ	0,66±0,23	0,76±0,20	0,63±0,11*	0,60±0,20

* $p \leq 0,05$

При субанализе фиброваскулярных отслоек РПЭ значения МКОЗ остаются высокими (0,46±0,18) на протяжении трёх лет анти-VEGF терапии предположительно потому, что неоваскулярный и последующий рубцовый процесс ограничивается суб-РПЭ пространством и эффективно ингибируется продолжающимся лечением. Практически в 100 % случаев при трёхслойном строении фиброваскулярной ОРПЭ встречалась пахихориоидальная расщелина, располагающаяся между более глубоким фиброцеллюлярным компонентом и нижележащей гиперрефлексивной сосудистой оболочкой.

Данное состояние развивается вследствие воздействия гидростатических сил, вызванных выходом жидкости из вышележащего фиброваскулярного слоя, в котором содержатся активные новообразованные сосуды. Это подтверждается нашими наблюдениями, где процент пахихориоидальных расщелин к третьему году сократился до 80 % на фоне регулярной анти-VEGF терапии.

Хотя процент разрывов РПЭ был достаточно большой в трёх группах на протяжении трёх лет (в среднем 15,4 %), показатели МКОЗ оставались высокими, что можно объяснить стабилизирующим эффектом комплекса фиброваскулярной ткани, которая заполняет суб-РПЭ пространство и прижимает РПЭ к мембране Бруха. Анти-VEGF терапия способствует стабилизации и организации неоваскулярного комплекса в суб-РПЭ пространстве, что приводит к сохранению вышележащего РПЭ и фоторецепторного слоя. В результате при правильном межинъекционном интервале у большинства пациентов с многослойными фиброваскулярными ОРПЭ наблюдается стабилизация зрительных функций.

Анализ возникновения разрывов РПЭ

В данную работу было включено 47 пациентов с разрывом РПЭ, возникшем в период с 1 по 40 месяц от начала лечения. Контрольную группу составили 170 человек без признаков разрыва РПЭ. Так, в первый год разрыв РПЭ произошёл у 39 пациентов (82%), во второй и третий год – у 3 человек (6,38%) и в течение четвёртого года – у 2 (4,25%). Максимальное количество разрывов происходило в первый месяц терапии (11 случаев из 39, что составляет 28%), что возможно, свидетельствует о вазоконстрикции адгезированной сети неоваскулярных сосудов при первом воздействии анти-VEGF препарата и приводит к формированию разрыва.

В ходе исследования показано, что к группе с высокой вероятностью возникновения разрыва РПЭ относились пациенты с высотой ОРПЭ > 200 мкм ($p = 0,0043$); ≤ 3 месяцев от начала терапии ($p = 0,000188$), дефекты РПЭ на вершине ($p = 0,002415$) и у основания ($p = 0,007549$) и геморрагическая ОРПЭ ($p = 0,004371$).

Была выявлена достоверная взаимосвязь между увеличением интервала интравитреального введения препарата и развитием разрыва РПЭ при высоте отслоек РПЭ выше 400 мкм. При своевременном введении препарата количество разрывов наблюдалось в 60% случаях по сравнению с $22,2\%$ в группе с отсроченным лечением ($p = 0,05$). Также в рамках данного исследования отдельно была проанализирована группа с разрывами РПЭ на фоне лечения анти-VEGF препаратами у пациентов с ПХВ. При анализе данных ОКТ обнаружено наличие регенеративной ткани в области разрыва РПЭ у пациента с полипоидальной хориоваскулопатией. Более высокие показатели МКОЗ связаны с высокой отражающей способностью вновь растущего слоя РПЭ и субретинальной пролиферативной ткани ($0,73 \pm 0,21$). Достигнутая МКОЗ сохранялась за счёт большего количества интравитреальных инъекций ($7,2$) (по сравнению с группой, где количество инъекций было меньше (МКОЗ $0,22 \pm 0,09$, количество ИВИ $5,97$)). (таблица 4)

Таблица 4. – Сравнение характеристик пациентов с разрывами и ПХВ

Характеристика	МКОЗ	Количество ИВВ
Наличие регенеративной ткани в области разрыва РПЭ	$0,73 \pm 0,21$	$7,32$
Отсутствие регенеративной ткани в области разрыва РПЭ	$0,22 \pm 0,09$	$5,97$
p	$0,0562$	$0,0471$

Анализ развития макулярной атрофии у пациентов с ВМД на фоне анти-VEGF терапии. Отдалённые результаты

До начала лечения МА диагностирована у 16 пациентов (7,5 %), к концу первого года развилась ещё у 25 человек (12,1 %), в конце второго года – у 12 человек (5,8 %), к концу третьего и четвёртого года к ним прибавилось по 3 пациента в год (2,8 %), за 5 год не было отмечено случаев возникновения МА. Таким образом, максимальный процент возникновения МА отмечен в первый год лечения. В результате проведённого исследования выявлено, что преимущественное влияние на МКОЗ в первый год терапии оказывает общая МА ($p = 0,005$), в то время как исходно анатомически менее выраженные ее подтипы проявляют себя только во второй год наблюдения ($p \leq 0,05$). При анализе влияния различных типов неоваскуляризации на развитие МА в течение первого года наблюдения было выявлено повышение ее риска развития у пациентов с РАП ($p = 0,02$) по сравнению с неоваскуляризацией 1 и 2 типов. В исследовании показана достоверная взаимосвязь между развитием МА в конце первого года и исходным наличием ОРПЭ, и жидкостью под ним ($p = 0,001$). Не выявлено достоверного различия риска формирования МА ($p > 0,05$) в зависимости от количества инъекций и типа препарата ($p > 0,05$). При анализе различных факторов во второй год лечения на формирование атрофии отмечено влияние только интравитреальной жидкости ($p = 0,006$).

На развитие полной атрофии наружных слоёв повлияло наличие ОРПЭ до начала лечения ($p = 0,001482$). Обнаружена незначительная, но видимая ($p < 0,05$) отрицательная зависимость исходного наличия ИРЖ и отрицательное влияние препарата афлиберцепт на ткани сетчатки и формирование полной

атрофии РПЭ ($p = 0,035467$). Кроме того, обнаружено влияние друз крупного калибра, затрагивающих макулярную зону, а также сливных друз с друзеноидной ОРПЭ ($p = 0,01$) и дегенеративных кистозных полостей ($p = 0,04$) на развитие полной атрофии наружных слоёв и РПЭ.

Была найдена взаимосвязь между неполной атрофией наружных слоёв и РПЭ и количеством инъекций, а также наличием ИРЖ. В течение второго года наблюдения большее количество инъекций (6 и более) ($p = 0,007332$) увеличивали риски развития МА, как и наличие ИРЖ ($p = 0,04$).

В результате анализа не было выявлено факторов, влияющих на развитие неполной атрофии наружных слоёв.

Таким образом, жизненный цикл процесса кастомизации анти-VEGF терапии пациентов с ВМД является каскадным алгоритмом с возможностью повторения некоторых этапов, может быть представлен следующим образом (схема 4):

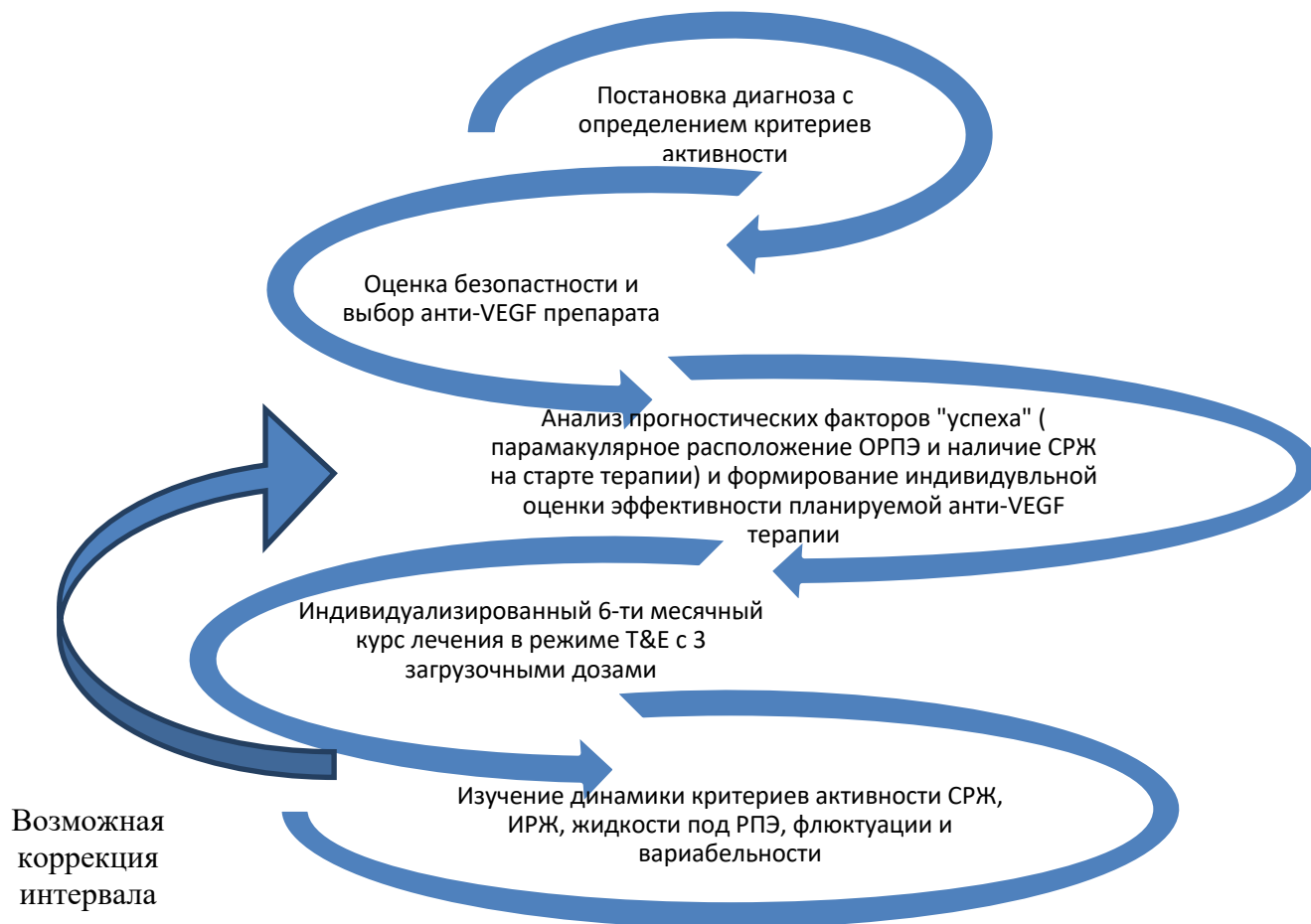


Схема 4. Жизненный цикл процесса кастомизации анти-VEGF терапии пациентов с ВМД.

ВЫВОДЫ

1. С учетом результатов проведённого метаанализа 13 РКИ и результатов своего исследования, основанного на трёхгодичном лечении и наблюдении 600 пациентов, была выработана персонализированная схема анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации.

2. В результате проведённого метаанализа материалов 13 клинических исследований (4952 пациента) существенных различий по количеству нежелательных явлений и серьёзных нежелательных явлений (системных и глазных) между афлиберцептом, ранибизумабом и бевацизумабом выявлено не было.
3. При сравнении эффективности анти-VEGF терапии было показано, что в реальной клинической практике при сроке наблюдения не менее трёх лет афлиберцепт позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, что подтверждается более высокой МКОЗ ($p \leq 0,05$) при одинаковой инъекционной нагрузке.
4. Впервые были выявлены положительные признаки, влияющие на эффективность анти-VEGF терапии (парамакулярное расположение ОРПЭ ($p = 0,05$), наличие субретинальной жидкости ($p = 0,05$) на старте терапии) и отрицательные признаки (полная и неполная атрофия наружных слоев и РПЭ ($p = 0,05$), наличие субретинального гиперрефлективного материала ($p = 0,040$), наличие геморрагической отслойки ретинального пигментного эпителия ($p = 0,04$)).
5. На основании совокупности признаков активности был разработан фиксированный режим Т&Е, который имел преимущества перед режимами PRN ($p \leq 0,05$) и нефиксированным режимом Т&Е. МКОЗ в группе с фиксированным лечением в первый год терапии составила $0,62 \pm 0,06$, в то время как в группе с нефиксированным лечением – $0,39 \pm 0,067798$ ($p = 0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и на более поздних этапах лечения ($0,64 \pm 0,29$ и $0,39 \pm 0,21$ соответственно) ($p = 0,05$).
6. Доказано, что наличие персистирующей интратретинальной жидкости приводит к ухудшению МКОЗ по сравнению с её отсутствием на

протяжении всего периода наблюдения ($p = 0,04$). Сохранение/персистенция субретинальной жидкости и жидкости под РПЭ на фоне проводимой терапии не оказывает негативного влияния на функциональные исходы в первый год терапии, но отрицательно сказывается на отдалённые результаты лечения ($p = 0,04$ и $p = 0,03$).

7. Впервые проведен анализ как вариабельности, так и флюктуации в фовеа и парафовеолярной зоне, в результате которого выявлено, что попадание пациента в 4 квартиль при всех трёх методах анализа является фактором риска для развития субретинального фиброза.
8. Было выявлено достоверное повышение показателей МКОЗ у пациентов с отслойкой ретинального пигментного эпителия при 1 типе неоваскуляризации и ПХВ ($p \leq 0,05$). При сравнительном анализе серозной и фиброваскулярной ОРПЭ достоверной разницы в показателях МКОЗ на протяжении всего времени терапии найдено не было ($p \geq 0,05$). Определены факторы риска развития разрыва РПЭ: высота ОРПЭ > 200 мкм ($p = 0,0043$); ≤ 3 месяцев от начала терапии ($p = 0,000188$), дефекты РПЭ на вершине ($p = 0,002415$) и у основания ($p = 0,007549$) и геморрагическая ОРПЭ ($p = 0,004371$).
9. Выявлены предикторы развития макулярной атрофии на фоне анти-VEGF терапии у пациентов с эВМД: ИРЖ (0,006952), ОРПЭ (0,001530), тип неоваскуляризации (0,028860), друзы ($p = 0,011259$) и интратретинальные нейродегенеративные кисты ($p = 0,042023$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. У пациентов с эВМД перед началом лечения необходимо определить активность ХНВ на основании наличия или отсутствия в макулярной области суб-, интра- и жидкости под РПЭ, а так же геморрагий .
2. На основании тщательно собранного анамнеза и перенесенных заболеваний крайне важно оценить системные и местные риски развития осложнений планируемой анти-VEGF терапии .
3. Предложенные прогностические факторы: наличие отслойки РПЭ парамакулярно, субретинальной жидкости на старте терапии, наличие геморрагической ОРПЭ, полной и неполной атрофии наружных слоев и РПЭ, субретинального гиперрефлективного материала позволяют оценить ожидаемую эффективность проводимого лечения и правильно ориентировать пациента на результат терапии.
4. Для анти-VEGF терапии эВМД необходимо использовать разработанный индивидуальный фиксированный режима Т&Е с обязательными 3 последовательными загрузочными дозами.
5. Для повышения эффективности лечения, при увеличении интервала необходимо учитывать совокупность признаков активности: отсутствие ИРЖ, СРЖ, жидкости под РПЭ (учитывался только фиброваскулярный компонент), субретинального гиперрефлективного материала и новых кровоизлияний. При отсутствии всех вышеперечисленных признаков возможно увеличение интервала. При наличии хотя бы одного из признаков межъинъекционный интервал должен составлять: -1/+2 недели в течение загрузочных ИВИ, -2/+4 недели в течение периода поддерживающих ИВИ;

6. Для уменьшения риска возникновения субретинального фиброза необходимо стремиться к стратегии лечения, в результате которой флюктуация и вариабельность минимальны. Это может быть достигнуто за счет применения более объективного индивидуального подхода «Т&Е» с использованием ОКТ и показателей остроты зрения, при максимальном стремлении к “сухой макуле”.
7. Пациентам с высокой степенью угрозы разрывов РПЭ рекомендуется проводить тщательное обследование, включая IR,SD-ОКТ и АФ после каждой инъекции. Необходимо использовать более детальную программу ОСТ-сканов, так как при обычном режиме увеличивается вероятность пропустить микротрещины у основания и на вершине отслойки.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Плюхова А.А., Будзинская М.В., Афанасьева М.А., Горкавенко Ф.В. Новые критерии эффективности анти-VEGF-терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии.** – 2022. – Т. 138. – № 4. – С. 58-66.
2. А. А. Плюхова, М. А. Афанасьева, А. В. Шеланкова. Дифференциальная диагностика аваскулярных и васкуляризированных отслоек ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации // **Современные технологии в офтальмологии.** – 2022. – № 1(41). – С. 267-271.
3. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, А. С. Халатян. Зависимость функциональных результатов от начального состояния ретинального пигментного эпителия // **Современные технологии в офтальмологии.** – 2022. – № 1(41). – С. 28-30.
4. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, Л. Алхарки Наш первый опыт применения препарата бролуцизумаб / // **Современные технологии в офтальмологии.** – 2022. – № 1(41). – С. 284-286.

5. А.А.Плюхова, М. В. Будзинская, А. В. Шеланкова, И. В. Андреева. Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии**. – 2021. – Т. 137. – № 5. – С. 7-13.
6. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, М. А. Афанасьева. Эффективность анти-VEGF-терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации при различных типах локализации экссудативной жидкости // **Вестник офтальмологии**. – 2021. – Т. 137. – № 6. – С. 12-17..
7. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская. Новые качественные методы оценки "жидкости" в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации// **Офтальмология**. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 222-227.
8. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки // **Офтальмология**. – 2021. – Т. 18. – № S3. – С. 638-645.
9. А. А. Плюхова, М. А. Афанасьева, А. В. Шеланкова Подходы к антиангиогенной терапии при аневризматической неоваскуляризации первого типа // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2021. – № 3(38). – С. 296-300.
10. А. А. Плюхова, А. В. Шеланкова, М. А. Афанасьева, Анализ применения антиангиогенной терапии у пациентов с ретинальной ангиоматозной пролиферацией// **Современные технологии в офтальмологии**. – 2021. – № 3(38). – С. 355-359.
11. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, А. О. Тарасенков. Аvascularные отслойки ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии**. – 2020. – Т. 136. – № 4-2. – С. 284-288.
12. А. А. Плюхова, Будзинская, М. В. Дифференциальная диагностика различных типов "жидкости" на глазном дне при возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии**. – 2020. – Т. 136. – № 4-2. – С. 354-358.
13. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, М. А. Афанасьева. Изучение локализации хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2020. – № 1(32). – С. 294-297.
14. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, М. А. Афанасьева. В. Мультиформальная визуализация аваскулярных отслоек ретинального пигментного эпителия // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2020. – № 4(35). – С. 87-88.

15. A. A. Plyukhova, M. V. Budzinskaya, K. M. Starostin, R. Rejdak, C. Bucolo, M. Reibaldi, M.D.Toro. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): A systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – No 5
16. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, С. Г. Торопыгин. Современный взгляд на лечение экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии**. – 2019. – Т. 135. – № 5. – С. 107-115.
17. А. А. Плюхова, М. А. Афанасьева, М. В. Будзинская. Современные представления о пахихориоидальных заболеваниях // **Вестник офтальмологии**. – 2019. – Т. 135. – № 5-2. – С. 293-298.
18. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, М. А. Афанасьева. Риск развития разрывов ретинального пигментного эпителия на фоне анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации // *Точка зрения. Восток - Запад*. – 2019. – № 2. – С. 88-90.
19. А. А. Плюхова, М. А. Афанасьева, М. В. Будзинская, И. В. Андреева. Зависимость толщины хориоидеи от типа возрастной макулярной дегенерации // *Российский общенациональный офтальмологический форум*. – 2019. – Т. 1. – С. 22-27.
20. А. А. Плюхова, М. А. Афанасьева, М. В. Будзинская, А. В. Кузнецов. Сравнительный анализ измерения максимальной корригируемой остроты зрения по шкале ETDRS и таблице Сивцева у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации // *Российский общенациональный офтальмологический форум*. – 2019. – Т. 1. – С. 28-33.
21. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская. Роль анти-VEGF-терапии в прогрессировании географической атрофии сетчатки // **Вестник офтальмологии**. – 2018. – Т. 134. – № 5-2. – С. 289-293.
22. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, И. В. Андреева, П.А. Сорокин. Фармакологический анализ резистентности к анти-VEGF-препаратам // **Офтальмология**. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 382-387.
23. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, А. В. Шеланкова, А.В. Кузнецов, И.В.Андреева. Сравнение клинических и real-life исследований эффективности анти-VEGF терапии возрастной макулярной дегенерации // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2018. – Т. 38. – № 5. – С. 102-107.
24. А. А. Плюхова, М. В. Будзинская, П. А. Сорокин. Резистентность к анти-VEGF-терапии при экссудативной возрастной макулярной

дегенерации// **Вестник офтальмологии.** – 2017. – Т. 133. – № 4. – С. 103-108.

25. А.А Плюхова, В. П. Еричев, М. В. Будзинская, М. А. Карпилова, Юлова А.Г., Смирнова Т.В., Андреева И.В., Щеголева И.В.. Оценка эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации и глаукомой // **Вестник офтальмологии.** – 2015. – Т. 131. – № 3. – С. 27-33.
26. А. А. Плюхова, И. В. Андреева, И. В. Щеголева, А. В. Кузнецов Комбинированная фотодинамическая и антиангиогенная терапия у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации // **Офтальмология. Восточная Европа.** – 2015. – № 1(24). – С. 37-42.

Список изобретений по теме диссертации:

М. В. Будзинская, А. А. Плюхова, М. А. Афанасьева, И. А. Новиков Патент Российской Федерации № 2763639 С1 , МПК А61В 5/107, А61В 3/12. Способ дифференциальной диагностики аваскулярной и васкулярной серозной отслойки ретинального пигментного эпителия (РПЭ) у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Опубликовано 30.12.2021 Бюл. № 1.

Список сокращений:

АФ- аутофлюоресценция

ВМД- возрастная макулярная дегенерация

ГА- географическая атрофия

ИВИ- интравитреальные инъекции

ИР- снимки глазного дна в инфракрасном режиме

ИРЖ- интравитреальная жидкость

МА- макулярная атрофия

эВМД- экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации

ОКТ- оптическая когерентная томография

ОРПЭ- отслойка ретинального пигментного эпителия

ПХВ- пахихириоидальная хориоваскулопатия

РАП- ретинальная ангиоматозная пролиферация

РПЭ- ретинальный пигментный эпителий

СРЖ- субретинальная жидкость

ХНВ- хориоретинальная неоваскуляризация

ФДТ - фотодинамическая терапия

АФВ- афлиберцепт

ВВЗ - бевацизумаб

PRN (Pro Re Nata)- режим ИВИ «по потребности»

PDGF фактор роста тромбоцитов

T&E (Treat and Extend) - Лечи и продлевай

SD-ОКТ -спектральная оптическая когерентная томография

RBZ - ранибизумаб

VEGF (англ. vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов