

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

На правах рукописи

Никулич Ида Фаритовна

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДОЛГОСРОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ
НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Фурсова Анжелла Жановна

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Определение и современные подходы к классификации возрастной макулярной дегенерации	10
1.2. Ключевые патогенетические факторы ВМД: воспаление и старение	13
1.2.1. Воспалительный ответ в патогенезе ВМД. Роль системы комплемента в патогенезе ВМД и полиморфизмов генов системы комплемента во взаимосвязи с ответом на анти-VEGF терапию	13
1.2.2. Старение как ключевой патогенетический фактор ВМД	16
1.2.3. Длина теломер лейкоцитов: предпосылки изучения при ВМД	17
1.3. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии нВМД по результатам пролонгированного наблюдения и современные возможности визуализации для оценки прогноза	19
1.3.1. Прогностические факторы исходов антиангиогенной терапии по результатам ОКТ	21
1.3.2. Прогностическая ценность отдельных ОКТ-биомаркеров	23
1.3.3. Клиническое значение изучения ОКТ- и ОКТ-А-биомаркеров	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования	30
2.1.1. Общая характеристика терапии и наблюдения пациентов	32
2.1.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов.....	33
2.2. Методы офтальмологического обследования пациентов.....	34
2.2.1. Оптическая когерентная томография	35
2.2.2. Оптическая когерентная томография – ангиография	40
2.3. Генетические методы исследования.....	45
2.4. Статистическая обработка результатов.....	46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1. Ассоциации между полиморфизмами генов <i>CFH</i> , <i>ARMS2</i> , <i>CFI</i> и <i>C3</i> и ответом на анти-VEGF терапию	48
3.1.1. Ассоциации полиморфизмов с риском развития нВМД	48
3.1.2. Ассоциации полиморфизмов с ответом на антиангиогенную терапию	52
3.1.3. Регрессионный анализ взаимосвязи локусов с ОКТ-маркерами эффективности терапии	56
3.2. Анализ клинической эффективности долгосрочной анти-VEGF терапии (3 года)	62
3.2.1. Взаимосвязи между функциональными и структурными параметрами на протяжении трехлетнего наблюдения	67
3.2.2. Прогностические критерии долгосрочной эффективности анти-VEGF терапии неоваскулярной ВМД при использовании оптической когерентной томографии-ангиографии	73
3.3. Исследование структурных особенностей МНВ с помощью ОКТ-А	91
3.4. Связь длины теломер лейкоцитов и морфофункциональных параметров активности нВМД	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень разработанности. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной необратимой потери зрения у пациентов старше 50 лет и составляет более 80% случаев его тяжелого снижения при неоваскулярной форме (нВМД) [170]. Несмотря на успехи в изучении эпидемиологических, генетических, гистологических и клинических данных, а также совершенствование методов мультимодальной визуализации, причина заболевания остается предметом дискуссии. Исследования последних лет убедительно подтверждают роль комплемента, идентифицируя одноядерный полиморфизм (SNP) фактора комплемента Н (CFH) как важнейший фактор риска развития ВМД [141]. Доказана роль воспалительных процессов, врожденных иммунных реакций, активации микроглии и паравоспаления в развитии поздних стадий ВМД [77].

Интравитреальная антиангиогенная терапия позволила значительно улучшить функциональные результаты и стала «золотым стандартом» терапии нВМД [47]. Оценка интегральной активности нВМД с прогнозированием скорости и характера ответа на терапию с использованием оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) не просто расширила возможности оценки морфологических характеристик различных подтипов макулярной неоваскуляризации (МНВ) у пациентов с нВМД [92], но и определила возможности контроля за их количественными параметрами: наибольшим сосудистым калибром (GVC, greatest vascular caliber) [93] и наибольшим линейным размером (GLD, greatest linear dimension) [126]. Кроме того, изучение роли генетических полиморфизмов и длины теломер лейкоцитов как патогенетических предикторов тяжести нВМД и эффективности терапии представляет научный и клинический интерес и может принципиально изменить критерии персонифицированного подхода при выборе терапевтических агентов и режима терапии.

Цель исследования – анализ офтальмологических (функциональных, структурных, микроваскулярных) и генетических биомаркеров и их взаимосвязи с активностью нВМД и особенностями ее течения при долгосрочном наблюдении для определения комплекса

прогностических факторов, влияющих на тяжесть патологического процесса и ответ на антиангиогенную терапию.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты и особенностей распределения генотипов полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента *rs2285714* (*CFI/PLA2G12A*, далее – *CFI*), *rs10490924* (*ARMS2/HTRA1*, далее – *ARMS2*), *rs2230199* (*C3*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*) в группе пациентов с нВМД.

2. Изучить связь между полиморфизмами генов *CFH*, *ARMS2*, *CFI* и *C3* и морфофункциональными критериями ответа на антиангиогенную терапию.

3. Провести анализ клинической эффективности долгосрочной анти-VEGF терапии нВМД с использованием индивидуализированного режима Т&Е и изучить влияние выделенных исходных характеристик на частоту достижения различных типов ответа, динамику морфофункциональных показателей.

4. Определить наиболее значимые взаимосвязи между функциональными, структурными и микроваскулярными характеристиками с выделением клинически значимых биомаркеров, которые характеризуют течение заболевания и могут потенциально использоваться в прогнозировании ответа на терапию.

5. Провести анализ структурных характеристик МНВ с помощью ОКТ-А и определить их взаимосвязь с маркерами активности и их динамикой при проведении антиангиогенной терапии.

6. Провести анализ ДТЛ и изучить ее ассоциации с морфофункциональными параметрами и ответом на антиангиогенную терапию.

7. Разработать алгоритмы диагностики и терапии пациентов в зависимости от комплекса исходных прогностических маркеров, определяющие эффективность антиангиогенной терапии.

Научная новизна:

1. Впервые проведен анализ частоты и особенностей распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента *rs2285714*, *rs10490924* (*ARMS2*), *rs2230199* (*C3*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*) в группе пациентов с нВМД и определена их связь с риском развития нВМД.

2. Впервые показана связь генотипов *rs2285714* (*CFI*) и *rs800292* (*CFH*) с выраженностью структурных изменений по данным ОКТ и ответом на антиангиогенную терапию.

3. Впервые проанализирована долгосрочная клиническая эффективность анти-VEGF терапии (3 года) с использованием индивидуализированного протокола Т&Е, определены временные точки наблюдения для прогнозирования динамики функциональных, структурных и микроваскулярных показателей.

4. Впервые выделены ключевые ОКТ-А-характеристики, определяющие структурные особенности МНВ и их влияние на динамику морфофункциональных параметров, степень ответа на антиангиогенную терапию и количество инъекций.

5. Впервые показана ассоциация длины теломер с активностью МНВ и динамикой ее количественных структурных характеристик на фоне терапии.

Практическая значимость работы:

1. Впервые создана модель исследования, основанная на современных гипотезах патогенеза нВМД и использующая инновационные подходы к оценке биомаркеров (анализ генетических полиморфизмов, ДТЛ, ОКТ-А-визуализация) при долгосрочной (3-летней) терапии пациентов.

2. Установленная связь полиморфизмов локусов *rs10490924* (*ARMS2*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*), вовлеченных в регуляцию системы комплемента, с развитием ВМД и их влиянием на динамику структурных и микроваскулярных изменений сетчатки расширяет понимание причин недостаточного ответа на лечение и определяет необходимость ранней диагностики, разработки индивидуализированного подхода и возможности выбора альтернативного лечения с таргетным воздействием на провоспалительное звено патогенеза.

3. Полученные данные анализа особенностей фенотипов МНВ, влияния ее структурных характеристик на степень ответа и количество инъекций позволяют внедрить в клиническую практику критерии благоприятного и неблагоприятного течения нВМД и на этапе диагностики определить тактику ведения пациентов и выбора наиболее эффективного метода лечения.

4. Разработанный алгоритм комплексной диагностики и мониторинга за течением нВМД позволит повысить эффективность диспансерного наблюдения и предотвратить развитие необратимой потери зрения.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Полиморфизм локусов *rs10490924 (ARMS2)*, *rs800292 (CFH)* и *rs6677604 (CFH)* определяет риск развития нВМД в российской популяции. Генотип *G/T rs10490924* гена *ARMS2* ассоциирован с двукратным ($P < 0,0001$), генотип *T/T rs10490924* гена *ARMS2* – с пятикратным увеличением риска нВМД ($P < 0,0001$). Аллель *A rs800292* и *rs6677604* гена *CFH* является протективным, снижая риск развития нВМД в 2 раза ($P < 0,004$).

2. Генотип *rs2285714* гена *CFI* ассоциирован с тяжестью течения нВМД. Аллель *T* ассоциирован с высотой ЦТС, ОНЭ как исходно, так и после трех загрузочных инъекций. Через 1 год терапии шансы сохранения активности МНВ у носителей *T/T* генотипа гена *rs2285714* в 3,6 раз выше по сравнению с другими вариантами (95% ДИ: 1,046–12,281, $p = 0,033$). Пациенты с минорным аллелем по полиморфизму гена *CFI* также характеризуются более тяжелым поражением макулы при нВМД и хуже отвечают на антиангиогенную терапию.

3. Генотип *AA rs800292* гена *CFH* ассоциирован с положительным ответом на антиангиогенную терапию и обладает протективным действием.

4. Долгосрочные результаты эффективности антиангиогенной терапии (3 года наблюдения) с использованием индивидуализированного подхода, основанного на мультимодальной визуализации и протоколе Т&Е, свидетельствуют о возможности стойкого подавления активности нВМД с повышением МКОЗ с $0,24 \pm 0,21$ до $0,36 \pm 0,27$ к концу 1-го года и сохранением максимально достигнутых морфофункциональных результатов к концу 3-го года (МКОЗ – $0,35 \pm 0,27$) с уменьшением потребности в инъекциях.

5. Значимыми прогностическими маркерами динамики морфофункциональных показателей являются МКОЗ и ЦТС после трех загрузочных инъекций: МКОЗ ассоциирована с МКОЗ в начале 2-го и 3-го года ($r = 0,92$, $r = 0,92$, $p < 0,05$) и ЦТС в конце

2-го года ($r = -0,80$), а ЦТС – с ЦТС в конце 1-го, начале 2-го, 3-го года и финально ($r = 0,87$, $r = 0,82$, $r = 0,84$, $r = 0,83$, $p < 0,05$).

6. Ключевыми ОКТ-А-характеристиками, взаимосвязанными с количеством инъекций и морфофункциональными параметрами (МКОЗ, ОНЭ, ОПЭ), являются фенотип МНВ, показатели площади МНВ и сосудистой сети исходно и после трех загрузочных инъекций. Предиктором «хорошего» ответа являются «плотный» паттерн, малая площадь МНВ, при «частичном» ответе – «разреженный» и «смешанный» паттерны, высокая плотность сосудов и наибольший сосудистый калибр.

7. ДТЛ ассоциирована с динамикой активности МНВ ($0,689 \pm 0,055$ с 95% ДИ: 0,582–0,797, $p < 0,001$), сохранением анастомозов и петель после трех загрузочных инъекций ($0,855 \pm 0,037$ с 95% ДИ: 0,783–0,928, $p < 0,001$). ДТЛ исходно коррелирует с площадью МНВ ($r = 0,72$), площадью сосудистой сети ($r = 0,81$), сосудистой плотностью ($r = 0,75$), GLD ($r = 0,54$), «хорошим» ответом на терапию ($r = 0,69$) и количеством инъекций ($r = 0,67$). После трех загрузочных инъекций ДТЛ ассоциирована с площадью сосудистой сети ($r = 0,81$), GVD ($r = 0,56$) и GLD ($r = 0,49$).

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности результатов исследований определяется большим и репрезентативным объемом выборки – 193 пациента. Исследования проведены на высоком методологическом уровне, статистический анализ выполнен с применением современных методов обработки научных данных, что позволило получить достоверные результаты. Основные положения диссертации обсуждены и доложены на: XXVIII–XXIX Международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2022, 2023), научно-практической конференции с международным участием «XVI Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2023). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России в рамках темы «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз» № АААА-А19-119111990006-6, апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2023).

Внедрение результатов исследования. Разработанные практические рекомендации по определению биомаркеров и сроков их оценки при прогнозировании ответа на анти-VEGF терапию внедрены в алгоритм ведения пациентов с нВМД офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», а также в учебно-педагогический процесс кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ и входящих в базу цитирования Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в наборе больных, организации и проведении всех этапов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 180 источников (12 отечественных и 168 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и современные подходы к классификации возрастной макулярной дегенерации

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, характеризующееся дегенеративным процессом в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярах центральной зоны глазного дна со вторичным поражением нейрорепарации и являющееся основной причиной потери центрального зрения среди людей старшей возрастной группы.

Классификация, принятая в широкой клинической практике [6], выделяет:

- сухую (неэкссудативную; в поздней стадии – атрофическую) форму ВМД,
- влажную (неоваскулярную или экссудативную) форму ВМД.

Классификация по Age-Related Eye Disease Study (AREDS) [16], принятая в клинических исследованиях и также используемая в клинической практике, выделяет:

1. Отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) – отсутствие изменений или небольшое количество мелких друз (диаметр < 63 микрон).

2. Раннюю стадию ВМД (категория 2 AREDS, ранняя сухая форма ВМД) – множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или начальные изменения ПЭ сетчатки.

3. Промежуточную стадию ВМД (категория 3 AREDS, промежуточная сухая форма ВМД) – множество друз среднего размера, по крайней мере одна большая друза (диаметр 125 и более микрон) или ГА, не затрагивающая центральной ямки.

4. Позднюю стадию ВМД (категория 4 AREDS) – характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин):

– наличием ГА, затрагивающей центральную зону глазного дна – атрофическая (сухая) форма;

– наличием ХНВ с различными проявлениями (отслойкой НЭ и/или ПЭ, отеком НЭ, гемorragиями, твердыми (липидными) экссудатами и другими) – влажная (неоваскулярная, экссудативная) форма ВМД;

– образованием рубцово-атрофических изменений (исход влажной формы ВМД).

Согласно наиболее современному консенсусу номенклатуры ВМД [48], наиболее информативным методом выявления изменений сетчатки, характерных для активной макулярной неоваскуляризации (патологические жидкости), является оптическая когерентная томография. Наличие и увеличение площади МНВ может длительное время не сопровождаться экссудативной активностью. На основании локализации МНВ подразделяют на следующие типы:

- МНВ 1-го типа – локализуется под ПЭ (соответствует скрытой ХНВ в классификации, основанной на данных ФАГ);
- МНВ 2-го типа – локализуется над ПЭ (соответствует классической ХНВ в классификации, основанной на данных ФАГ);
- МНВ 3-го типа – ретинальная ангиоматозная пролиферация (сосудистая пролиферация начинается с глубокого капиллярного сплетения в сетчатке, причем вектор роста распространяется на наружную сетчатку).

МНВ 1-го типа (скрытую ХНВ) подозревают в случае, когда при биомикроскопии глазного дна обнаруживают диспигментацию, степень утолщения сетчатки может быть различной, что зависит от наличия интра- и/или субретинальной жидкости, высоты неоваскулярной отслойки ПЭ. На снимках ОКТ выявляют неоваскулярную отслойку ПЭ, возможны признаки активности МНВ. В зависимости от площади, занимаемой МНВ под отслоенным ПЭ, выделяют фиброваскулярную отслойку ПЭ (отслойка ПЭ заполнена материалом МНВ) или серозную неоваскулярную отслойку ПЭ (отслойка ПЭ формируется в результате трансудации из новообразованных сосудов). На ФАГ выявляется крапчатая гиперфлюоресценция без определяемого источника красителя, сосудистая сеть МНВ четко не просматривается. При активной МНВ степень гиперфлюоресценции возрастает вследствие пропотевания флюоресцеина. Рисунок новообразованных сосудов хорошо виден на снимках ОКТ-А, за исключением случаев локализации МНВ под высокой серозной неоваскулярной отслойкой ПЭ.

Пахихориоидальная васкулопатия (ПХВ) клинически сходна с МНВ 1-го типа, отличается более тяжелым течением, склонностью к субретинальным кровоизлияниям, диффузным повреждением ПЭ, утолщением хориоидеи. Информативным методом визуализации аномальных сосудов хориоидеи являются ОКТ и ОКТ-А, при которых определяются типичные признаки ПХВ: протрузии ПЭ с визуализацией полипов, симптом «двойного слоя» (раздельная визуализация мембраны Бруха и ПЭ), утолщение хориоидеи. Рубцово-атрофический фокус формируется на конечной стадии развития МНВ. Офтальмоскопически определяется округлый очаг серо-белого цвета, часто с отложением пигмента. Данная клиническая картина ассоциируется с необратимой потерей центрального зрения, бесперспективностью лечения.

МНВ 2-го типа (классическая ХНВ) при биомикроскопии глазного дна проявляется проминирующим сероватым фокусом под НЭ. На снимках ОКТ выявляется веретенообразное утолщение над линией ПЭ, возможны признаки активности МНВ. При ФАГ четко виден рисунок новообразованных сосудов, по ходу исследования отмечается яркая гомогенная гиперфлюоресценция. В случае активной МНВ выраженное пропотевание флюоресцеина из новообразованных сосудов усиливается по ходу исследования. При ОКТ-А четко виден рисунок новообразованных сосудов над ПЭ. Смешанную МНВ подразделяют на преимущественно классическую (когда классическое поражение по площади составляет не менее 50% всего очага) и минимально классическую (классическое поражение также есть, но составляет менее 50% всего очага).

К *МНВ 3-го типа* относят РАП, которая характеризуется началом пролиферативного процесса в ретинальной сосудистой сети с последующим формированием ХНВ и ретино-хориоидального анастомоза. Начальная РАП не видна при биомикроскопии глазного дна. Особую настороженность должно вызывать сочетание ретикулярных друз с друзеноидной отслойкой ПЭ и гиперрефлективным фокусом на ее вершине (по данным ОКТ). Прогрессирование пролиферации ретинальных сосудов сопровождается появлением кровоизлияний, отека НЭ, твердых экссудатов. При прогрессировании РАП приобретает клинические признаки, схожие с МНВ 1-го типа. Информативными методами диагностики являются ОКТ-А и ФАГ.

1.2. Ключевые патогенетические факторы ВМД: воспаление и старение

1.2.1. Воспалительный ответ в патогенезе ВМД.

Роль системы комплемента в патогенезе ВМД и полиморфизмов генов системы комплемента во взаимосвязи с ответом на анти-VEGF терапию

В многочисленных исследованиях показано, что в развитии и прогрессировании возрастных изменений в сетчатке с развитием тяжелой ВМД крайне важное значение имеют воспалительные процессы с активацией микроглии и паравоспалением, локально развивающиеся в сосудистой оболочке, пигментном эпителии и нейроэпителии сетчатки [171].

Показано, что ПЭ может продуцировать множество провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе VEGF [11]. Накопление базальных линейных и ламинарных отложений в мембране Бруха с высокой концентрацией липидов и накопление конечных продуктов гликирования (AGE, advanced glycation end products) также способствует инициации воспалительного каскада за счет воздействия на рецептор AGE (RAGE), обнаруженный на эндотелиальных клетках и лейкоцитах [44].

В основе современной гипотезы патогенеза ВМД лежит представление о роли активации системы комплемента, в соответствии с которой «ВМД является системным заболеванием с местным проявлением болезни в стареющей макуле» [68].

ПЭ является основным источником активации комплемента в сетчатке. Иммуноцитохимический анализ друз выявил значительное количество компонентов комплемента, таких как C3, C5, C9, фактор комплемента F и H (CFE, CFH), мембраноатакующий комплекс (MAC), которые являются триггерами секреции пигментным эпителием воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β , -6, -8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и MCP-1, а также ангиогенных факторов, таких как VEGF, TGF- β 2 и β -FGF [126].

Комплемент обильно экспрессируется в сосудистой оболочке [11], а комплекс MAC расположен в сосудистой оболочке, а не в сетчатке или ПЭ [126]. Важно отметить, что у пациентов с генотипом CFH, ассоциированным с высоким риском развития ВМД, наблюдается гиперэкспрессия MAC в сосудистой оболочке, что свидетельствует о наличии

выраженной провоспалительной деструктивной среды в хориоиде с экспрессией интегринов (молекулы межклеточной адгезии – ICAM), способствующих расширению пула воспалительных клеток. Окислительный стресс может усилить восприимчивость ПЭ к повреждениям, вызываемым комплементом. В клетках ПЭ при окислительном стрессе наблюдается сниженная экспрессия CD55 и CD59 и повышенная – *CFH*. В пигментном эпителии секреция VEGF увеличивается до 100 раз за счет синергизма между каскадом комплемента и окислительным стрессом. В сетчатке / ПЭ / хориоиде человека существует система регуляции комплемента с компонентами C1qb, C1r, C2, C3, C4, фактором комплемента В (CFB) и фактором комплемента Н (CFH) [100]. Показано, что экспрессия комплемента регулируется цитокинами и хемокинами, такими как фактор некроза опухоли α (TNF α), интерферон- γ (IFN- γ), интерлейкин (IL)-27 в ПЭ.

Риск развития ВМД увеличивается у носителей генетических вариантов, которые влияют на различные аспекты регуляции системы комплемента: негативную регуляцию активации комплемента *CFH* и *CFI*, образование конвертазы (*CFB*, *C2* и *C3*) и образование мембраноатакующего комплекса (C5b-9) [68]. Полиморфизм *Y402H* в гене, кодирующем *CFH*, является регулятором альтернативного пути комплемента. Гетерозиготные носители рискованного аллеля *CC* имеют повышенный в 2–4 раза риск развития ВМД, в то время как у гомозигот риск возрастает в 3–7 раз. Полиморфизм *CC* ассоциирован с повышенными системными уровнями провоспалительных цитокинов IL-6, IL-18 и TNF α [36, 73].

Ассоциации генетических вариантов с результатами анти-VEGF терапии при нВМД изучались в большом количестве исследований (опубликовано более 50 работ), однако однозначные выводы представляются крайне затруднительными. Это связано с противоречивыми результатами и высокой гетерогенностью дизайна исследований, что ограничивает возможности сравнений между ними. Исследования могли описывать результаты лечения разными антиангиогенными препаратами; кроме того, определение ответа на лечение широко варьировало и основывалось на оценке таких переменных, как изменение остроты зрения, толщины сетчатки, рецидив ХНВ или количество инъекций. В исследованиях также мог оцениваться ответ после загрузочных инъекций или после более длительного периода терапии [111].

На ранних этапах становления фармакогенетики в области ВМД одним из первых объектов для изучения был генетический вариант SNP *rs1061170* в гене *CFH*. В большинстве

исследований изучался именно этот SNP, однако были получены противоречивые результаты. В нескольких работах сообщалось об ассоциации этого генетического варианта с ответом на анти-VEGF терапию [55, 86, 110, 128, 136, 149]; во всех случаях аллель С, повышающий риск развития ВМД, был ассоциирован с менее благоприятным исходом терапии. Однако в других исследованиях такой связи не выявлено [40, 72, 74, 75, 96, 162, 163, 178]. Было проведено три различных метаанализа, в каждом из которых была показана ассоциация *rs1061170* с ответом на терапию с умеренным уровнем значимости [42, 43, 83]. В одном из крупных анализов, включавшем 2963 человека из 14 различных исследований, показано, что пациенты, гомозиготные по аллелю низкого риска развития ВМД – Т, имеют более благоприятный прогноз при проведении терапии по сравнению с пациентами, гомозиготными по аллелю высокого риска развития ВМД – С (отношение шансов (OR) = 1,932, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,125–3,173, P = 0,017) [83]. Примечательно, что в двух исследованиях, основанных на рандомизированных клинических исследованиях IVAN и САТТ, несмотря на большой объем выборки (n = 834 и n = 509, соответственно), не было выявлено ассоциации для этого варианта и для любого другого из изученных вариантов [74, 75, 96]. Также широко изучалась взаимосвязь с исходом лечения SNPs в ARMS2/HTRA1 (*rs10490924* и *rs11200638*) [65]. Для этих SNPs наблюдался сходный сценарий: в нескольких исследованиях сообщалось об ассоциации, при которой аллель риска ВМД сопровождается худшим ответом [14, 78, 101, 162, 163, 164, 178], а в других об ассоциации не сообщалось [34, 40, 41, 74, 75, 78, 86, 96, 105, 115, 117, 132, 136, 246]. Метаанализ, включавший 2389 случаев, описанных в 12 исследованиях, показал, что пациенты, гомозиготные по аллелю низкого риска ВМД в ARMS2 *rs10490924* (GG), имеют больше шансов благоприятного ответа на лечение по сравнению с пациентами, гетерозиготными (TG) или гомозиготными (TT) по аллелю высокого риска ВМД (OR = 1,34, 95% ДИ 1,01–1,77, P = 0,039), хотя на уровне аллелей существенных различий не обнаружено. Также не было обнаружено различий, когда анализ ограничивался пациентами европейского происхождения [84]. Другой метаанализ, включавший 1570 случаев из пяти исследований, не выявил ассоциации с SNP *rs11200638* [180].

Патофизиологические процессы, которые приводят к развитию ВМД, сложны, но определяющими факторами являются старение и воспаление.

1.2.2. Старение как ключевой патогенетический фактор ВМД

Изучение фундаментальных механизмов старения и развития ассоциированных с ним заболеваний – одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной медико-биологической науки. Активно ведется поиск универсальных маркеров старения, факторов риска и предикторов развития возраст-зависимых заболеваний.

В основе патогенеза ВМД лежат характерные для старения снижение обменных и восстановительных процессов, нарушение микроциркуляции и структурной организации сетчатки, предпосылки и механизмы перехода которых в патологический процесс остаются не ясными, как и индивидуальные различия в скорости прогрессии заболевания [161].

С возрастом при оптической когерентной томографии определяется общее истончение слоев с утолщением комплекса «пигментный эпителий – мембрана Бруха», изменение кровотока сетчатки/хориоидеи с заметным снижением плотности сосудов [32]. Эти изменения могут потенциально привести к дальнейшему неконтролируемому накоплению продуктов жизнедеятельности сетчатки, делая ее более восприимчивой к паравоспалительным процессам. Старение может быть вызвано многими факторами, сопровождается подавлением роста клеток и приводит к секреторному фенотипу старения, который опосредован секрецией и высвобождением факторов роста, цитокинов, хемокинов, протеаз и других молекул, вызывающих развитие и течение заболевания. Хотя стареющие клетки не являются пролиферативными, они остаются метаболически активными. Предполагается, что секреторный фенотип старения распространяется от клетки к клетке, что называется паракринным старением, и этот механизм имеет особое значение, когда способность иммунной системы удалять стареющие клетки становится недостаточной [160]. Процессы старения макулы заслуживают отдельного внимания, так как нейросенсорная сетчатка и ПЭ высококодифференцированы и не имеют способности к пролиферации, обладают высокой метаболической активностью, зависящей от перфузии сосудов, постоянно подвергаются воздействию большого количества генерируемых светом активных форм кислорода.

Накопление липофусцина в клетках ПЭ происходит вследствие нарушения рециркуляции витамина А в зрительном цикле. Одним из основных компонентов липофусцина является бисретиноид N-ретирил-N-ретинилиденэтаноламин (A2E), являющийся цитотоксическим продуктом жизнедеятельности, который образуется вследствие конденсации с молекулой

фосфатидилэтаноламина, которая не может быть расщеплена ферментативно, накапливается и приводит к усилению апоптоза и гибели клеток РПЭ. Boyer et al. показали, что липофусцин происходит из свободного 11-цис-ретинола, который непрерывно поступает в фоторецепторы для регенерации родопсина и обновления их наружных сегментов. Липофусцин содержит окисленные сшитые белки, липиды с небольшим количеством сахаридов и металлов. А2Е накапливается в стареющих клетках ПЭ и активирует провоспалительные молекулы и VEGF, которые являются элементами секреторного фенотипа старения. Было обнаружено, что культивируемые клетки микроглии сетчатки способны интернализировать экзогенный А2Е и переходить в активированные формы с провоспалительным профилем, что индуцирует отложение продуктов активации фактора комплемента, ведущих к дальнейшему апоптозу фоторецепторов [33]. Liu J. et al. показали, что липофусцин-опосредованное образование окислителей с участием железа происходит в стареющих фибробластах независимо от митохондрий и является токсичным для этих клеток [108], что доказало дополнительную связь цитотоксичности липофусцина со старением через механизм, включающий окислительно-восстановительные реакции. Сетчатка постоянно подвергается прооксидантным стимулам, генерация АФК происходит при каждом световом воздействии и является побочным продуктом митохондриальной цепи переноса электронов. Клетки ПЭ обогащены митохондриями, необходимыми для окислительного фосфорилирования и аэробной продукции АТФ. Длительное воздействие окислительного стресса может способствовать дисфункции сетчатки, вызванной накоплением окислительного повреждения, индуцирующего развитие воспаления, которое дополнительно усиливается как стерильными, так и патоген-ассоциированными стимулами. В сетчатке повышенная активность АФК способствует ангиогенезу, увеличению адгезии лейкоцитов и повышению проницаемости сосудов, а ингибирование их активности, напротив, тормозит хориоидальную неоваскуляризацию и блокирует гиперэкспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [121, 124].

1.2.3. Длина теломер лейкоцитов: предпосылки изучения при ВМД

В качестве индикатора биологического или клеточного возраста в последние годы рассматривают длину теломер. Теломеры – сложные комплексы, расположенные на концах хромосом, которые поддерживают их стабильность и предохраняют ДНК от деградации [30].

Снижение репликативной способности клеток из-за укорочения теломер и накопление соматических мутаций как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК были идентифицированы как важные механизмы в процессе старения. Было показано, что длина теломер действует как «биологические часы»: уменьшение коррелирует с биологическим возрастом и повышенным риском заболеваний, связанных со старением. Соматические клетки укорачивают свои теломеры с каждым клеточным делением, что приводит к их критическому состоянию и, как следствие, репликативному старению. Активация теломеразы – фермента, способного удлинять теломеры, – может быть существенной для поддержания их функции и деятельности. Теломераза представляет собой клеточную обратную транскриптазу, РНК-зависимую ДНК-полимеразу, которая добавляет теломерные ДНК к теломерам благодаря своей внутренней матрице РНК. Weng et al. обосновали, что фотосенсибилизация А2Е может приводить к старению клеток ПЭ за счет индукции повреждения ДНК в теломерных структурах, и предположили, что теломеры могут быть нацелены на А2Е, чтобы вызвать повреждение ДНК, поскольку была показана роль этого флуорофора в продукции продуктов окислительного стресса [171].

В масштабном исследовании, опубликованном в Science [53], приведены доказательства того, что длина теломер лейкоцитов снижается с возрастом и коррелирует с длиной теломер в клетках большинства тканей. Зависимое от хронологического возраста укорочение длины теломер лейкоцитов, по-видимому, является результатом комбинированного воздействия окислительного стресса, воспаления, подавления активности теломеразы и истощения пролиферативного потенциала, а также развития возраст-зависимых заболеваний [54].

Таким образом, теломеры и теломер-ассоциированные белки играют важную роль в процессе старения, а укорочение теломер связано с метаболическими, воспалительными и нейродегенеративными заболеваниями, ассоциированными со старением [53].

Немногочисленные исследования ассоциации ВМД с ДТЛ показали неоднозначные результаты. В работе Immonen et al. [87] различий в ДТЛ у пациентов с ВМД в сравнении с контрольной группой не было обнаружено. В исследовании Weng et al. [171], выполненном на китайской популяции, выявлена связь ДТЛ с риском развития ВМД – их укорочение у пациентов с географической атрофией. В то же время в европейской популяции недавно

была выявлена более длинная ДТЛ по сравнению с контролем у пациентов с атрофической ВМД [27]. По-видимому, прогрессия возрастных изменений и ее детерминанты имеют популяционную специфичность [116]. Исследования связи между ДТЛ и биомаркерами ОКТ при ВМД ранее не проводились.

1.3. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии нВМД по результатам пролонгированного наблюдения и современные возможности визуализации для оценки прогноза

Интравитреальная антиангиогенная терапия позволила значительно улучшить функциональные результаты и стала «золотым стандартом» терапии нВМД [46, 127]. На сегодняшний день в мире известны восемь анти-VEGF препаратов для лечения нВМД, четыре из них зарегистрированы и используются в клинической практике [2]. В ранних рандомизированных клинических исследованиях отмечено существенное повышение остроты зрения на фоне введения анти-VEGF препаратов в течение первых двух лет терапии [35, 46, 80] и потеря достигнутых результатов после прекращения РКИ [47, 139]. Так, в мультицентровое когортное исследование SEVEN-UP, которое описывало семилетние результаты терапии 65 пациентов, ранее включенных в рандомизированные исследования ANCHOR, MARINA и HORIZON, оценивался доля пациентов с МКОЗ 20/70 и выше (первичная конечная точка), а также среднее изменение МКОЗ и анатомические исходы. В среднем через 7,3 года (диапазон 6,3–8,5 года) после включения в ANCHOR или MARINA 37% исследуемых глаз достигли первичной конечной точки – МКОЗ 20/70 или выше, а 23% – 20/40 или выше. В 43% глаз МКОЗ оставалось стабильной или улучшилась на ≥ 0 букв по сравнению с исходными показателями ANCHOR или MARINA, тогда как у 34% МКОЗ снизилась на 15 букв и более, а среднее снижение составило 8,6 буквы ($P < 0,005$). В результате исследования HORIZON количество инъекций составило в среднем 6,8 в течение среднего интервала 3,4 года; в подгруппе пациентов, получивших 11 и более инъекций анти-VEGF, среднее улучшение МКОЗ было значительно более выраженным ($P < 0,05$). Активная экссудация определялась по спектральной ОКТ в 68% глаз, 46% из них получали анти-VEGF терапию регулярно. Макулярная атрофия была выявлена с помощью

ФАГ в 98% глаз, и ее площадь достоверно коррелировала с неблагоприятным функциональным результатом ($P < 0,0001$). Ключевые выводы авторов касаются того, что при долгосрочном наблюдении у пациентов с экссудативной ВМД сохраняется риск существенного снижения зрительных функций [139].

В то же время существуют исследования и метаанализы, в которых демонстрируется возможность длительного сохранения и улучшения ОЗ на фоне анти-VEGF терапии. В исследовании Adrean et al. [15] проведен анализ обобщенных данных пациентов с нВМД, получивших 50 и более инъекций анти-VEGF препаратов по протоколу «лечение – продление – остановка» (TES, treat-extend-stop). В анализ был включен 71 глаз 67 пациентов, средний возраст составил 83,0 года, женщины – 58,2%, мужчины – 41,8%; средняя исходная ОЗ составила 55,6 буквы по шкале ETDRS, средняя продолжительность наблюдения на последнем визите – 8 лет. Среднее значение ОЗ на момент 51-й инъекции составило 65,3 буквы, а среднее изменение по сравнению с исходным уровнем – +9,7 буквы ($P < 0,001$). В итоге улучшение зрения составило в среднем 2 строки ETDRS после 50 инъекций, и на последнем контрольном обследовании у 35,2% пациентов наблюдалось улучшение зрения на 3 строки и более. Таким образом, авторы подтвердили возможность сохранения и улучшения зрения в реальной практике при длительной (около 8 лет) анти-VEGF терапии, проводимой по протоколу TES.

Протокол «лечение и продление» также продемонстрировал эффективность в другом долгосрочном исследовании Berg et al. [29]. В ретроспективный обзор были включены 155 пациентов, из них восьмилетнее наблюдение завершили 40 пациентов (26%). В течение первого года лечения среднее значение МКОЗ значительно улучшилось по сравнению с исходным уровнем: $-0,11 \log\text{MAR}$, что эквивалентно 6,1 буквы по шкале ETDRS; через 4 года улучшение МКОЗ сохранялось, а через 6 лет лечения сохранялось у подгруппы из 40 пациентов, которые остались на заключительном восьмилетнем визите. В результате к 8 годам среднее изменение составило $0,05 \log\text{MAR}$, что на 2,1 буквы по шкале ETDRS ниже исходного уровня ($p = 0,530$), что авторы объясняют развитием макулярной атрофии, которая по данным аутофлюоресценции определялась во всех глазах. На заключительном восьмилетнем визите в 87,5% глаз по данным ОКТ отсутствовала жидкость и не регистрировалась активность заболевания.

В другом более крупном, но менее продолжительном ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном в Словении Jaki et al., осуществлялась оценка функциональных результатов интравитреальной терапии афлиберцептом в режиме T&E в течение 24 месяцев у «наивных» пациентов с нВМД. В группе А, включавшей 115 глаз 105 пациентов и получавших лечение в режиме T&E в течение 2 лет, среднее значение ОЗ улучшилось с $57,9 \pm 14,9$ буквы до $64,6 \pm 15,8$ буквы (+6,5 буквы, $p < 0,0001$) через 12 месяцев и $64,8 \pm 15,6$ буквы (+7,0 буквы, $p < 0,0001$) через 24 месяца. То есть улучшение зрения сохранялось и через 24 месяца, а в глазах группы В (33 глаза 33 пациентов, которым в 1-й год проводилась терапия в режиме T&E, а во 2-й год – в режиме «по потребности»), улучшение зрения, наблюдавшееся через 12 месяцев (изменение средней ОЗ по сравнению с исходной +6,9 буквы, $p = 0,0008$), исчезло через 24 месяца (изменение средней ОЗ по сравнению с исходной +1,2 буквы, $p = 0,5733$). Авторы пришли к заключению, что интравитреальная терапия афлиберцептом по схеме T&E является рациональной долгосрочной стратегией, позволяющей добиться благоприятных функциональных результатов в реальной клинической практике.

Соблюдение рекомендуемой схемы визитов и инъекций является определяющим в долгосрочном прогнозе функциональных результатов терапии. Это подтверждается, например, в ретроспективном когортном исследовании Kung et al., которые наблюдали 533 глаза 429 пациентов в течение 7 лет с оценкой взаимосвязи числа инъекций и динамики остроты зрения. Исходная ОЗ составила $0,6 \pm 0,5$ logMAR (эквивалент по Snellen 20/80), острота зрения в результате семилетнего наблюдения – $0,8 \pm 0,6$ logMAR (эквивалент по Snellen 20/126; $P < 0,0001$). Из 533 глаз в 124 глазах (23%) ОЗ в течение 7 лет сохранялась 20/40 и выше, в этих глазах среднее количество инъекций в год было выше (6,5 vs 5,5; $P = 0,0007$). Больше число инъекций получили пациенты, которые наблюдались регулярно с соблюдением графика рекомендованных ежегодных визитов [104].

1.3.1. Прогностические факторы исходов антиангиогенной терапии по результатам ОКТ

Отдельным направлением исследований является не только описание результатов наблюдения разной продолжительности при использовании различных терапевтических схем, но и выявление предикторов, ассоциированных с ответом на терапию и ее исходами,

что имеет высокую клиническую ценность с точки зрения возможности выявления менее благоприятных морфологических паттернов и других факторов, указывающих на необходимость более тщательного мониторинга и интенсивного лечения таких пациентов.

По результатам недавно (в 2023 г.) опубликованного анализа когорты пациентов из РКИ Xue et al. [174] пришли к заключению о необходимости исследований для понимания факторов, обуславливающих долгосрочные результаты анти-VEGF терапии. В исследование были включены 1185 ранее не получавших терапию пациентов с нВМД и исходной остротой зрения (МКОЗ) от 20/25 до 20/320. При вторичном анализе результатов терапии групп пациентов, рандомизированных для получения терапии ранибизумабом или бевацизумабом, оценивалась взаимосвязь двухлетнего ответа по МКОЗ с исходными морфологическими и функциональными характеристиками и их изменением по сравнению с исходным уровнем через 3 месяца с использованием одномерных и многомерных моделей линейной регрессии. В мультивариантном анализе, включавшем такие исходные параметры, как МКОЗ, макулярная атрофия, элевация пигментного эпителия сетчатки, а также изменение МКОЗ от исходной к 3-му месяцу, появление новой элевации ПЭС в 3 месяца было значимо ассоциировано с более значимым улучшением МКОЗ через 2 года (10,2 буквы vs 3,5 буквы для клинических ситуаций с отсутствием элевации ПЭС, $P < 0,001$). Изменения других морфологических параметров через 3 месяца терапии не были взаимосвязаны с функциональным ответом через 2 года. Сочетание анализа исходных предикторов, раннего (через 3 месяца) ответа по МКОЗ и морфологического ответа обладали «умеренной» прогностической ценностью для оценки двухлетних результатов терапии.

В ретроспективное продольное исследование, представленное Sacconi et al. [142], было включено 40 глаз 30 пациентов с экссудативной МНВ 3-го типа. Проводилась оценка МКОЗ и ряда исходных ОКТ-характеристик; для выявления факторов, ассоциированных с трехлетним показателем остроты зрения на фоне анти-VEGF терапии, использовался моно- и мультивариантный анализ. Среднее исходное значение МКОЗ составило 0,34–0,28 LogMAR, которое значительно снизилось (до 0,52–0,37 LogMAR) к завершению трехлетнего наблюдения ($P = 0,002$). При моновариантном анализе показано, что с трехлетним исходом по МКОЗ были ассоциированы следующие исходные характеристики: МКОЗ ($P = 0,004$), фовеальное поражение ($P = 0,004$) и наличие субретинальной жидкости ($P = 0,004$).

В многофакторной модели было выявлено, что исходная МКОЗ ($P = 0,032$), центральная толщина макулы ($P = 0,036$), количество активных поражений ($P = 0,034$) и наличие СРЖ ($P = 0,008$) были связаны с трехлетним функциональным результатом. Особенностью данного исследования стала идентификация исходного наличия СРЖ как наиболее значимого независимого негативного признака: трехлетняя МКОЗ была значительно ниже в 19 глазах с СРЖ до начала терапии ($0,69-0,42$ LogMAR) по сравнению с 21 глазом с отсутствием СРЖ ($0,37$ LogMAR).

1.3.2. Прогностическая ценность отдельных ОКТ-биомаркеров

В настоящее время под биомаркерами понимаются морфологические и структурные изменения, которые могут предоставить важную информацию о прогрессировании заболевания [135]. ОКТ позволяет выявить специфические биомаркеры сетчатки, ассоциированные с исходной остротой зрения, и получить информацию о динамике состояния сетчатки на фоне анти-VEGF терапии, чтобы обеспечить эффективное и персонализированное ведение нВМД.

Биомаркеры ОКТ при нВМД можно разделить на две категории [119]. С одной стороны, это биомаркеры, основанные на локализации/распределении жидкости в сетчатке, а с другой – структурные биомаркеры, основанные на наличии или отсутствии определенных признаков в слоях сетчатки, хориоиде или витреомакулярном интерфейсе. Жидкость в сетчатке наблюдается при экссудативной нВМД и подтверждает наличие макулярной неоваскуляризации, а структурные биомаркеры могут наблюдаться как при экссудативной, так и при сухой ВМД, являясь признаками прогрессирования заболевания. Оценка толщины центральной зоны сетчатки является наиболее распространенным биомаркером ОКТ и одним из первых, описанных при нВМД [150]. Кроме того, в ряде исследований было установлено, что колебания толщины сетчатки, связанные с активностью заболевания, оказывают негативное влияние на финальную МКОЗ у пациентов с нВМД, получающих анти-VEGF терапию [3, 39]. ЦТС рекомендуется определять у всех пациентов с нВМД, поскольку полагают, что она коррелирует как с исходной МКОЗ, так и с МКОЗ на фоне терапии и считается наиболее доступным и интуитивно понятным морфологическим параметром, который можно оценить по ОКТ-сканам [80, 119]. Однако исследования,

учитывающие другие параметры, такие как локализация жидкости, фиброз и целостность отдельных слоев сетчатки, могут быть более точными [131]. Это связано с тем, что при оценке ЦТС учитываются различные слои сетчатки, каждый из которых может обладать самостоятельным прогностическим значением. В частности, было показано, что интравитреальная жидкость оказывает наибольшее влияние на ЦТС по сравнению с другими жидкостями другой локализации [147]. Прогностическая ценность отдельных ОКТ-биомаркеров суммирована в табл. 1.

Таблица 1 – ОКТ-биомаркеры и их прогностическая ценность (по Metrangolo et al. [119])

Биомаркер		Значение
Центральная толщина сетчатки		Ограниченное значение для прогнозирования ОЗ; при повышении ЦТС – корреляция с активностью очага поражения
Локализация жидкости в сетчатке	Интравитреальная жидкость	Негативный предиктор ОЗ
	Субретинальная жидкость	Значение обсуждается; хроническая СРЖ может играть «протективную» роль; ассоциирована со стабильностью заболевания; более высокая потребность в терапии
	Жидкость под ПЭС	Отсутствие прогностического значения для ОЗ
	Субретинальный гиперрефлективный материал	Негативный предиктор ОЗ, в особенности, при персистенции на фоне анти-VEGF терапии
	Тубуляции наружных слоев	Ассоциированы с худшим функциональным прогнозом
	Нарушение целостности слоя фоторецепторов	Отрицательное прогностическое влияние на ОЗ
Структурные изменения	Витреомаклярный интерфейс	ВМА и ВМТ: более высокая потребность в интравитреальной терапии; отсутствие прогностической ценности для ОЗ
	Гиперрефлективные точки	Связаны с активностью поражения и рецидивированием
	Нарушение целостности ПЭС	Отрицательное прогностическое значение для ОЗ, в особенности, при субфовеолярной локализации
	Морфология хориоидеи	Толщина хориоидеи: отсутствие роли в прогнозировании ОЗ

Биомаркеры активности нВМД, определяемые с помощью ОКТ-А. В целом, потенциальные факторы, связанные с прогнозом нВМД при анти-VEGF терапии, основаны в настоящее время главным образом на исходных клинических характеристиках, таких как возраст [157, 177], исходная острота зрения (ОЗ) [106, 148] и площадь хориоидальной неоваскуляризации [170], а также некоторых характеристиках оптической когерентной томографии, таких как состояние наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны [23]. Различия в этих характеристиках могут повлиять на выбор терапевтических схем. Другие характеристики ОКТ, такие как исходное наличие отслойки пигментного эпителия и объем друз, также являются важными предикторами функциональных результатов лечения пациентов с нВМД [13].

ОКТ-А позволяет неинвазивно визуализировать и качественно оценить МНВ [51, 71, 134]. Несколько исследований показали, что использование ОКТА может улучшить оценку морфологических характеристик различных подтипов МНВ в глазах с нВМД [92]. Кроме того, некоторые параметры, такие как наибольший сосудистый калибр (GVC, greatest vascular caliber) [103, 154] и наибольший линейный размер (GLD, greatest linear dimension) [125], могут быть качественно измерены с помощью ОКТ-А и рассматриваются как потенциальные факторы, влияющие на прогноз нВМД при анти-VEGF терапии.

В ряде исследований была детально охарактеризована микрососудистая морфология трех типов МНВ при нВМД и структурные детали этих аномальных сосудистых комплексов. Coscas et al. [50] впервые описали качественные биомаркеры экссудативной активности на основе морфологии МНВ на ОКТ-ангиограммах в глазах, получающих антиангиогенную терапию, в частности, малый калибр сосудов, периферическую анастомотическую аркаду и наличие признаков гипointенсивного ореола. В последующем Sulzbacher et al. в 2017 г. [158] с помощью ОКТ-А еще более детально описали МНВ и разделили ее на подвиды (паттерны), отличающиеся по своей структуре, форме, плотности сосудистого сплетения, локализации и активности. Другие исследования выявили различную морфологию этих неоваскулярных поражений и применили другие описательные термины для их обозначения. В дополнение к этим качественным критериям также возможен количественный анализ поражения МНВ с использованием ОКТ-А для оценки степени поражения. Ряд авторов изучали динамику определенных количественных параметров в контексте анти-VEGF терапии. Так, Coscas et al.

[49] в исследовании, опубликованном в 2018 г., продемонстрировали, что количественная оценка площади кровотока в сочетании с морфологическими параметрами позволяет отличить активную МНВ от неактивной в стадии ремиссии. Другая группа авторов [165] в 2020 г. представила результаты исследования, в котором оценивались качественные критерии, предложенные Coscas et al., а также дополнительные количественные показатели экссудативной активности: длина сосуда, плотность сосуда и индекс ветвления. Поскольку неоваскулярное поражение само по себе является важнейшей терапевтической мишенью при анти-VEGF терапии, понимание сосудистых паттернов и их клинической роли в прогрессировании заболевания и прогнозе имеет важное значение. Экспериментально было обнаружено, что ОКТ-А-изображения хорошо коррелируют с морфологией хориоидеи и экспериментально индуцированной лазером МНВ, визуализируемой с помощью иммуногистологии [109]. В нескольких исследованиях были описаны различные морфологические варианты МНВ 1-го типа на ОКТ-А. Было использовано много терминов: «зонтик», «медуза», «морской веер», «запутанная сосудистая сеть», «подрезанное дерево» и «цветущее дерево». В крупнейшем на сегодняшний день исследовании с использованием ОКТ-А, в которое были включены пациенты с МНВ 1-го типа, ранее получившие многочисленные интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов, Kuehlewein et al. [103] проанализировали 33 глаза с нВМД и ОПЭС, по результатам было выявлено, что сосуды, формирующие МНВ, были крупными и зрелыми; их площадь в среднем составила 5,79 мм². Авторы описали, что МНВ 1-го типа по данным ОКТ-А принимала две отчетливые формы: форму «медузы», характеризующуюся разветвлениями сосудов от центра поражения во всех направлениях, и форму «веера», характеризующуюся разветвлениями сосудов в одном направлении на одной стороне поражения. Авторы не отметили каких-либо статистически значимых корреляций между формой МНВ и количеством интравитреальных инъекций анти-VEGF. В дальнейшем Carnevali et al. [37] описали две формы неподвижных поражений, обнаруженных при ОКТ-А: «круглую» форму, выявленную в 44,44% глаз, и «неправильную» форму – в 55,56% глаз. Следует отметить, что в 75% случаев наблюдался высокоорганизованный сосудистый комплекс с сосудами, ответвляющимися от основного ствола, и несколько больших, расширенных питающих сосудов. Существование хорошо перфузируемых питающих сосудов при поражениях 1-го типа в глазах, длительно

получающих антиангиогенную терапию, также было выявлено Coscas et al. [50]. Была выдвинута гипотеза, что питающие сосуды и центральный ствол более устойчивы к анти-VEGF терапии, поскольку их эндотелиальные клетки защищены вышележащими перицитами, в то время как более тонкие разветвленные сосуды содержат незащищенные эндотелиальные клетки, что делает их более чувствительными к продолжающейся анти-VEGF терапии. В своей основополагающей статье Spaide et al. [154] подчеркивают различие между ангиогенезом и артериогенезом, приводящим к увеличению сосудистого сопротивления внутри очага поражения. Оставшиеся сосуды, богатые перицитами, впоследствии испытывают воздействие усиленного кровотока и более высокого внутрипросветного давления, что создает стимул для артериогенеза и увеличения размера сосуда. В ответ на терапию анти-VEGF происходит цикл повторного роста и удаления незрелых, бедных перицитами сосудов на переднем крае комплекса МНВ, в то время как зрелые, расширенные, богатые перицитами сосуды постепенно увеличиваются. Было показано, что этот цикл сопряжен с риском развития субретинального фиброза.

Заслуживает интереса крупное ретроспективное исследование Karacorlu et al., в которое включены 184 глаза [97]. Авторы сравнили различные формы МНВ, наблюдаемые на ОКТ-ангиограммах в «наивных» глазах, глазах, получающих антиангиогенную терапию, и глазах, завершивших лечение. Тип поражения и клиническая активность определялись с помощью фундоскопии и структурной ОКТ. Четко очерченная форма была отмечена в 69% «наивных» глаз и 77% глаз, получавших терапию, а в 53% глаз, завершивших лечение, определялись длинные линейные сосуды. Все активные очаги поражения имели либо четко очерченную форму («медуза» или «морской веер»), либо нечеткую форму. Активных поражений в виде длинных линейных сосудов не определялось.

Solecki et al. [152] проанализировали предикторы экссудации покоящихся неоваскулярных комплексов при ОКТ-А и установили статистически значимую корреляцию между появлением темного ореола вокруг очага поражения и риском экссудации. Coscas et al. интересовались прогностической ролью различных качественных ОКТ-А-параметров в оценке экссудативной активности МНВ для определения показаний к антиангиогенной терапии. 71% поражений были активны при структурной ОКТ, но темный ореол вокруг них присутствовал только в 54,8% случаев. Сам по себе этот критерий не имел статистически

значимой корреляции с показаниями к лечению и был связан с относительно низким риском экссудации по сравнению с критериями «плотная разветвленная сеть» и «периферическая аркада», которые были связаны с самым высоким относительным риском экссудации. Аналогичным образом von der Emde et al. [165] сообщили о появлении ореола в 66,7% всех поражений, но его распространенность существенно не отличалась между тремя исследованными группами поражений: активными, неактивными и наивными в состоянии покоя (соответствующие значения – 56,3%, 81,8% и 87,5%).

В литературе часто сообщалось об обнаружении питающего, или магистрального, сосуда МНВ с помощью ОКТ-А. Согласно Souied et al. [153], одно поражение МНВ может иметь более одного питающего сосуда. ОКТ-А также может визуализировать сливные сосуды, но различие между ними возможно в исключительных случаях. Питающий сосуд, соединяющий МНВ с хориоидеей, был обнаружен на ОКТ-ангиограммах в 20% поражений, изученных Jia et al. [89] (1-й и 2-й типы в сочетании). Al-Sheikh et al. [18] описали питающий сосуд поражения с помощью ОКТ-А в 63,6% активных поражений и в 100% неактивных поражений. Другая группа авторов [58] сообщила, что 71,43% поражений 2-го типа на ОКТ-ангиограммах были связаны с более крупным центральным сосудистым стволом, который, по-видимому, продолжается вглубь к слоям сосудистой оболочки, соответствующим питающему сосуду.

По данным Amoroso et al. [20], была выявлена высокая воспроизводимость измерения площади поражения МНВ на ОКТ-ангиограммах с помощью ручного определения границ поражения с дальнейшим использованием цифровых инструментов отслеживания. Al-Sheikh et al. отметили, что средняя площадь поражения в неактивных неоваскулярных комплексах была примерно на 15% меньше, чем в активных поражениях (соответствующие значения – 3,503 мм² и 4,066 мм²). Неклассифицированные фиброзные очаги поражения имели самую большую среднюю площадь (7,81 мм²), хотя в большинстве случаев определение границ поражения вручную было невозможно из-за нечетко очерченных границ или маскировки фиброзом.

Таким образом, ОКТ-А продемонстрировала высокую чувствительность обнаружения МНВ и позволила оценить наличие сосудистого кровотока внутри неактивных и фиброзных поражений. Питающие сосуды поражения часто идентифицируются с помощью ОКТ-А, в то

время как традиционные методы введения красителя не всегда позволяют их обнаружить. Роль ОКТ-А в принятии решения о терапии МНВ при ВМД связана с определением структуры поражения, отражающей его активный или неактивный статус. Однако назначение антиангиогенного лечения, основанного только на ОКТ-А, иногда может быть довольно сложной задачей, особенно при рецидивирующих неоваскулярных поражениях.

ОКТ-А обеспечивает комбинированные возможности визуализации с получением как функциональной, так и структурной информации, а также позволяет отслеживать эти изменения во всех временных точках терапии. ОКТ-А может способствовать получению новых данных о взаимосвязи структурных и функциональных параметров, позволяющих лучше понять патофизиологию экссудативной ВМД, что может служить основой персонализированного терапевтического подхода.

1.3.3. Клиническое значение изучения ОКТ- и ОКТ-А-биомаркеров

Анализ биомаркеров позволяет прогнозировать функциональные результаты еще до начала анти-VEGF терапии. Кроме того, биомаркеры могут способствовать пониманию ожидаемого ответа на лечение. В связи с этим важно выделять прогностические факторы, связанные со зрением, поскольку это способствует управлению ожиданиями пациентов [123].

Биомаркеры позволяют оценить прогрессирование заболевания и ответ на лечение вне зависимости от изменений ОЗ. В частности, определять терапевтические решения может локализация жидкости в сетчатке. ОКТ- и ОКТ-А-характеристики могут быть полезны для снижения терапевтического бремени анти-VEGF терапии и персонализированного подхода к каждому пациенту с нВМД.

Кроме того, биомаркеры могут способствовать определению неблагоприятного прогноза, позволяют удостовериться в отсутствии улучшения на фоне проводимой терапии и влиять на принятие решений о распределении госпитальных ресурсов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы и Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» в период с января 2020 года по декабрь 2022 года в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протоколы заседания от 22.06.2015 № 2 и от 27.02.2020 № 1).

В исследование были включены 193 пациента (193 глаза), средний возраст – $70,4 \pm 8,4$ года; 64 мужчины и 129 женщин. Период наблюдения данной группы составил 1 год (52 недели) с трехкратной оценкой ключевых характеристик: после 3 инъекций, после 5 инъекций и через 1 год.

Для анализа генетических полиморфизмов и их взаимосвязи с риском развития нВМД в анализ была также включена контрольная группа – 147 пациентов (60 мужчин и 87 женщин, средний возраст $69,0 \pm 7,8$ лет с отсутствием изменений макулярной области (друзы или изменения ПЭС) перед проведением операции экстракции катаракты).

Анализ клинической эффективности долгосрочной анти-VEGF терапии с периодом наблюдения 3 года (144 недели) проведен у 122 (122 глаза) из 193 пациентов. Таким образом, в анализ долгосрочных исходов не был включен 71 человек (71 глаз, 36,8%) в связи с выпадением из-под наблюдения, главным образом, в период пандемии COVID-19, а также вследствие ряда других причин. Средний возраст в этой подгруппе – $69,5 \pm 9,9$ лет; 38 мужчин и 72 женщины. Контрольные визиты для анализа структурных и функциональных показателей включали: первый визит – первичное обследование; второй визит – 12 недель; третий визит – 20 недель; четвертый визит – 48 недель; пятый визит – 96 недель, шестой визит – 144 недели.

Для изучения ассоциации ДТЛ с функциональными и анатомическими параметрами и ответом на анти-VEGF терапию была выделена подгруппа, включавшая 110 пациентов (115 глаз), средний возраст – 69,5± 9,9 года; 38 мужчин и 72 женщины.

Оценивалась взаимосвязь изучаемых параметров с ДТЛ по результатам наблюдения с оценкой динамики от исходного уровня к временным точкам после 3-й, после 5-й инъекции, через 1 год (52 недели).

В соответствии с целями и задачами настоящего исследования предложен дизайн исследования, который представлен на рис. 1.

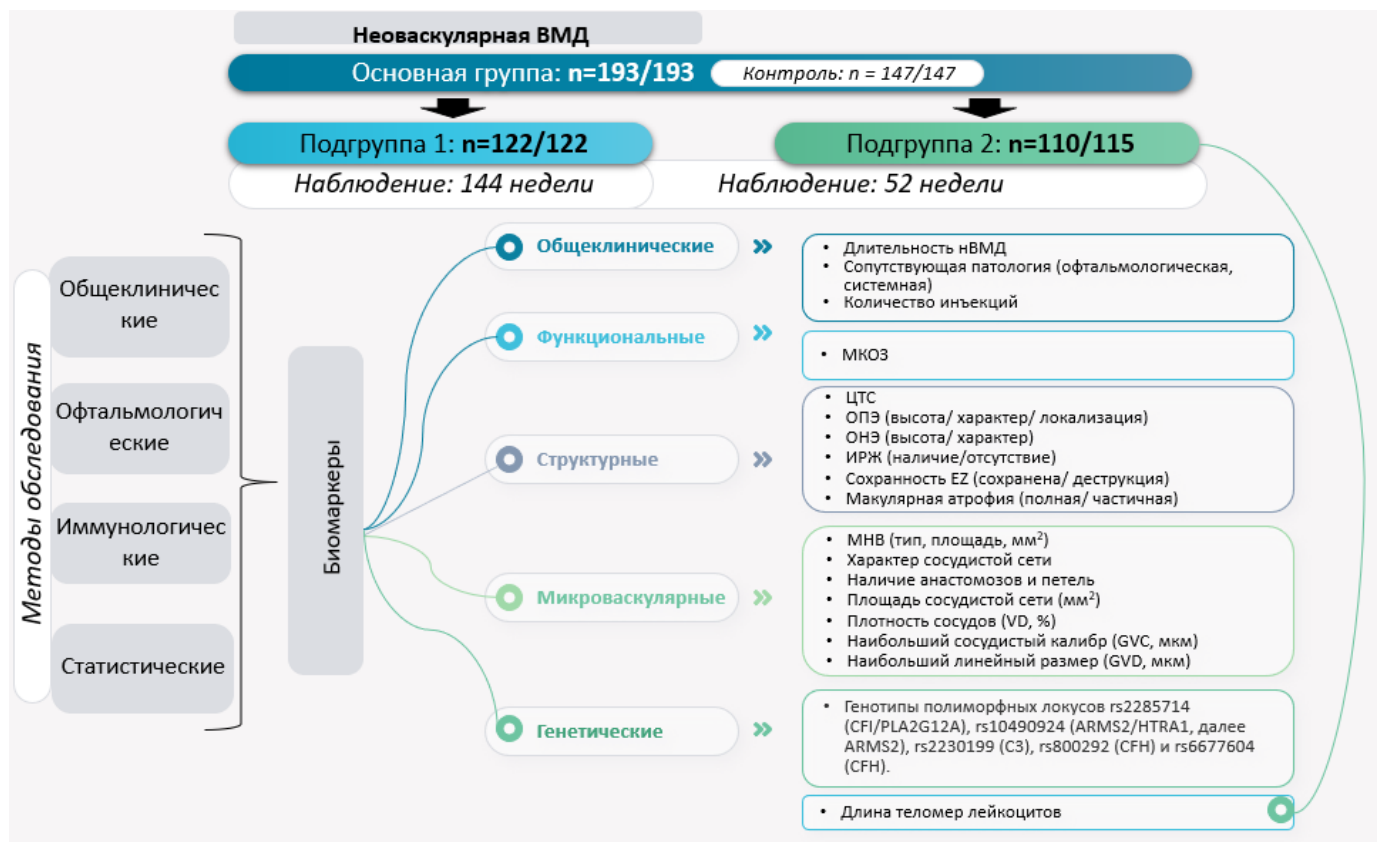


Рис. 1. Дизайн исследования:

группы терапии, временные характеристики и методы исследования

Критерии включения:

- мужчина/женщина в возрасте ≥ 50 лет, с установленным диагнозом нВМД;
- активная МНВ 1-го или 2-го типа по данным мультимодальной диагностики (в которой МНВ 1-го типа располагалась под монослоем пигментного эпителия сетчатки и над мембраной Бруха; МНВ 2-го типа была определена как расположенная над монослоем ПЭ);

- максимально скорректированная острота зрения $\geq 0,01$;
- отсутствие предшествующего лечения нВМД, в том числе хирургического, лазерного и анти-VEGF препаратами.

Критерии исключения:

- неспособность получения адекватного качества ОКТ и ОКТ-А-изображений (оценка качества сканирования $< 6/10$ или наличие значимого артефакта) в связи с выраженными помутнениями оптических сред (в том числе роговицы, хрусталика, стекловидного тела);
- сферический эквивалент рефракционной аномалии более $\pm 6,0$ дптр;
- наличие ХНВ, не связанной с нВМД (миопическая макулопатия, вителлиформная дистрофия, хориоретиниты различной этиологии, телеангиоэктазии 2-го типа и т.д.);
- наличие патологии сетчатки другой этиологии (клинические признаки диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека или любого сосудистого заболевания сетчатки помимо ВМД);
- хирургические вмешательства на стекловидном теле, а также патология витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией;
- наличие в анамнезе рецидивирующего или активного глазного/внутриглазного воспаления (например, увеита);
- наличие любого сопутствующего офтальмологического или внутриглазного заболевания, которое усиливает риск для пациента, выходящий за рамки ожидаемых рисков стандартной процедуры внутриглазных инъекций, или может помешать процедуре инъекции либо оценке эффективности или безопасности.

2.1.1. Общая характеристика терапии и наблюдения пациентов

Все пациенты получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг, Эйлеа®) в режиме T&E (treat & extend – «лечи и продлевай») в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Инъекции проводились по стандартной методике в условиях операционной, после местной эпibuльбарной анестезии раствором алкаина (Alcon, США) через иглу 30 G в 3 мм от лимба.

Необходимое количество инъекций и возможность удлинения интервала определялись по данным ОКТ и ОКТ-А в зависимости от признаков активности заболевания: наличия

интратринальной и/или субретинальной жидкости, высоты отслойки пигментного эпителия сетчатки, активности макулярной неоваскуляризации. Инъекции выполнялись каждые 4 недели в течение 3 месяцев (3 загрузочные инъекции), затем 1 раз в 6 недель с постепенным удлинением интервала между инъекциями на 2 недели до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей.

Определение ответа на анти-VEGF терапию. Ответ на терапию определялся по анализу критериев, предложенных Amoaku et al. [19], на первом визите после 3 загрузочных инъекций:

- «хороший» ответ – отсутствие интра-, субретинальной жидкости, интратринальных кист или редукцию ЦТС на $< 75\%$ и улучшение ОЗ на < 5 букв по сравнению с исходными показателями;
- «частичный» ответ – снижение ЦТС на 25–75% от исходного уровня и/или сохранение ИРЖ, СРЖ либо появление новых ИРЖ, СРЖ, а также изменение ОЗ на 1–5 букв по сравнению с исходной;
- «плохой» ответ – снижение ЦТС на 0–25% и/или персистенция СРЖ, ИРЖ и/или появление новых ИРЖ и СРЖ, а также изменение ОЗ на 0–4 буквы;
- «отсутствие» ответа – отсутствие изменений или повышение ЦТС, увеличение ИРЖ, СРЖ, ИРЖ и/или ПЭС по сравнению с исходным уровнем, изменение (снижение) ОЗ на 4–5 букв.

2.1.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов

При первичном посещении у пациентов был проведен подробный сбор общего анамнеза с оценкой и регистрацией возраста, пола, длительности заболевания, времени манифестации заболевания, наличия ВМД у родственников, наличия артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), ранее проведенных оперативных вмешательств на органе зрения.

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Характеристики общей группы и подгрупп были сопоставимы.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристики	Основная группа	Подгруппа для анализа долгосрочных результатов	Подгруппа для анализа ДТЛ
Количество пациентов / глаз	193/193	122/122	110/115
Мужчины / Женщины	64/129	41/81	38/72
Длительность заболевания, годы \pm SD	7,8 \pm 4,74	6,7 \pm 3,55	7,2 \pm 4,2
Возраст, годы \pm SD	70,4 \pm 8,4	73,4 \pm 6,6	69,5 \pm 9,9
Факичные / артификачные	116/77	77/45	72/43
Курение	18/193	11/122	9/110
Сахарный диабет типа 2	20/193	13/122	10/110
Хроническая болезнь почек	17/193	7/122	6/110
Артериальная гипертензия:			
- компенсированная	98/193	71/122	66/110
- некомпенсированная	35/193	28/122	10/110
Длительность наблюдения	52 недели	144 недели	52 недели

2.2. Методы офтальмологического обследования пациентов

Всем пациентам первично был выполнен полный комплекс стандартных офтальмологических обследований, необходимый для установления диагноза и контроля структурно-функциональных и гемодинамических показателей. Сбор анамнеза проводили по общепринятым схемам с детальным уточнением даты постановки на диспансерный учет, характера снижения зрения, включая анализ амбулаторных карт. Остроту зрения определяли по стандартной методике для каждого глаза вдаль без коррекции и с максимально возможной коррекцией аметропии, используя пробную оправу и наборы линз, на автоматическом проекторе офтальмологических знаков АСР-700 UNICOS (Южная Корея).

Рефрактометрию проводили на авторефрактометре URK-800F Unicos (Южная Корея). Биомикроскопия, офтальмоскопия проводились с использованием щелевой лампы HS-5500 (HLG) (Huvitz, Германия) и асферических высокодиоптрийных линз Volk 60, 78 дптр. Перед проведением офтальмоскопии проводили медикаментозный мидриаз (раствор феникамида: тропикамид 8 мг, фенилэфрина гидрохлорид 50 мг («Гротекс», Россия)). При этом оценивалось состояние макулярной зоны (цвет, наличие, глубина и размер неоваскулярной мембраны, геморрагий, отслойки ОПЭС, нейроэпителлия, распространенность зоны отека),

состояние сосудистого пучка (ход и калибр сосудов), наличие или отсутствие кровоизлияний и дистрофических изменений периферической части сетчатки.

Цветная фоторегистрация глазного дна проводилась с использованием ретинальной камеры TRC-50DX (Торсон, Япония) в условиях медикаментозного мидриаза после двукратной инстилляцией раствора феникамида. Для каждого глаза выполняли несколько последовательных снимков с углом обзора 50°. Для оценки ПЭ проводили фоторегистрацию в режиме аутофлюоресценции (рис. 2).

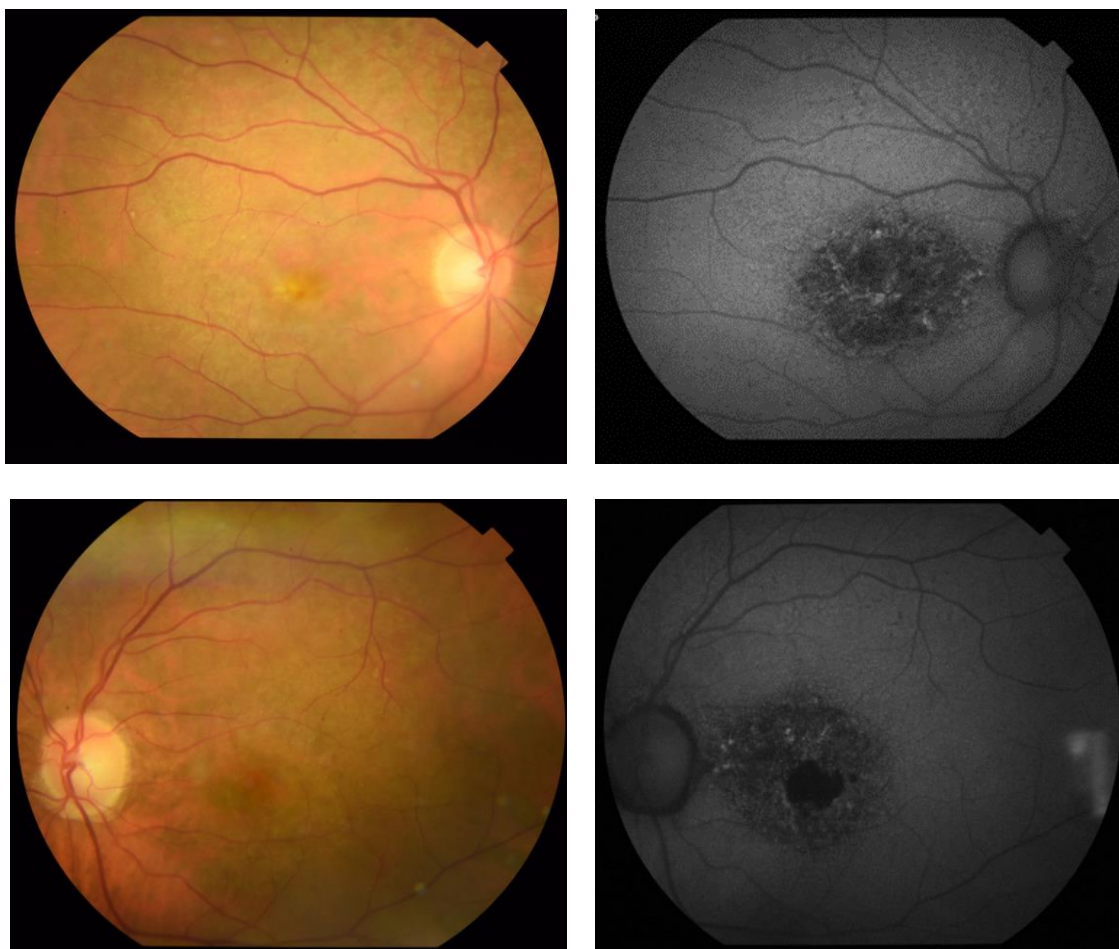


Рис. 2. Пример цветной фоторегистрации глазного дна и в режиме аутофлюоресценции

2.2.1. Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография выполнялась на аппарате Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Дублин, Калифорния, США; версия 11.0) с длиной волны 840 нм и частотой сканирования 68 кГц с использованием протоколов сканирования «Macula cube

512×128», «HD 21 Raster» в режиме улучшенной глубины изображения (EDI OCT) с функцией FastTrac.

Для *количественной* оценки морфологических параметров были выбраны следующие показатели: центральная толщина сетчатки, максимальная высота отслойки пигментного эпителия сетчатки в фовеа и на высоте отека, высота отслойки нейроэпителия в фовеа и на высоте отека, наличие и протяженность атрофии ретинального пигментного эпителия.

Центральная толщина сетчатки (от внутренней пограничной мембраны до слоя ПЭС) рассчитывалась автоматически с помощью встроенного программного обеспечения (рис. 3).

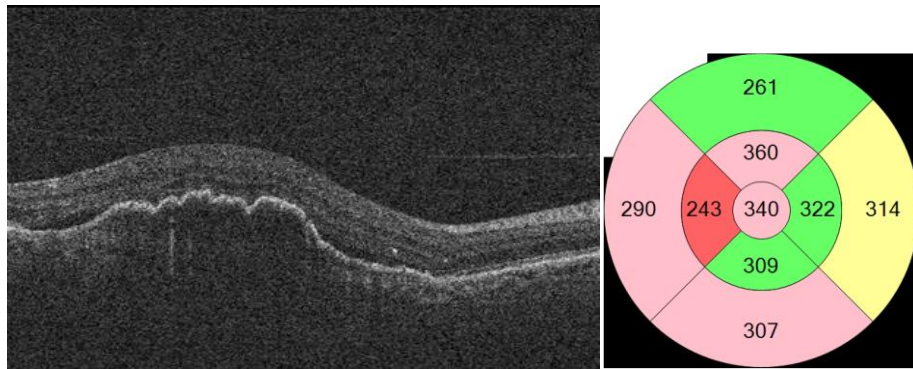


Рис 3. Пример ОКТ-изображения с определением ЦТС

Высота отслойки пигментного эпителия сетчатки определялась вручную после визуализации и определения протяженности линии от мембраны Бруха до пигментного эпителия сетчатки в проекции максимальной высоты (рис. 4).

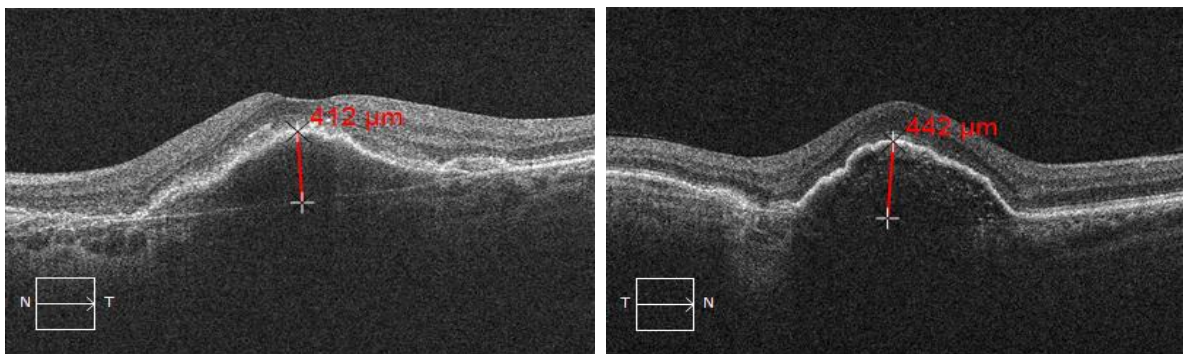


Рис. 4. Примеры ОКТ-изображений с определением ОПЭС

Отслойка НЭС определялась (как линия, проведенная субфовеолярно, соединяющая нейроэпителий и пигментный эпителий сетчатки при наличии гипорефлективной полости между ними) по субфовеальной гипорефлективной отслойке нейроэпителия, обусловленной

скоплением субретинальной жидкости между нейросенсорной сетчаткой и ПЭ. Регистрировали наличие или отсутствие ОНЭС и определяли ее высоту в фовеа и на высоте отека (рис. 5).

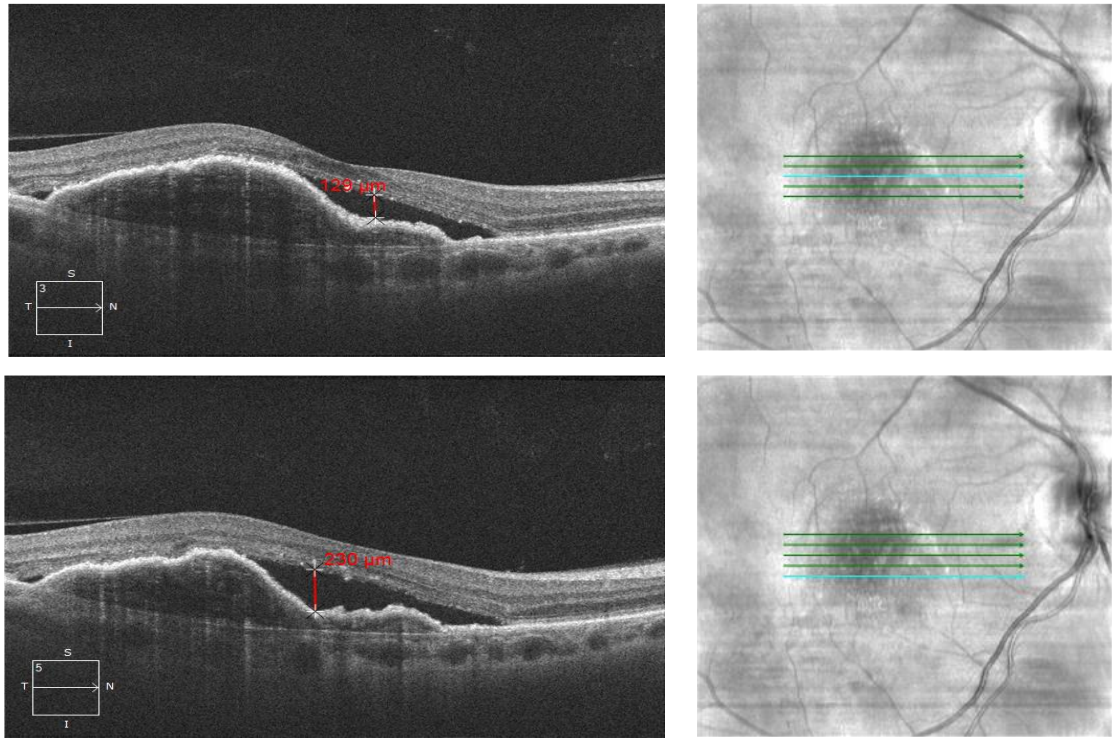


Рис. 5. Пример ОКТ изображения с наличием ОНЭС и определением ее высоты в фовеа и на высоте отека

Состояние эллипсоидной зоны (EZ) и наружной пограничной мембраны (НПМ) оценивалось в режиме углубленной визуализации (OCT EDI) у каждого пациента по наличию непрерывной линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов и наружной пограничной мембраны на серой шкале ОКТ-изображения в области фовеа в соответствии с классификацией Sadda S.R. et al. [143]. Деструкция EZ и НПМ оценивалась количественно вручную с помощью инструмента «Линейка» в программном обеспечении прибора. Нами были выделены следующие параметры:

- полная атрофия (полная атрофия ПЭС и наружных слоев сетчатки), наличие области гипертрансмиссии и/или зоны деструкции ПЭС диаметром ≥ 250 мкм с признаками дегенерации EZ фоторецепторов и НПМ (рис. 6а);
- частичная атрофия (неполная атрофия ПЭС и наружных слоев сетчатки), наличие прерывистой гиперрефлективной полосы ПЭС и «штрихообразных» линий

гипертрансмиссии без признаков разрыва ПЭС диаметром менее 250 мкм, частичная деструкция EZ фоторецепторов и НПМ) (рис. 6б).

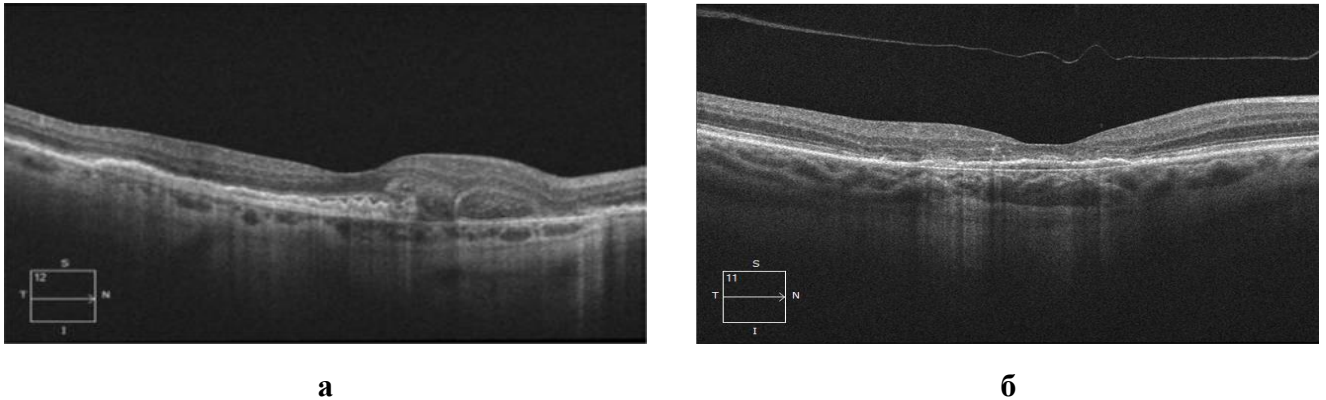


Рис. 6. Пример изображения ОСТ EDI с наличием зоны МА: а) полная, б) частичная

Для *качественной* оценки морфологических параметров в качестве маркеров были выбраны следующие показатели: характер ОПЭС, наличие интратетинальной жидкости / интратетинальных кист, жидкости под ретинальным пигментным эпителием.

Характер ОПЭС дифференцировался согласно морфологическому типу (рис. 7):

- Серозная – куполообразная элевация ПЭС с гипорефлективным содержимым («оптически пустая полость»), с сохранением EZ и НПМ.
- Фиброваскулярная – элевация ПЭС неправильной формы с аккумуляцией относительно гиперрефлективного содержимого, EZ и НПМ в проекции отслойки резко изменены или отсутствуют.

В свою очередь, фиброваскулярная ОПЭС градировалась в зависимости от преобладания структурного компонента на исключительно фиброваскулярную, геморрагическую, фиброцеллюлярную:

- Геморрагическая – неравномерная элевация ПЭС с умеренными гиперрефлективными включениями, возможно наличие гиперрефлективных включений в пространстве между НЭ и ПЭС.
- Фиброцеллюлярная – элевация ПЭС с неравномерной рефлективностью (слоистая), с разрушением ПЭС, НПМ, EZ.

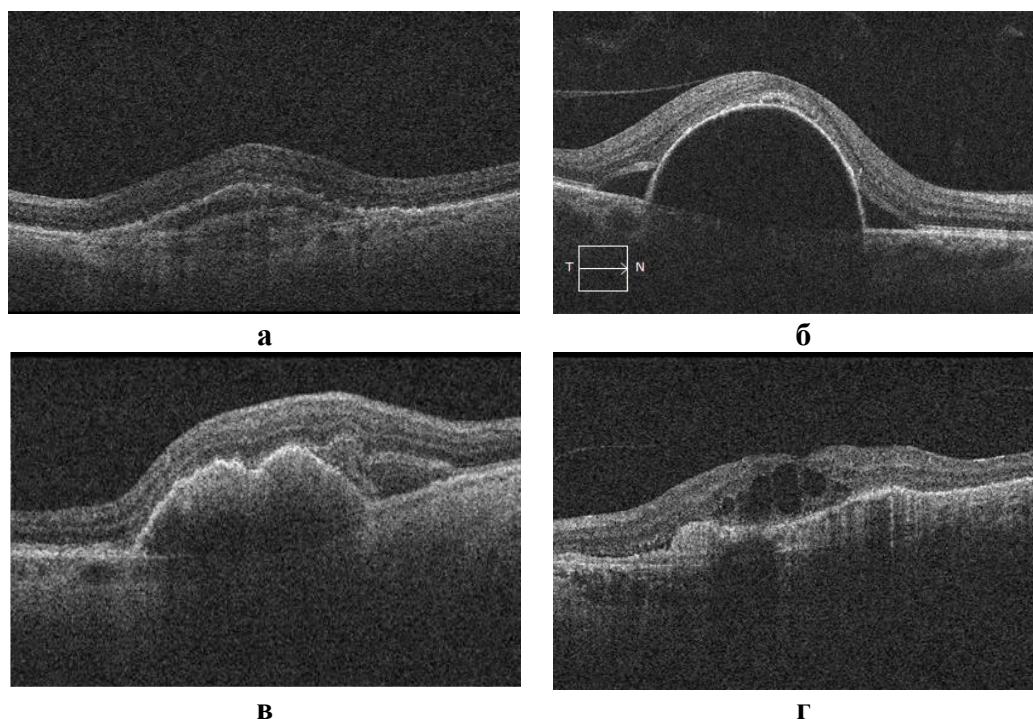


Рис. 7. Пример ОКТ-снимков с различными типами ОПЭС:

а) фиброваскулярная, б) серозная, в) геморрагическая, г) фиброцеллюлярная

Инtrarетинальные кисты (рис. 8) определялись как округлые гипорефлективные пространства в нейросенсорной сетчатке, расположенные во внешнем ядерном слое, внутреннем ядерном слое или слое ганглиозных клеток. Размер кист оценивали вручную с использованием функции «Линейка» в программном обеспечении прибора на скане через фовеа в срезе через фовеа. Регистрировали наличие или отсутствие ИРЖ.

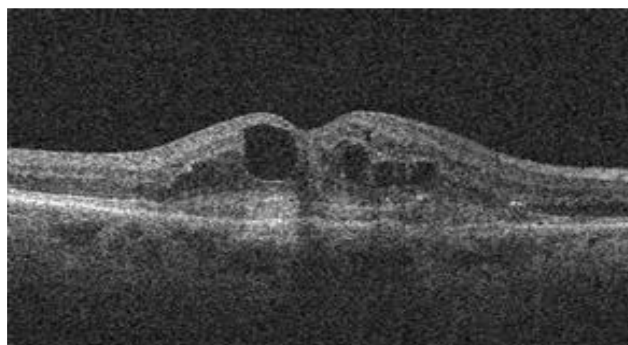


Рис. 8. Пример ОКТ-изображения с наличием ИРЖ

2.2.2. Оптическая когерентная томография – ангиография

Оптическая когерентная томография – ангиография была получена на аппарате Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 с программным обеспечением AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Дублин, Калифорния, США; версия 11.0) с использованием протоколов сканирования «Angiography 3 × 3 mm», «Angiography 6 × 6 mm». С помощью ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) определялось наличие патологической макулярной неоваскуляризации, визуализируемой в виде дополнительной сосудистой сети неправильной формы и не совпадающей с общим нормальным рисунком сосудистой сети. Уровень расположения слоя сканирования (EnFace) выставлялся автоматически в 10 режимах, при этом использовались стандартные, заложенные в программном обеспечении установки по толщине анализируемого слоя и его положению по вертикали. В ряде случаев для получения изображений новообразованных сосудов в оптимальном качестве и для исправления ошибок автоматической сегментации и артефактов вручную производилась регулировка стандартной толщины слоя сканирования и его положения по вертикали.

В исследование включены пациенты с МНВ 1-го типа (неоваскулярный комплекс располагается под ПЭС), и МНВ 2-го типа (неоваскулярный комплекс располагается над ПЭС, пролиферируя из хориоидеи в субретинальное пространство) (рис. 9).

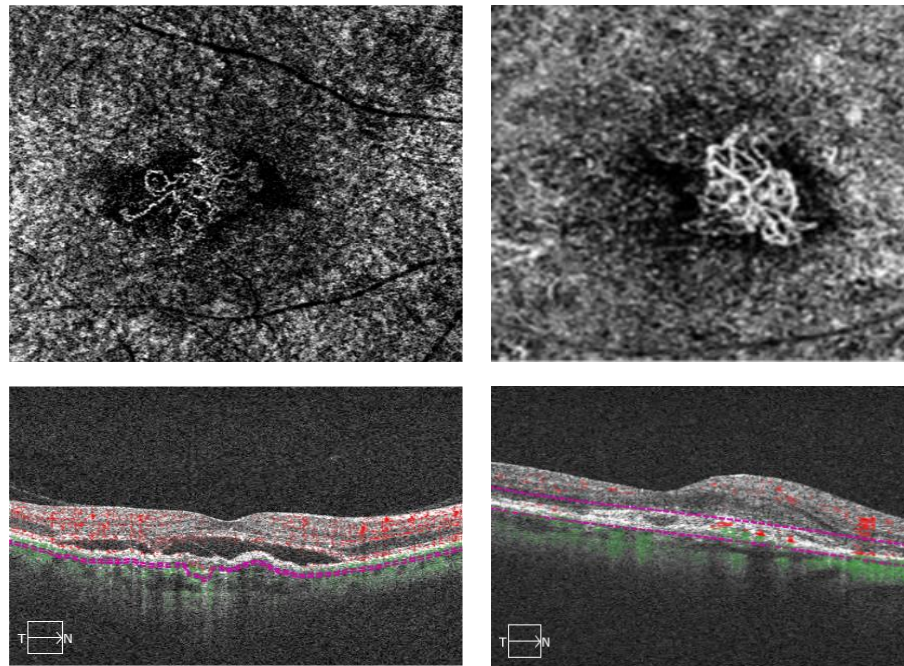


Рис. 9. Пример ОКТ-А-изображения МНВ 1-го и 2-го типа

Помимо локализации МНВ, с помощью ОКТ-А оценивали фенотипические и морфологические параметры неоваскулярного комплекса по методике Coscas et al. [6]:

- 1) форму сосудистой сети и сосудистый рисунок (паттерн);
- 2) плотность сосудистого переплетения в МНВ;
- 3) четкость визуализации ее края и наличие гипоинтенсивного кольца (гало) вокруг;
- 4) структуру ветвления сосудов с учетом их калибра, наличие питающего магистрального сосуда.

Все ОКТ-А-изображения сосудистой сети МНВ условно были распределены на фенотипы в соответствии со схожими деталями морфологического рисунка (паттерна). Всего установлено четыре паттерна: плотный, разреженный, смешанный, неидентифицируемый.

Плотный паттерн представляет собой сосудистую сеть с четкими контурами в виде клубочка или веретена, с компактно упакованными и часто разветвленными капиллярами равномерно одинакового среднего калибра с высоким индексом ветвления, плотным переплетением сосудов и скудным межсосудистым пространством, с высокой интенсивностью сигнала на изображении (рис. 10а). Чаще всего данный паттерн локализовался субфовеально и юстафовеально, по краю очаговой атрофии, сопровождался минимально выраженной щелевидной отслойкой нейроэпителия вокруг или над неоваскулярным комплексом (во всех случаях).

Разреженный паттерн имеет вид широкой сосудистой сети разнообразных форм (в виде «веера», «медузы») с четко просматриваемыми, отдельно лежащими сосудами среднего и крупного калибра с низким индексом ветвления, участками нечетко отграниченного контура, значительной долей межсосудистого пространства (рис. 10б). Питающий сосуд в данном фенотипе визуализируется редко. По структуре сосудистого рисунка подразделяется на два вида:

- упорядоченный (рост сосудов осуществляется из одной точки равномерно радиально в виде «веера» или «медузы»),
- спутанный (с разреженными неравномерно расположенными крупными петлями и большими межсосудистыми пространствами).

Разреженный паттерн локализуется чаще субфовеально, характеризуется большими размерами МНВ и экссудативными изменениями в виде щелевидной отслойки нейроэпителия по краю и/или над неоваскулярным комплексом.

Смешанный паттерн – сочетание участков плотного и разреженного паттернов (рис. 10в).

Неидентифицируемый паттерн устанавливали при отсутствии визуализации неоваскулярных сосудов на ОКТА (рис. 10г).

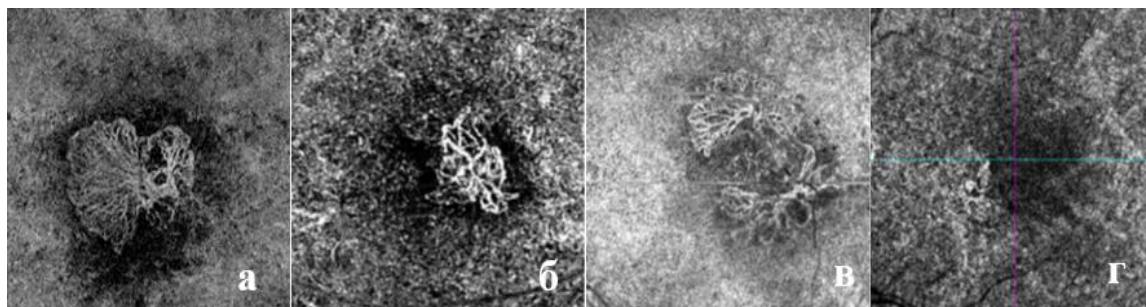


Рис. 10. Изображения ОКТ-А различных паттернов МНВ:

а) плотный, б) разреженный, в) смешанный, г) неидентифицируемый

Полученные ОКТ-А-изображения были в дальнейшем экспортированы и обработаны в программе ImageJ (v.1.8.0, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA). Оценивали следующие *количественные параметры* сканов ОКТ-А: площадь МНВ (мм^2), площадь сосудистой сети (мм^2), плотность сосудов (VD, %), наибольший сосудистый калибр (GVC, μm), наибольший линейный размер МНВ (GLD, μm).

На первом этапе проводили оценку площади МНВ и сосудистой сети, предварительно конвертировав пиксельные измерения в миллиметры с использованием следующих соотношений: длина (мм) = длина (пикселей) \times 3/304 и площадь (мм^2) = площадь (пикселей) \times (3/304)². Далее изображение было преобразовано в 8-битный инструмент с дополнительной корректировкой параметров яркости/контрастности для наилучшей визуализации неоваскулярного комплекса. Границы МНВ обозначали вручную, после чего проводили автоматический расчет (рис. 11), применяя команду Measure.

Второй этап анализа изображения представлял собой его трансформацию в бинарный формат и оценку показателей сосудистой сети. Числовое значение *площади сосудистой сети* определялось как общая площадь обнаруживаемых сосудов в пределах выбранной области

(МНВ). Проводилось многостадийное контрастирование в соответствии со специально разработанным алгоритмом обработки изображения с выделением зоны неоваскуляризации ярким контрастным цветом, зоны неперфузии – черным, что позволило произвести подсчет количества участков изображения, соответствующих сосудам в выбранной области. Бинаризация изображения проводилась с использованием автоматического подбора порогового значения. В исследовании использован автоматический алгоритм Otsu, продемонстрировавший свою высокую чувствительность и воспроизводимость [22, 130]. На основе данного алгоритма получены бинарные изображения неоваскулярной сосудистой сети (рис. 12). Расчет площади сосудистой сети был проведен автоматически с использованием функции Analyze particles.

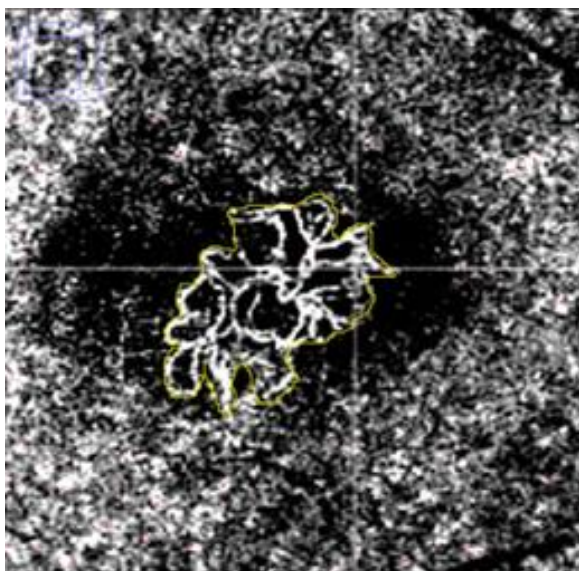


Рис. 11. Определение границ МНВ для расчета площади

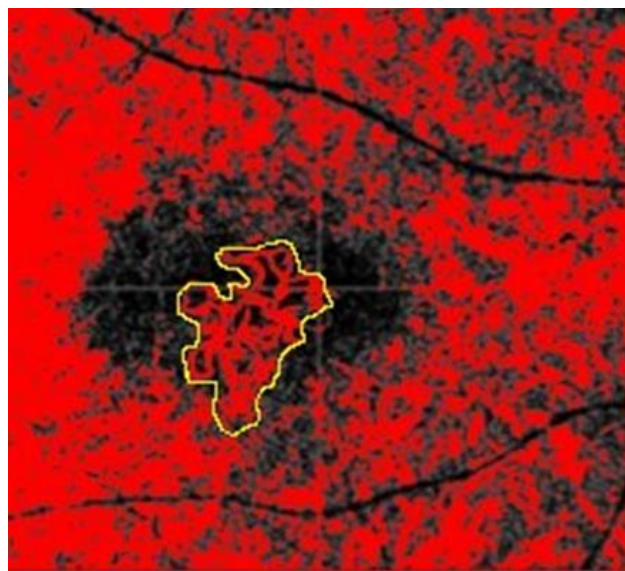


Рис. 12. Определение площади сосудистой сети

Наибольший линейный размер МНВ (GLD- greater linear dimension) определялся вручную с использованием параметра «Линейка» как наибольшее расстояние, ограниченное периметром МНВ, с проведением автоматического расчета показателя (рис. 13).

Измерение *наибольшего сосудистого калибра* (GVC – greater vascular caliber) выполнялось в соответствии с рекомендациями Spaide R.F. et al. [155] путем определения калибра главного ствола или самого большого сосуда, окруженного областью поражения, после ручной настройки сегментации с автоматическим измерением с использованием

дополнительного плагина Vessel Analysis User Manual ImageJ (Vessel Analysis User Manual (imagej.net)) (рис. 14).

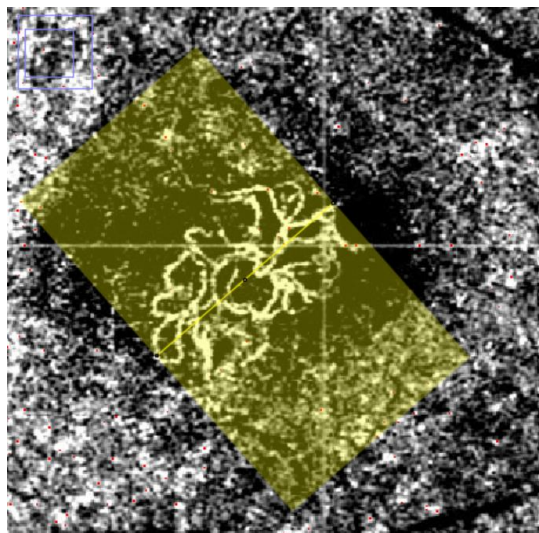


Рис. 13. Определение наибольшего линейного размера МНВ

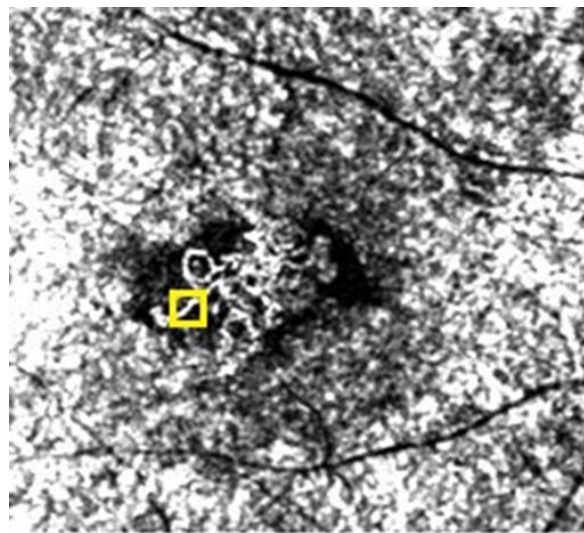


Рис. 14. Определение наибольшего сосудистого калибра

Плотность сосудов рассчитывалась в процентном соотношении от площади поражения, занимаемой крупными сосудами и микроциркуляторным руслом, с помощью вышеуказанного программного модуля. Все оцениваемые ОКТ-А-параметры представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Количественные ОКТ-А-параметры, оцениваемые в ходе исследования

Параметры	Алгоритм расчета	Краткое описание
Площадь МНВ, мм ²	Ручное выделение границ МНВ, с последующим автоматическим вычислением площади в пикселях, конвертирование в мм ²	Позволяет оценить размеры неоваскулярной сети
Площадь сосудистой сети, мм ²	Отношение общей площади обнаруживаемых сосудов в пределах выбранной области, путем многостадийного контрастирования и бинаризации изображения	Позволяет получить представление о площади сосудистого рисунка по отношению к площади МНВ
Наибольший линейный размер МНВ, мкм (GLD)	Ручное выделение с помощью параметра «Линейка», с дальнейшим автоматическим вычислением, конвертирование в мкм	Относительная величина для характеристики наибольшего диаметра МНВ
Наибольший сосудистый калибр, мкм (GVC)	Вычисляется автоматически с помощью плагина Vessel Analysis User Manual	Относительная величина для характеристики диаметра питающего/крупного сосуда
Плотность сосудов, %	Вычисляется автоматически с помощью плагина Vessel Analysis User Manual	Процент плотности капиллярного рисунка в выбранной зоне

2.3. Генетические методы исследования

Для выполнения исследования в условиях процедурного кабинета офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «ГНОКБ» осуществлялся забор венозной крови в объеме 8 мл, используя вакуумные пробирки BD Vacutainer 4,0 мл с цитратом (K2-ЭДТА). Пипеткой-дозатором отбирали 200 мкл цельной крови и переносили в пластиковую пробирку объемом 1,5 мл. Оставшуюся кровь центрифугировали с помощью прибора Centurion PrO-Hospital с последующим отделением плазмы в две пластиковые пробирки объемом по 1,5 мл. Полученные образцы подвергались заморозке (-80°C) до проведения анализа.

Лабораторные анализы проводились сотрудниками лаборатории Института цитологии и генетики СО РАН.

Исследование длины теломер лейкоцитов. Данный анализ проводили в образцах ДНК, выделенной из клеток периферической венозной крови стандартным методом с помощью количественной ПЦР в реальном времени на основе методики Sawthon P. [38] с модификациями. В качестве однокопийного референсного гена взят ген β -гемоглобина. Отдельные количественные реакции для теломер и гена β -гемоглобина ставили в парных 96-луночных плашках в идентичных позициях. Каждая плашка включала серию разведений ДНК, которые были использованы для создания калибровочной кривой и количественной оценки каждого образца. Реакционная смесь для анализа теломер содержала следующие реагенты: 300 нМ прямого праймера (5'-CGGTTT(GTTTGG)5GTT-3'), 300 нМ обратного праймера (5'-GGCTTG(CCTTAC) 5CCT-3'), 0,2X SYBR Green I, 5 мМ DTT, 1% DMSO, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ MgCl_2 , 1,25 ед. ДНК полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера для ПЦР. Реакционная смесь для анализа гена β -гемоглобина содержала следующие реагенты: 300 нМ прямого праймера (5'-GCTTCTGACACAАСТGTGTTCACTAGC-3'), 300 нМ обратного праймера (5'-CACCAАСТTCATCCACGTTCAAC-3'), 0,2X SYBR Green I, 5 мМ DTT, 1% DMSO, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ MgCl_2 , 1,25 ед. ДНК полимеразы. Выполняли расчет отношения T/S (теломеры к однокопийному гену) для получения относительной ДТЛ.

Выделение ДНК и генотипирование. Использовалась стандартная процедура, включающая лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, осаждение и очистку ДНК колончатый способом. Для определения генотипов исследуемых локусов были разработаны тест-системы. Определение генотипов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan олигонуклеотидных зондов с химическими модификациями LNA (locked nucleic acids), отличающихся по структуре на искомый полиморфный нуклеотид. На 5'-концах зондов находятся разные флуоресцентные красители, такие как FAM, HEX, VIC и др., на другом конце – соответствующие им гасители флуоресценции. Зонды гибридизуются с ДНК-матрицей на этапе отжига праймеров. Пространственное разобщение гасителя и флуорофора во время гидролиза зонда на стадии элонгации приводит к разгоранию флуоресценции. Интенсивность флуоресценции пропорциональна количеству ПЦР продукта, при этом преобладание определенного флуоресцентного сигнала будет соответствовать полностью комплиментарному зонду. Таким образом, генотип образца определяется по соотношению интенсивности флуоресценции конкурирующих красителей. Для проверки качества разработанных тест-систем проводили прямое секвенирование по Сэнгеру случайных образцов ДНК, которое показало 100% сходимость результатов методов.

2.4. Статистическая обработка результатов

Для проведения статистической обработки данных все полученные результаты были сведены в электронные таблицы MS Excel. Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 8.0, GraphPadPrism 9.2.0. Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка (используется для выборок с $5 < N < 50$), критерию Колмогорова–Смирнова. Проверка показала, что часть параметров не отклоняется от нормального распределения, часть – отклоняется, поэтому сравнительный анализ проводился непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения. Оценки полученных показателей представлены в виде

$X = M \pm s$ (где X – показатель, M – среднее, s – стандартное отклонение) в тех случаях, когда распределение значений показателя было близко к нормальному. Для описания категориальных данных запланировано использование процентов или долей. Оценка значимости различия проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами – при помощи U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллисса, между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) – при помощи критерия Вилкоксона, критерия знаков. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). При оценке силы связи коэффициента корреляции Спирмена использовалась шкала Чеддока (табл. 4).

Таблица 4 – Сила связи между переменными

Значение	Сила связи
от 0 до 0,3	Очень слабая
от 0,3 до 0,5	Слабая
от 0,5 до 0,7	Средняя
от 0,7 до 0,9	Высокая
от 0,9 до 1	Очень высокая

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. В диаграммах приведены только показатели, которые были статистически значимы при межгрупповом анализе ($p \leq 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ассоциации между полиморфизмами генов *CFH*, *ARMS2*, *CFI* и *C3* и ответом на анти-VEGF терапию

Сложные механизмы развития ВМД до сих пор остаются не полностью изученными. Несмотря на то, что генетические исследования позволили выявить гены и пути, определяющие риск развития ВМД, наше понимание того, как эти генетические варианты способствуют прогрессированию ВМД, все еще ограничено [21]. Понимание взаимосвязи различных генетических рисков, взаимодействия с факторами окружающей среды и причин отсутствия ответа на лечение может привести к разработке новых стратегий прогнозирования и предотвращения прогрессирования заболевания [21].

В связи с тем, что генетические вариации генов каскада комплемента могут объяснять более половины случаев наследственной предрасположенности к ВМД, а частые и редкие варианты *CFH*, *CFI*, *CFB* и *C3* генов комплемента связаны с индивидуальным риском развития ВМД, нами были изучены генотипы полиморфных локусов *rs2285714* (*CFI/PLA2G12A*, далее – *CFI*), *rs10490924* (*ARMS2/HTRA1*, далее – *ARMS2*), *rs2230199* (*C3*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*). Локусы расположены в генах, являющихся участниками альтернативного пути активации системы комплемента, в том числе малоизученный локус *ARMS2/HTRA1*, связь которого с системой комплемента доказана недавно [120].

3.1.1. Ассоциации полиморфизмов с риском развития нВМД

На первом этапе исследования проведен анализ распределения генотипов для выбранных полиморфизмов. Частоты аллелей и распределение генотипов представлены в табл. 5 и 6. Согласно полученным результатам для *rs2285714*, *rs10490924*, *rs2230199*, *rs800292* распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе. Несоответствие равновесию зарегистрировано для *rs6677604* (*CFH*), что, возможно, связано с недостаточными размерами выборки. При сравнительном анализе

частот аллелей и генотипов локусов *rs10490924 (ARMS2)*, *rs800292 (CFH)* и *rs6677604 (CFH)* выявлено наличие статистически значимых различий между группами нВМД и контроля.

Таблица 5 – Частоты аллелей и распределение генотипов в группах нВМД и контрольной группе

SNP	Генотип/Аллель	нВМД	Контроль	HWEa (нВМД)	HWEa (контроль)
rs800292 G>A	G/G	138 (72%)	77 (52%)	0,79	0,84
	A/G	50 (26%)	60 (41%)		
	A/A	5 (3%)	10 (7%)		
	A	60 (16%)	80 (27%)		
rs6677604 G>A	G/G	152 (79%)	82 (56%)	0,3	0,67
	A/G	37 (19%)	54 (37%)		
	A/A	4 (2%)	11 (7%)		
	A	45 (12%)	76 (26%)		
rs2285714 C>T	C/C	61 (32%)	56 (38%)	1	0,39
	C/T	95 (49%)	65 (44%)		
	T/T	37 (19%)	26 (18%)		
	T	169 (44%)	117 (40%)		
rs10490924 G>T	G/G	40 (21%)	70 (48%)	0,31	0,26
	G/T	88 (46%)	58 (39%)		
	T/T	65 (34%)	19 (13%)		
	T	218 (56%)	168 (33%)		
rs2230199 G>C	G/G	121 (63%)	100 (68%)	0,51	0,57
	G/C	66 (34%)	41 (28%)		
	C/C	6 (3%)	6 (4%)		
	C	78 (20%)	53 (18%)		

Примечания: HWE (Hardy–Weinberg equilibrium) – равновесие Харди–Вайнберга; а – значения p для отклонения распределения генотипов от HWE.

Таблица 6 – Распределение генотипов и частота рисковог/протективного аллеля

Группы	rs2285714 CFI CC/CT/TT Т- рисковый	rs10490924 ARMS2 GG/GT/TT Т- рисковый	rs2230199 C3 CC/GC/GG С-рисковый	rs800292 CFH AA/GA/GG А-протективный	rs6677604 CFH AA/GA/GG А-протективный
нВМД	62/92/33 Т=0,42	44/83/60 Т=0,54	6/63/118 С=0,2	4/51/132 А=0,16	4/34/149 А=0,11
Контроль	45/48/20 Т=0,39	54/44/15 Т=0,33	5/31/77 С=0,18	8/46/59 А=0,27	10/32/71 А=0,23
Всего	107/140/53 Т=0,41	98/127/75 Т=0,46	11/94/195 С=0,19	12/97/191 А=0,2	14/66/220 А=0,16

В ходе изучения влияния частот аллелей и генотипов локусов на развитие ВМД в общей группе исследования выявлено, что генотип *G/T* полиморфизма *rs10490924* гена *ARMS2* статистически значимо ассоциирован с более чем двукратным увеличением риска (ОШ = 2,17; 95% ДИ = 1,23–3,81; $P < 0,0001$, с поправкой на пол и возраст, кодоминантная модель наследования) (табл. 7). Генотип *T/T* *rs10490924* гена *ARMS2* ассоциирован с увеличением риска развития нВМД почти в 5 раз (ОШ = 4,76; 95% ДИ = 2,33–9,72; $P < 0,0001$, с поправкой на пол и возраст). Рисковый аллель *T* *rs10490924* у больных нВМД встречался с более высокой частотой (54%), чем в контрольной группе (33%). Частота генотипа *TT* *rs10490924* у больных нВМД составила 32,1%, в контрольной группе она была значительно ниже – 13,3%. Гетерозиготный генотип *GT* *rs10490924* в группе больных нВМД определялся с частотой 44,4%, в контроле его частота была ниже и составляла 38,9%. Было показано, что присутствие аллеля *A* *rs800292* гена *CFH* является протективным в отношении нВМД, вдвое снижая риск нВМД (ОШ = 0,48; 95% ДИ = 0,31–0,74; $P = 0,0007$, с учетом пола и возраста, лог-аддитивная модель наследования). Рисковый аллель *G* *rs800292* у больных нВМД встречался с более высокой частотой (84%), чем в контрольной группе (73%).

Частота генотипа *GG* *rs800292* у больных нВМД была максимальной и составила 70,6%, в контрольной группе она была значительно ниже – 52,2%. Гетерозиготный генотип *GA* *rs800292* в группе больных нВМД определялся с частотой 27,3%, в контроле его частота была выше и составляла 40,7%. Генотип *AA* *rs800292* встречался редко: с частотой 2,1% у больных нВМД и 7,1% у лиц контрольной группы.

Для *rs6677604* гена *CFH* также был установлен протективный эффект аллеля *A* (ОШ = 0,53; 95% ДИ = 0,34–0,82; $P = 0,0042$, с учетом пола и возраста, лог-аддитивная модель наследования). Носительство аллеля *A* *rs6677604* вдвое снижало риск нВМД. Рисковый аллель *G* *rs6677604* у больных нВМД встречался с более высокой частотой (89%), чем в контрольной группе (77%). Частота генотипа *GG* *rs6677604* у больных нВМД составила 79,7%, в контрольной группе она была ниже – 62,8%. Гетерозиготный генотип *GA* *rs6677604* в группе больных нВМД определялся с частотой 18,2%, в контроле его частота была выше и составляла 28,3%. Генотип *rs6677604* встречался редко: с частотой 2,1% у больных нВМД и 8,8% у лиц контрольной группы.

Таблица 7 – Ассоциации полиморфизмов с риском развития нВМД

ARMS2 rs10490924 (n = 300, с поправкой на пол и возраст)							
Модель	Генотип	Контроль	нВМД	OR (95% CI)	P-value	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	54 (47,8%)	44 (23,5%)	1,00	<0,0001	367,5	386
	G/T	44 (38,9%)	83 (44,4%)	2,17 (1,23–3,81)			
	T/T	15 (13,3%)	60 (32,1%)	4,76 (2,33–9,72)			
Доминантная	G/G	54 (47,8%)	44 (23,5%)	1,00	1e-04	370,8	385,6
	G/T-T/T	59 (52,2%)	143 (76,5%)	2,83 (1,68–4,78)			
Рецессивная	G/G-G/T	98 (86,7%)	127 (67,9%)	1,00	2e-04	372,7	387,5
	T/T	15 (13,3%)	60 (32,1%)	3,11 (1,63–5,90)			
Сверхдоминантная	G/G-T/T	69 (61,1%)	104 (55,6%)	1,00	0,55	385,9	400,7
	G/T	44 (38,9%)	83 (44,4%)	1,16 (0,71–1,91)			
Лог-аддитивная	–	–	–	2,18 (1,54–3,09)	<0,0001	365,5	380,3
CFH rs800292 (n = 300, с поправкой на пол и возраст)							
Модель	Генотип	Контроль	нВМД	OR (95% CI)	P-value	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	59 (52,2%)	132 (70,6%)	1,00	0,0031	376,7	395,2
	A/G	46 (40,7%)	51 (27,3%)	0,50 (0,30–0,84)			
	A/A	8 (7,1%)	4 (2,1%)	0,20 (0,06–0,72)			
Доминантная	G/G	59 (52,2%)	132 (70,6%)	1,00	0,002	376,7	391,5
	A/G–A/A	54 (47,8%)	55 (29,4%)	0,45 (0,28–0,75)			
Рецессивная	G/G–A/G	105 (92,9%)	183 (97,9%)	1,00	0,029	381,4	396,3
	A/A	8 (7,1%)	4 (2,1%)	0,26 (0,07–0,91)			
Сверхдоминантная	G/G–A/A	67 (59,3%)	136 (72,7%)	1,00	0,025	381,2	396
	A/G	46 (40,7%)	51 (27,3%)	0,56 (0,33–0,93)			
Лог-аддитивная	–	–	–	0,48 (0,31–0,74)	7e-04	374,8	389,6
CFH rs6677604 (n = 300, с поправкой на пол и возраст)							
Модель	Генотип	Контроль	нВМД	OR (95% CI)	P-value	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	71 (62,8%)	149 (79,7%)	1,00	0,015	379,8	398,3
	G/A	32 (28,3%)	34 (18,2%)	0,58 (0,32–1,03)			
	A/A	10 (8,8%)	4 (2,1%)	0,23 (0,07–0,80)			

Модель	Генотип	Контроль	нВМД	OR (95% CI)	P-value	AIC	BIC
Доминантная	G/G	71 (62,8%)	149 (79,7%)	1,00	0,011	379,8	394,6
	G/A– A/A	42 (37,2%)	38 (20,3%)	0,50 (0,29–0,85)			
Рецессивная	G/G– G/A	103 (91,2%)	183 (97,9%)	1,00	0,026	381,3	396,1
	A/A	10 (8,8%)	4 (2,1%)	0,27 (0,08–0,91)			
Сверх- доминантная	G/G– A/A	81 (71,7%)	153 (81,8%)	1,00	0,12	383,8	398,6
	G/A	32 (28,3%)	34 (18,2%)	0,63 (0,36– 1,12)			
Лог- аддитивная	—	—	—	0,53 (0,34– 0,82)	0,0042	378	392,8

Примечания: CI – confidence interval, доверительный интервал; OR – odds ratio, отношение шансов; SNP – single nucleotide polymorphism, одиночный нуклеотидный полиморфизм; AIC – Akaike’s information criterion.

Таким образом, в нашем исследовании установлена связь полиморфизмов локусов *rs10490924 (ARMS2)*, *rs800292 (CFH)* и *rs6677604 (CFH)* с развитием ВМД, возможно, характерная для российской популяции.

3.1.2. Ассоциации полиморфизмов с ответом на антиангиогенную терапию

Целью следующего этапа исследования стало изучение ассоциации выбранных пяти полиморфных локусов, вовлеченных в регуляцию системы комплемента, с функциональными и анатомическими параметрами ответа на антиангиогенную терапию. Основная гипотеза нашего исследования заключалась в том, что ответ на анти-VEGF терапию может зависеть от генотипа полиморфных локусов в данных генах, учитывая важнейшую роль нарушения регуляции альтернативного пути комплемента в патогенезе неоваскулярной ВМД.

Характеристика функциональных и анатомических параметров исходно и на фоне анти-VEGF терапии представлена в табл. 8. По данным ОКТ, МНВ 1-го типа определялась в 79 (68,7%) глаз, МНВ 2-го типа – в 36 (31,8%) глаз. Среднее количество инъекций в первый год терапии составило $6,7 \pm 1,8$. Была продемонстрирована высокая эффективность антиангиогенной терапии: наблюдалось значимое повышение МКОЗ, уменьшение ЦТС.

Снижение высоты отслоек пигментного и нейроэпителия сетчатки достигалось у всех пациентов, с полным разрешением СРЖ в 107 (93%) глаз и полным прилеганием ПЭС в 43 (37,4%) глаз к окончанию первого года наблюдения.

Таблица 8 – Характеристика функциональных и анатомических параметров
исходно и при анти-VEGF терапии

Показатель	Исходно	После 3 ИВИ	После 5 ИВИ	Финально	p-value
МКОЗ, буквы	46±22	54±21	69±14	70±14	< 0,001 ^a
ЦТС, мкм	341±69	265 [234–306]	234 [200–284]	211 [190–262]	< 0,001 ^b
Наличие ОПЭ, n (%)	115 (100)	95 (82,6)	77 (66,9)	72 (62,6)	< 0,001 ^a
Высота ОПЭ, мкм	123 [89–167]	45 [23–78]	44 [23–63]	32 [21–61]	< 0,001 ^b
Наличие ОНЭ, n (%)	107 (93)	80 (69,6)	33 (28,7)	8 (7)	< 0,001 ^a
Высота ОНЭ, мкм	67 [34–102]	34 [23–56]	22 [12–29]	19±8	< 0,001 ^b
ИРК, n (%)	52 (45,2)	20 (17,7)	-	-	< 0,001 ^d

Примечание: результаты представлены в виде среднее ± sd или медианы [q1–q3].

Методы: ^a метод повторных измерений ANOVA, ^b тест Фридмана, ^c Q-тест Кохрана, ^d тест МакНемара.

Проведенный анализ показал зависимость исходной высоты ОПЭ от генотипа *rs2285714 CFI* ($p = 0,018$) (табл. 9 и 10).

Таблица 9 – Анализ динамики структурных ОКТ-маркеров
в зависимости от генотипа *rs2285714*

Показатели		rs2285714			p-value
		C/C	C/T	T/T	
Высота ОПЭ исходно, мкм		111 [74–127]	126 [106–182]	145 [100–167]	0,018 ^a $p_{C/T-C/C} = 0,025$
Высота ОПЭ после 3 ИВИ, мкм		30 [2–45]	42 [23–78]	45 [23–67]	0,093 ^a
Высота ОПЭ после 5 ИВИ, мкм		23 [0–35]	28 [0–56]	32 [0–45]	0,265 ^a
Высота ОПЭ через 1 г., мкм		16 [0–33]	21 [0–48]	11 [0–32]	0,549 ^a
Высота ОНЭ исходно, мкм		46 [23–75]	79 [41–118]	67 [47–90]	0,015 ^a $p_{C/T-C/C} = 0,014$
Высота ОНЭ после 3 ИВИ, мкм		11 [0–26]	32 [10–56]	34 [11–56]	0,007 ^a $p_{C/T-C/C} = 0,007$
ОНЭ после 5 ИВИ	Me [q1–q3]	0 [0–0]	0 [0–22]	0 [0–22]	0,023 ^a $p_{C/T-C/C} = 0,044$
	Отсутствие (%)	34 (85,0)	36 (64,3)	10 (58,8)	0,044 ^b
	Наличие (%)	6 (15,0)	20 (35,7)	7 (41,2)	
ОНЭ через 1 г.	Отсутствие (%)	39 (97,5)	52 (92,9)	14 (82,4)	0,125 ^b
	Наличие (%)	1 (2,5)	4 (7,1)	3 (17,6)	

Методы: ^a тест Крускала-Уоллиса и тест Данна, ^b хи-квадрат Пирсона.

Таблица 10 – Анализ динамики структурных ОКТ-маркеров
в зависимости от генотипа (C/C vs C/T+T/T) rs2285714.

Показатели		rs2285714		p-value
		C/C	C/T+T/T	
Высота ОПЭ исходно, мкм		111 [74–127]	134 [100–179]	0,005^a
Высота ОПЭ после 3 ИВИ, мкм		30 [2–45]	44 [23–78]	0,031^a
Высота ОПЭ после 5 ИВИ, мкм		23 [0–35]	32 [0–56]	0,144 ^a
Высота ОПЭ через 1 г., мкм		16 [0–33]	21 [0–46]	0,427 ^a
Высота ОНЭ исходно, мкм		46 [23–75]	78 [41–114]	0,004^a
Высота ОНЭ после 3 ИВИ, мкм		11 [0–26]	34 [11–56]	0,002^a
ОНЭ после 5 ИВИ	Me [q1–q3]	0 [0–0]	0 [0–22]	0,007^a
	Отсутствие (%)	34 (85,0)	46 (63,0)	0,014^b
	Наличие (%)	6 (15,0)	27 (37,0)	
ОНЭ через 1 г.	Отсутствие (%)	39 (97,5)	66 (90,4)	0,256 ^b
	Наличие (%)	1 (2,5)	7 (9,6)	
ЦТС исходно, мкм		339±77	343±66	0,770 ^c
ЦТС после 3 ИВИ, мкм		241 [220–294]	270 [247–312]	0,022^a
ЦТС после 5 ИВИ, мкм		228 [200–278]	245 [220–290]	0,053 ^a
ЦТС через 1 г., мкм		201 [190–259]	220 [200–263]	0,087 ^a
Анастомозы и петли через 1 г.	Отсутствие (%)	75 (84,3)	10 (62,5)	0,041^b
	Наличие (%)	14 (15,7)	6 (37,5)	
МНВ через 1 г.	Отсутствие (%)	86 (89,6)	12 (70,6)	0,033^b
	Наличие (%)	10 (10,4)	5 (29,4)	

Методы: ^a U-тест Манна-Уитни, ^b хи-квадрат Пирсона, ^c тест Стьюдента

Анализ структурных параметров показал достоверно более высокие значения ЦТС – как исходные, так и после 3 ИВИ – у пациентов с аллелем ТТ ($p = 0,022$). Обращают на себя внимание значимо более высокие показатели высоты ОПЭ у пациентов с генотипами СТ и ТТ по сравнению с аналогичными у носителей варианта СС (см. табл. 10). При сравнении общей группы СТ+ТТ против генотипа СС высота исходной ОПЭ и ОПЭ после 3 загрузочных инъекций была достоверно выше у носителей рискового аллеля Т по сравнению с генотипом СС ($p = 0,005$, $p = 0,031$, соответственно).

Высота ОНЭ исходно, после 3 и после 5 инъекций значимо зависела от генотипа rs2285714 CFI ($p = 0,015$, $p = 0,007$, $p = 0,023$, соответственно) и была выше у носителей генотипов СТ и ТТ. При сравнении общей группы СТ+ТТ против генотипа СС высота ОНЭ исходно, после 3 и после 5 инъекций была достоверно выше у носителей рискового аллеля Т ($p = 0,004$, $p = 0,002$, $p = 0,007$, соответственно). При анализе маркеров ОКТ-А при сравнении показателя «Анастомозы и петли через 1 г.» в зависимости от генотипа rs2285714 CFI были

установлены существенные различия: шансы наличия анастомозов через год терапии у лиц, гомозиготных по рисковому аллелю *T*, были выше в 3,2 раза, чем у других вариантов генотипов (95% ДИ: 1,006–10,273, $p = 0,041$). При оценке показателя активности МНВ к концу наблюдения в зависимости от генотипа *rs2285714 CFI* также были установлены значимые различия: шансы обнаружения активности субретинальной неоваскулярной мембраны в финале у носителей генотипа *T/T* были выше в 3,6 раз по сравнению с другими вариантами (95% ДИ: 1,046–12,281, $p = 0,033$). Таким образом, при оценке состояния кровотока с помощью ОКТ-А у носителей *TT* генотипа *rs2285714 CFI* достоверно чаще регистрировали признаки сохранения активности МНВ после 1 года наблюдения.

Анализ связи полиморфизма *rs2230199 (C3)* со структурными ОКТ-маркерами показал значимые ассоциации с высотой центральной толщины сетчатки, высотой ОНЭ и наличием интратетинальных кист (табл. 11).

Таблица 11 – Анализ ОКТ-маркеров в зависимости *rs2230199* генотипа

Показатели		<i>rs2230199</i>		p-value
		C/C+C/G	G/G	
ИРК исходно	Отсутствие (%)	14 (35,0%)	48 (65,8)	0,002 ^b
	Наличие (%)	26 (65,0)	25 (34,2)	
ИРК после 3 ИВИ	Отсутствие (%)	28 (70,0)	63 (88,7)	0,014 ^b
	Наличие (%)	12 (30,0)	8 (11,3)	
ЦТС исходно, мкм		336 [273–405]	283 [227–345]	0,007 ^a
ЦТС после 3 ИВИ, мкм		282±51	269±53	0,220 ^c
ЦТС после 5 ИВИ, мкм		234 [208–288]	234 [201–280]	0,683 ^a
ЦТС через 1 г., мкм		211 [200–270]	211 [190–256]	0,791 ^a

Методы: ^a U-тест Манна-Уитни, ^b хи-квадрат Пирсона, ^c тест Стьюдента.

Исходная ЦТС была достоверно выше у носителей рискового аллеля *C rs2230199* ($p = 0,007$), при этом обращают на себя внимание статистически значимо низкие параметры высоты ОНЭ у пациентов с протективным аллелем *A (AA+AG)* полиморфизма *rs800292 (CFH)* как исходно, так и после 3 инъекций препарата по сравнению с носителями рискового генотипа *GG* ($p = 0,04$). При анализе показателей «ИРК исходно», «ИРК после 3 ИВИ» в зависимости от генотипа *rs2230199 (C3)* были выявлены существенные различия ($p = 0,002$, $p = 0,014$, соответственно). Шансы наличия ИРК исходно у лиц с генотипом *GG* были ниже в 3,6 раз по сравнению с носителями рискового аллеля *C* (ОШ = 0,280; 95% ДИ: 0,125–0,630). Шансы сохранения ИРК после 3 загрузочных инъекций у лиц с генотипом *GG* были ниже в

3,4 раза по сравнению с носителями рискованного аллеля *C* (ОШ = 0,296; 95% ДИ: 0,109–0,805). Несмотря на низкую частоту протективного генотипа *AA rs800292 (CFH)*, стоит отметить, что у всех этих пациентов не обнаружены ИРК исходно и отсутствовала активность МНВ после 3 загрузочных доз, что служит подтверждением предпосылок положительного ответа при этом виде генотипа.

3.1.3. Регрессионный анализ взаимосвязи локусов с ОКТ-маркерами эффективности терапии

С целью определения наличия возможных взаимосвязей локусов с ОКТ-маркерами эффективности терапии с помощью линейной и логистической регрессий был проведен ассоциативный анализ.

Прогностическая модель изучения роли ОКТ-маркеров как предикторов эффективности терапии включала все варианты генотипов изучаемых локусов и исходную величину структурного или функционального параметра с поправками на пол и возраст. Регрессионные модели для МНВ, ОПЭ, ОНЭ, ИРК не выявили значимых ассоциаций с исследуемыми полиморфизмами.

ЦТС после 3 загрузочных инъекций статистически значимо ассоциирована с исходной ЦТС и генотипом *rs2285714*. В табл. 12 суммированы результаты регрессионной модели на конец периода наблюдения. Финальная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,744$, что соответствует «высокому» значению по шкале Чеддока. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$) и объясняет 55,3% наблюдаемой дисперсии величины ЦТС после 3 загрузочных инъекций. При сохранении неизменными других переменных на каждые 10 мкм исходной ЦТС ожидается снижение ЦТС приблизительно на 5 мкм после 3 ИВИ ($p < 0,001$). Согласно модели, при изменении *CFI* генотипа на *C/T* ожидается повышение ЦТС после 3 ИВИ на 20,9 мкм, а при изменении генотипа на *T/T* значение ЦТС после 3 ИВИ будет выше на 24 мкм. В доминантной модели, при условии сохранения неизменными всех остальных переменных, наличие аллеля *T* ассоциировано с повышением ЦТС после 3 инъекций на 21,5 мкм. Таким образом, минорный аллель *CFI* гена ассоциирован с меньшим снижением ЦТС.

Таблица 12 – Финальный этап пошагового линейного регрессионного анализа, демонстрирующего значимые предикторы ЦТС после 3 ИВИ

Показатели	В коэффициент	Стандартная ошибка	p-Value
CRT baseline	0,533	0,049	<0,001
rs2285714: C/T	20,867	7,516	0,007
rs2285714: T/T	24,001	10,652	0,026
rs2285714: C/T+T/T (vs. C/C)	21,570	7,131	0,003

Таким образом, нами обнаружена ассоциация *rs2285714* гена *CFI* с динамикой снижения ЦТС, одного из ОКТ-маркеров эффективности и ответа на терапию: пациенты с аллелем *T* статистически значимо хуже отвечали на антиангиогенную терапию.

Наличие и высота ОНЭ после 3 загрузочных инъекций ассоциирована с типом МНВ, исходной высотой ОНЭ и наличием аллеля *T* гена *rs2285714*. В табл. 13 суммированы результаты финального этапа регрессионной модели. Финальная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,717$, что соответствует «высокому» значению по шкале Чеддока. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$) и объясняет 51,4% наблюдаемой дисперсии наличия и высоты ОНЭ после 3 загрузочных инъекций. При условии неизменности остальных переменных при МНВ 2-го типа высота ОНЭ на 10,5 мкм больше, чем при МНВ 1-го типа, и каждым 10 мкм высоты исходной ОНЭ соответствует снижение показателя на 4 мкм после 3 ИВИ ($p < 0,001$). В доминантной модели аллель *T* ассоциирован с повышением высоты ОНЭ на 9,4 мкм после 3 ИВИ.

Таблица 13 – Финальный этап пошагового линейного регрессионного анализа, демонстрирующего значимые предикторы высоты ОНЭ после 3 ИВИ

Показатель	В коэффициент	Стандартная ошибка	p-Value
МНВ 2-го типа	10,480	4,635	0,026
Исходная высота ОНЭ	0,412	0,046	<0,001
rs2285714: C/T+T/T (vs. C/C)	9,440	4,658	0,045

Полученные нами результаты показали, что пациенты с минорным аллелем по полиморфизму гена *CFI* характеризуются более тяжелым поражением макулы при нВМД и хуже отвечают на антиангиогенную терапию. Аллель *T* гена *rs2285714* ассоциирован с тяжестью ВМД, определяемой по биомаркерам ОКТ (исходная высота ОНЭ). Важно отметить, что генотипы *CFI* влияют на ответ на терапию. С помощью регрессионного

анализа, скорректированного по исходным биомаркерам ОКТ, мы зарегистрировали отсроченный и неполный морфологический ответ (по высоте ЦТС и СРЖ) после 3 ежемесячных инъекций афлиберцепта и более высокую вероятность рецидива МНВ в конце периода наблюдения у носителей минорного аллеля *rs2285714*. Ген *CFI* кодирует регуляторный фермент – сериновую протеазу FI, функция которой заключается в ингибировании альтернативного пути комплемента. В присутствии кофакторного белка комплемента FH FI может расщеплять C3b, откладывающийся на поверхности клеток, до неактивного C3b, который не может участвовать в каскаде активации комплемента, и таким образом активность FI может непосредственно приводить к отсрочке и ингибированию активации комплемента [21].

Дерегуляция пути комплемента в настоящее время рассматривается как один из важных патогенетических факторов при ВМД [45, 98, 144]. Повышенная активация системы комплемента ответственна за хроническое воспаление с низким уровнем активности в тканях, или паравоспаление, характеризующее ВМД. Неадекватные воспалительные реакции, связанные с нарушением регуляции пути комплемента, могут влиять на патогенез нВМД и способствовать прогрессированию заболевания во время анти-VEGF терапии [129, 175].

В последнее десятилетие ассоциации генетических полиморфизмов с ответом на анти-VEGF терапию при нВМД изучались в большом количестве исследований. Эти фармакогенетические исследования были всесторонне рассмотрены в работах [52, 111, 114]. На сегодняшний день ассоциации с результатами терапии ранибизумабом или бевацизумабом были обнаружены для *CFH* (*rs1061170*, *rs1065489*, *rs800292*), *ARMS2* (*rs10490924*), *VEGF-A* (*rs699947*, *rs699946*, *rs833069*, *rs3025000*, *rs943080*, *rs8330611*), *KDR* (*rs4576072*, *rs20715559*), *IL8* (*rs4073*), *APOE* (*e4*), *FDZA* (*rs10898563*) и др. [52, 111, 114]. Однако в ряде исследований не удалось воспроизвести эти результаты, в том числе в многоцентровых рандомизированных исследованиях (CATT и IVAN), в которых сообщалось, что статистически значимой ассоциации между генетическими вариантами и ответом на анти-VEGF не обнаружено [74, 75].

Полиморфизмом, ассоциированным с ответом на анти-VEGF терапию, роль которого подтверждена в большинстве исследований, является *rs1061170* (*CFH*) [102, 110, 128]. Было установлено, что пациенты с нВМД, имеющие минорный аллель *rs1061170*, обладают более

высоким риском плохого ответа на анти-VEGF терапию и нуждаются в дополнительных инъекциях анти-VEGF [83]. Abedi et al. [14] обнаружили ассоциацию *rs10490924 (A69S)* в гене *ARMS2* с плохими результатами интравитреальной анти-VEGF терапии при нВМД. По результатам мета-анализа Hu Z. et al. признано, что *A69S* можно рассматривать как предиктор в отношении антиангиогенного эффекта, особенно в азиатских популяциях [84]. В метаанализе Wu M. et al. было показано, что анти-VEGF терапия более эффективна у пациентов, гомозиготных по минорному аллелю VEGF-A *rs833061* [172]. В GWAS-исследовании, включавшем 919 японских пациентов, была показана предполагаемая ассоциация четырех SNP, относящихся к пути, связанному с активацией *VEGF (KCNMA1, SOCS2 и OTX2)*, с отсутствием ответа на ранибизумаб [17]. Наши результаты согласуются с результатами исследования Wang et al. [168], которые обнаружили ассоциацию *rs2285714* с ответом на анти-VEGF терапию; вероятность наличия генотипа *TT* или *TC* среди пациентов с плохим ответом на терапию была в три раза выше, чем вероятность наличия тех же генотипов среди пациентов с хорошим ответом. Кроме того, в турецкой популяции Aygun et al. обнаружили, что у пациентов с «сухой» ВМД изменения ПЭС встречались чаще при генотипе *CT* полиморфизма *rs2285714*, а у носителей генотипа *TT rs2285714* наблюдалась более низкая средняя субфовеальная толщина хориоидеи [24].

Проведенный анализ литературы позволяет сделать следующие выводы. Во-первых, генетическая предрасположенность способствует резистентности к анти-VEGF терапии. Во-вторых, выявление SNPs, ассоциированных с ответом на анти-VEGF терапию, важно для раннего выявления пациентов с нВМД, у которых может быть более эффективно применение альтернативного лечения и показано переключение на другой препарат. Однако вопрос о генетической ассоциации с исходами анти-VEGF терапии при нВМД остается спорным. Это связано с противоречивыми результатами и высокой гетерогенностью дизайна исследований – различиями в протоколах лечения, наблюдении за пациентами, частоте интравитреальных инъекций, исходной тяжести поражения, критериях повторного лечения, графике визитов, а также с вариабельностью критериев оценки результатов терапии. Неоднородность результатов этих исследований свидетельствует о том, что для полного понимания влияния генотипа на анти-VEGF терапию необходимы дальнейшие исследования [26]. На наш взгляд, ключевую роль играют генетические особенности различных

популяций. При влиянии определенного нуклеотида на ответ на лечение фармакогенетическая ассоциация может различаться в зависимости этнической принадлежности, если распределение аллелей полиморфизма-кандидата в разных популяциях неодинаково [132].

Поэтому исследования, направленные на выявление или воспроизведение генов предрасположенности к развитию ВМД и ответа на лечение в различных популяциях, не теряют своей актуальности. С самого начала лечения отслойка ПЭС и состояние СРЖ были хуже у носителей аллеля *T rs2285714*. Можно предположить, что этот SNP каким-то образом влияет на более быстрое прогрессирование заболевания. В попытке найти функциональное значение полиморфных вариантов мы провели *in silico* анализ их регуляторного потенциала. *rs2285714* относится к генетическим вариантам, влияющим на сплайсинг (*sQTL*). *sQTL* определяются как генетические варианты, которые ассоциированы с изменением соотношения сплайсинга к транскриптам. По данным портала *GTEX*, *rs2285714* относится к *sQTL* и существенно влияет на соотношение экзонов и интронов в гене *CFI*, что подтверждается в 33 тканях. Генетические варианты, влияющие на сплайсинг, могут оказывать более сильное фенотипическое воздействие, чем варианты, влияющие на экспрессию генов. Примечательно, что *sQTL* могут вносить вклад в развитие сложных характеристик и заболеваний в такой же или даже большей степени, чем варианты, влияющие на экспрессию генов [67].

В настоящее время принято считать, что опосредованные комплементом молекулярные механизмы, приводящие к развитию ВМД, обусловлены сочетанием как локально синтезируемых белков комплемента, так и системных белков комплемента, действующих локально в тканях [21]. Неудивительно, что при прогрессировании ВМД отмечается повышение уровня активации комплемента, особенно у лиц с наследственной отягощенностью по генам комплемента [81]. Пациенты с генетическими вариациями риска развития ВМД могут иметь более высокий фоновый уровень воспаления, что может изменять прогрессирование заболевания и, вероятно, способствовать более быстрому рецидивированию неоваскуляризации, что приводит к снижению эффективности лечения [110]. Более того, в донорских глазах с наследственным риском по гену *CFH* значительно повышается локальное отложение *C3b* еще до манифестации заболевания [91].

Анти-VEGF терапия может ингибировать только VEGF-индуцированную неоваскуляризацию, при этом стойкая активация системы комплемента и воспалительный ответ могут снизить чувствительность к анти-VEGF препаратам [175]. Усиление воспаления может наблюдаться у пациентов с аллелями риска ВМД, связанными с комплементом, что способствует рецидиву неоваскуляризации, обусловленной повышением уровня VEGF, и, таким образом, снижает ответ на анти-VEGF терапию у этих пациентов [110]. Активность МНВ при нВМД вариабельна, что отражается в длительности интервалов без активности заболевания и наличии поздних рецидивов активности [59]. Можно предположить, что возможные причины изменения активности МНВ при нВМД связаны с иммунными процессами в хориоиде. Более того, в недавнем исследовании была продемонстрирована дисрегуляция системы комплемента после анти-VEGF терапии при нВМД [159]. Авторы пришли к выводу, что взаимодействие между анти-VEGF терапией и системой комплемента может сопровождаться повреждением тканей глаза после анти-VEGF терапии и влиять на ее клинические результаты. Возможен рецидив продукции VEGF независимо от того, является ли она патогенной или нет. Тем не менее длительная патологическая активация комплемента в результате анти-VEGF терапии может снизить эффективность анти-VEGF инъекций или вызвать повреждение тканей из-за локального истощения VEGF [159]. В таких случаях при определении схемы лечения пациентов с аллелями риска в комплемент-ассоциированных генах, особенно регуляторных белках (FI и FH), следует учитывать избыточную активацию комплемента, чтобы минимизировать негативные последствия анти-VEGF терапии. Таким образом, персонализированная терапия способна улучшить результаты лечения. Индивидуализированная терапия еще более необходима в развивающихся странах в связи с высокой стоимостью анти-VEGF терапии [118].

3.2. Анализ клинической эффективности долгосрочной анти-VEGF терапии (3 года)

Для изучения эффективности анти-VEGF терапии на протяжении трех лет выделена подгруппа пациентов – 122 чел., 122 глаза. Целью данного этапа работы являлся анализ клинической эффективности долгосрочной терапии нВМД с применением анти-VEGF препарата афлиберцепта и определение клинически значимых взаимосвязей между функциональными и структурными параметрами – характеристиками активности заболевания.

Исходные демографические характеристики пациентов представлены в главе «Материал и методы исследования» в табл. 2. Среднее количество визитов в первый год составило $13,3 \pm 1,2$, во второй год – $8,0 \pm 0,9$ и в третий – $7,2 \pm 0,7$. Динамика среднего числа инъекций согласовывалась с динамикой количества визитов: в течение первого года среднее количество инъекций составило $7,39 \pm 1,28$ со снижением до $4,63 \pm 0,97$ и $4,06 \pm 0,81$ в течение второго и третьего года, соответственно.

Средняя исходная МКОЗ (\pm SD) в общей группе пациентов составила $0,24 \pm 0,21$. При стратификации в зависимости от исходной МКОЗ подгруппы с остротой зрения $> 0,01-0,1$ и $0,2-0,4$ были сопоставимыми по численности – соответственно, 42,62% и 43,44%, подгруппа с МКОЗ $0,5-1,0$ была наименьшей (13,11%) (табл. 14).

Таблица 14 – Изменение МКОЗ на протяжении наблюдения

Показатели	Исходно	После 3 загрузочных инъекций	1 год лечения	2 года лечения	3 года лечения
МКОЗ, среднее значение \pm SD	$0,24 \pm 0,21$	$0,33 \pm 0,26$	$0,36 \pm 0,27$	$0,36 \pm 0,27$	$0,35 \pm 0,27$
МКОЗ $> 0,01-0,1$, n (%)	52 (42,62%)	37 (30,32%)	37 (30,32%)	36 (29,5%)	40 (32,78%)
МКОЗ $0,2-0,4$, n (%)	53 (43,44%)	36 (29,5%)	39 (31,96%)	38 (31,14%)	39 (31,96%)
МКОЗ $0,5-1,0$, n (%)	16 (13,11%)	49 (40,16%)	46 (37,7%)	48 (39,34%)	43 (35,24%)

После 3 загрузочных инъекций наблюдалось повышение МКОЗ до среднего значения $0,33 \pm 0,26$ (на $0,09$; 37,5%). К концу первого года терапии после повышения на $0,03$

показатель оставался стабильным, сохранив значение на протяжении второго года на уровне $0,36 \pm 0,27$ и составив к окончанию наблюдения $0,35 \pm 0,27$.

В 104 глазах (85,4%) среднее значение МКОЗ было выше исходных значений, в течение трех лет отмечено снижение на 0,02 от исходного уровня только в подгруппе, включавшей 18 глаз (14,75%), особенностью которой было наличие выраженных изменений по данным структурной ОКТ. После первого года лечения в группе с наименьшей остротой зрения 0,01–0,1 повышение МКОЗ составило 12,3%, в группе 0,2–0,4 – 11,48%, а максимальный результат наблюдался в группе 0,5–1,0, где МКОЗ повысилась на 24,59%.

К окончанию наблюдения доля глаз с МКОЗ 0,5–1,0 увеличилась в 2,7 раза, и к концу третьего года пациенты были равномерно распределены в трех подгруппах в соотношении ~ 1:1:1.

Следует отметить, что среди пациентов с наиболее низкой МКОЗ ($> 0,01-0,1$), большинство (37 чел., 71,15%) характеризовались высокой приверженностью к назначенным визитам/инъекциям, и на фоне терапии у них наблюдалось сохранение и/или улучшение ОЗ по сравнению с исходным значением, в то время как у 8 из 15 пациентов (53,3%) с более низкой приверженностью (отклонение от графика от 2 до 4 недель) отмечено снижение МКОЗ к концу первого года.

Динамика ЦТС характеризовалась снижением от исходного значения $314,89 \pm 88,07$ мкм до $234,44 \pm 42,8$ мкм (на 25,5%) к окончанию наблюдения (табл. 15). Максимальный эффект –82,44 мкм (на 26,2%,) наблюдался после 3 «загрузочных» инъекций. В последующем ЦТС оставалась относительно стабильной с колебаниями не более чем, в среднем, на 11 мкм (между точками измерения), что потенциально влияет на достижение функциональных результатов [3].

Таблица 15 – Изменение ЦТС на протяжении наблюдения (мкм, среднее (медиана) \pm SD)

Исходно	После 3 ИВИ	Окончание 1-го года	Начало 2-го года	Окончание 2-го года	Начало 3-го года	Окончание 3-го года
314,89 (301,0) \pm 88,07	242,45 (239,23) \pm 53,03	232,43 (230,0) \pm 43,75	243,57 (244,5) \pm 46,01	233,96 (230,0) \pm 42,29	233,96 (230,0) \pm 42,29	234,44 (230,0) \pm 42,8

В 54 глазах (44,3%) исходно диагностирована отслойка пигментного эпителия сетчатки, которая по морфологическим типам распределялись следующим образом:

- фиброваскулярная – 60 глаз (49,18%);
- серозная – 29 глаз (23,77%);
- геморрагическая – 6 глаз (4,91%);
- фиброцеллюлярная – 27 глаз (22,13%).

Уменьшение высоты ОПЭ наблюдалось уже после 3 загрузочных инъекций и составило в среднем 57,18 мкм (27,53%) с полной редукцией жидкости под пигментным эпителием в группе серозной ОПЭ и частичной в остальных группах с наименьшей динамикой в группе фиброваскулярной ОПЭ (7,9 мкм, 18,9%) (табл. 16). Наиболее выраженные изменения отмечены к концу первого года. Так, при анализе динамики высоты ОПЭ в фовеа изменение составило 29,58% от средних исходных значений $207,92 \pm 166,23$ мкм до $146,41 \pm 110,49$ мкм, на высоте отека – 26,02%: от $248,63 \pm 167,45$ до $183,93 \pm 135,17$ мкм. При последующем наблюдении отмечалась стабилизация достигнутого результата с колебаниями в среднем не более 4,25 мкм (в фовеа) и 9,25 мкм (на высоте отека). Необходимо отметить, несмотря на наличие исходно более высоких функциональных показателей, потребность в большем количестве инъекций и необходимость большего количества фиксированных ежемесячных инъекций в первый год терапии. Наряду с ЦТС и ОПЭ оценивались и другие анатомические параметры, являющиеся маркерами активности экссудации, – ИРЖ, СРЖ. Исходно ИРЖ определялась в 54 глазах (44,26%) с уменьшением частоты до 21 (17,21%) к концу первого года и 5 (4,09%) к окончанию наблюдения, т.е. на протяжении лечения наблюдалось уменьшение доли глаз с ИРЖ в 10 раз. При этом следует отметить, что остаточная ИРЖ к концу периода наблюдения не являлась показателем активности МНВ, а имела дегенеративный характер. Исходно наличие СРЖ в фовеа было диагностировано у 73 (59,8%) пациентов (высота ОНЭ $122,97 \pm 106,9$ мкм). После третьей загрузочной инъекции у 39 (58%) пациентов была достигнута резорбция СРЖ, которая полностью разрешилась в 100% глаз.

Таблица 16 – Изменение морфологических параметров на протяжении наблюдения

Показатели	Исходно		Окончание 1-го года		Начало 2-го года		Окончание 2-го года		Начало 3-го года		Окончание 3-го года	
	n		N		n		n		n		N	
ОНЭС в фовеа, мкм, среднее (медиана) ± SD	73	122,97 (99,0) ± 106,9	34	99,29 (55,5) ± 142,24	39	62,62 (47,0) ± 48,76	0	n/a	0	n/a	0	n/a
ОНЭС на высоте отека, мкм, среднее (медиана) ± SD	78	175,36 (132,5) ± 199,74	20	83,35 (66,5) ± 58,77	46	74,87 (58,0) ± 51,69	0	n/a	0	n/a	0	n/a
ОПЭС в фовеа, мкм, среднее (медиана) ± SD	114	207,92 (165,5) ± 66,23	110	146,41 (107,0) ± 11,49	106	150,21 (106,5) ± 21,74	100	136,6 (92,5) ± 20,65	95	135,79 (93,0) ± 16,0	96	134,26 (91,0) ± 14,24
ОПЭС на высоте отека, мкм, среднее (медиана) ± SD	54	248,63 (213,0) ± 67,45	56	183,93 (138,5) ± 35,17	109	170,71 (127,0) ± 123,49	109	153,17 (109,0) ± 19,41	98	155,99 (109,5) ± 21,45	98	152,03 (106,0) ± 17,49
ИРЖ, наличие, %	54	44,26	21	17,21	46	37,7	2	1,64	22	18,03	5	4,09
Сохраненная EZ, %	34	27,86	34	27,86	30	24,59		n/d	29	23,77	29	23,77
Макулярная атрофия частичная, %	60	49,18	60	49,18	61	50,0		n/d	61	50,0	59	48,36
Макулярная атрофия полная, %	28	24,59	28	24,59	31	25,4		n/d	32	27,04	34	27,86

Примечания: n/a – неприменимо, n/d – нет данных; с учетом нефиксированного графика визитов, связанного с условно гибким режимом T&E, визит мог совпадать с окончанием одного / началом следующего года.

Полученные нами результаты свидетельствуют о возможности сохранения достигнутого в течение первого года улучшения зрения на протяжении второго и третьего года терапии при уменьшении числа визитов и инъекций с наиболее выраженным численным снижением от первого ко второму году, когда по сравнению с первым годом число визитов было меньше в среднем на 5, инъекций – в среднем на 3. Тенденция к уменьшению количества инъекций на протяжении первых лет наблюдения была описана ранее и согласуется, например, с результатами, полученными Kung F.F. et al. [104]. Исследователи использовали модифицированный протокол T&E, и среднее количество инъекций в первый, второй и третий годы составило, соответственно, $6,3 \pm 2,9$, $5,3 \pm 3,6$ и $5,6 \pm 3,5$.

Аналогичной длительностью (3 года) характеризовалось опубликованное наблюдение 1430 пациентов с нВМД, включенных в государственную терапевтическую программу в Польше, где пациенты получали терапию в соответствии со схемами, рекомендованным официальными инструкциями по применению препаратов. При выделении подгруппы «наивных» пациентов (804 глаз, 73% получали афлиберцепт) можно проследить сходную закономерность динамики МКОЗ с максимумом улучшения на 2,49 буквы в конце первого года терапии и менее значимыми результатами (+1,13 буквы и +0,15 буквы по сравнению с предыдущим годом), которые соответствуют стабилизации ОЗ. Аналогично динамика ЦТС была сходной: она изменялась от 343,50 мкм (280,75 и 420,75 исходно) до 261,00 мкм (219,00 и 323,00), 268,50 мкм (222,00 и 327,00) и 271,00 мкм (220,00 и 333,00) к первому, второму и третьему году, соответственно. Медиана количества инъекций была также сопоставимой с нашими результатами (7, 4 и 4 – 1-й, 2-й и 3-й годы) [63].

Макулярная атрофия исходно зарегистрирована в 88 (72,1%) глаз, из них в 60 (49,18%) определялась частичная МА, в 28 (24,59%) – полная, что может служить объяснением недостаточно высоких функциональных результатов, несмотря на адекватный контроль за активностью заболевания в процессе лечения. На протяжении всего периода наблюдения доля глаз с частичной МА оставалась стабильной (от 48,36% до 50,0%), тогда как доля глаз с полной МА увеличилась на 3,27%.

3.2.1. Взаимосвязи между функциональными и структурными параметрами на протяжении трехлетнего наблюдения

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между функциональными и морфологическими параметрами в разные временные сроки наблюдения представлены в табл. 17, где выделены показатели коэффициента Спирмена, характеризующие статистически значимые взаимосвязи. Таких взаимосвязей всего было выявлено 40, из них высокие и очень высокие корреляции (с коэффициентом корреляции 0,7 и выше) характеризовали 17 пар, т.е. почти половину взаимосвязей между функциональными и анатомическими показателями в разных временных точках наблюдения. При этом внутри каждой группы показателей (МКОЗ и ЦТС) наблюдались прямые корреляции, а зависимость между МКОЗ и ЦТС представлена обратными корреляциями. Наиболее потенциально клинически значимыми и имеющими значение в реальной клинической практике определены следующие взаимосвязи:

1. Между переменными, описывающими МКОЗ в разные точки наблюдения:

- исходная МКОЗ и МКОЗ после 3 инъекций ($r = 0,86$);
- исходная МКОЗ и МКОЗ к концу 1-го года ($r = 0,82$);
- исходная МКОЗ и МКОЗ в начале 2-го года ($r = 0,79$);
- исходная МКОЗ и МКОЗ в начале 3-го года ($r = 0,78$);
- МКОЗ после 3 инъекций и МКОЗ к концу 1-го года ($r = 0,94$);
- МКОЗ после 3 инъекций и МКОЗ в начале 2-го ($r = 0,92$) и 3-го года ($r = 0,92$);
- МКОЗ в конце 1-го года и МКОЗ в начале 2-го ($r = 0,97$) и 3-го года ($r = 0,97$);
- МКОЗ в начале 2-го и МКОЗ в начале 3-го года ($r = 0,99$).

2. Между переменными, описывающими ЦТС в разные точки наблюдения:

- ЦТС после 3 инъекций и ЦТС в конце 1-го года ($r = 0,87$);
- ЦТС после 3 инъекций и ЦТС в начале 2-го года ($r = 0,82$);
- ЦТС после 3 инъекций и ЦТС в конце 2-го года ($r = 0,84$);
- ЦТС в начале 2-го года и финальная ЦТС (в конце 3-го года) ($r = 0,83$).

3. Между переменными, описывающими МКОЗ и ЦТС:

- исходная МКОЗ и исходная ЦТС ($r = -0,88$);

- МКОЗ после 3 инъекций и исходная ЦТС ($r = -0,71$);
- МКОЗ после 3 инъекций и ЦТС в конце 2-го года ($r = -0,80$),

Таким образом, исходная МКОЗ является значимым предиктором функционального ответа после загрузочных инъекций, значение которого максимально выражено коррелирует с результатами МКОЗ в конце 1-го года, а также на протяжении всего последующего периода наблюдения, что формирует значимость изучения как исходных значений, так и динамики МКОЗ после 3 загрузочных инъекций как значимых прогностических показателей. Эта гипотеза усиливается наличием высоких обратных корреляций между МКОЗ после 3 инъекций и исходной ЦТС, а также ЦТС к концу 2-го года наблюдения. Потенциальное значение временной точки после загрузочной фазы подтверждают и результаты взаимосвязей анатомических параметров – так, не было выявлено высоких корреляций параметра «Исходная ЦТС» (максимальное значение 0,57), а параметр «ЦТС после трех инъекций» коррелировал с рядом показателей ЦТС на протяжении первых двух лет наблюдения.

Кроме того, при анализе взаимосвязей изученного спектра параметров наиболее значимые корреляции (с $r \geq 0,7$, $p < 0,05$), потенциально клинически взаимосвязанные с МКОЗ, регистрировались с наличием ИРЖ, состоянием EZ в фовеа и площадью МА.

В табл. 18 приведены наиболее сильные статистически значимые взаимосвязи функциональных и морфологических параметров. Важно отметить, что коэффициент корреляции $r \geq 0,9$ с $p < 0,05$, что соответствует «очень высокой» силе взаимосвязи, описывает только две корреляции – между состоянием EZ в фовеа в конце 2-го года и окончанием 3-го / началом 4-го года ($r = 0,98$) и финальной МКОЗ и состоянием EZ в фовеа в конце наблюдения ($r = 0,90$). Таким образом, полученные результаты подчеркивают потенциальное значение состояния EZ.

Наиболее потенциально клинически значимые корреляции регистрировались между следующими параметрами: МКОЗ и ИРЖ; МКОЗ/ ЦТС и состояние EZ в фовеа; МКОЗ и площадь МА; МКОЗ и количество инъекций; ОПЭ (на высоте) и количество инъекций; площадь МА и ОПЭ (на высоте).

Таблица 17 – Корреляционные взаимосвязи (коэффициент корреляции) между функциональными и морфологическими параметрами в разные временные сроки наблюдения

Показатели	Исходная МКОЗ	МКОЗ после 3 ин.	МКОЗ, 1-й год	Исходная ЦТС	ЦТС после 3 ин.	ЦТС, 1-й год	МКОЗ, начало 2-го г.	ЦТС, начало 2-го г.	ЦТС, 2-й год	МКОЗ, начало 3-го г.	ЦТС, 3-й год
Исходная МКОЗ	1,00	0,86	0,82	-0,88	-0,64	-0,68	0,79	-0,24	-0,16	0,78	-0,58
МКОЗ после 3 ин.	0,86	1,00	0,94	-0,71	-0,90	-0,72	0,92	-0,65	-0,80	0,92	-0,21
МКОЗ, 1-й год	0,82	0,94	1,00	-0,24	-0,67	-0,66	0,97	-0,23	-0,23	0,97	-0,18
Исходная ЦТС	-0,88	-0,71	-0,24	1,00	0,51	0,46	-0,57	0,57	0,51	-0,25	0,51
ЦТС после 3 ин.	-0,64	-0,90	-0,67	0,51	1,00	0,87	-0,74	0,82	0,84	-0,04	0,68
ЦТС, 1-й год	-0,68	-0,92	-0,66	0,46	0,87	1,00	-0,83	0,82	0,69	-0,04	0,68
МКОЗ, начало 2-го г.	0,79	0,92	0,97	-0,25	-0,04	-0,03	1,00	-0,23	-0,18	0,99	-0,19
ЦТС, начало 2-го г.	-0,24	-0,65	-0,23	0,57	0,74	0,83	-0,23	1,00	0,84	-0,24	0,83
ЦТС, 2-й год	-0,16	-0,80	-0,23	0,51	0,84	0,69	-0,18	0,84	1,00	-0,19	1,00
МКОЗ, начало 3-го г.	0,78	0,92	0,97	-0,25	-0,04	-0,04	0,99	-0,24	-0,19	1,00	-0,20
ЦТС, 3-й год	-0,58	-0,21	-0,18	0,51	0,68	0,68	-0,19	0,83	1,00	-0,20	1,00

Примечания: 1-й год = окончание 1-го года, 2-й год = окончание 2-го года, 3-й год = окончание 3-го года; после 3 ин. = после 3 загрузочных инъекций, начало 2-го года = первый визит 2-го года, начало 3-го года = первый визит 3-го года; жирным шрифтом + серым цветом ячеек выделены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи

Таблица 18 – Корреляционные взаимосвязи между показателями
в разные временные сроки наблюдения

Показатели	N	Spearman	p
Исходная МКОЗ и п инъекций, 2-й г.	122	0,74	0,0001
Исходная МКОЗ и ИРК исходно	122	-0,87	<0,0001
Исходная МКОЗ и ИРК, 1-й г.	122	-0,73	0,0126
Исходная МКОЗ и ИРК, начало 3-го г.	122	-0,87	<0,0001
МКОЗ, 2-й г. и Состояние EZ в фовеа, 1-й г.	122	-0,81	<0,0001
МКОЗ, 2-й г. и Состояние EZ в фовеа, начало 3-го г.	122	-0,71	0,0005
МКОЗ, 2-й г. и площадь МА полной, 2-й г.	37	-0,65	0,0054
МКОЗ, 2-й г. и ИРК, 1-й г.	122	-0,66	0,0038
МКОЗ, 2-й г. и ИРК, начало 2-го г.	122	-0,66	0,0042
МКОЗ, 3 г. и Состояние EZ в фовеа, 2-й г.	122	-0,82	0,0003
МКОЗ, 3 г. и Состояние EZ в фовеа, 3-й г.	122	-0,90	<0,0001
МКОЗ, 3 г. и Состояние EZ в фовеа, начало 4-го г.	122	-0,70	0,0008
N инъекций, 2-й г. и МКОЗ после 3-х ин.	122	0,68	<0,0001
N инъекций, 2-й г. и МКОЗ, начало 3-го г.	122	0,73	<0,0001
N инъекций, 3-й г. и ОПЭС (на высоте), 1-й г.	56	-0,88	0,0379
Состояние EZ, 1-й г. и Состояние EZ в фовеа, 2-й г.	122	0,84	<0,0001
Состояние EZ, 1-й г. и Состояние EZ в фовеа, 3-й г.	122	0,73	<0,0001
Состояние EZ, 1-й г. и Исходная МКОЗ	122	-0,82	<0,0001
Состояние EZ, 1-й г. и Исходная ЦТС	122	0,66	<0,0001
Состояние EZ в фовеа, 2-й г. и Состояние EZ в фовеа, начало 4-го г.	122	0,98	<0,0001
Состояние EZ в фовеа, 2-й г. и МКОЗ исходно	122	-0,83	0,0123
Состояние EZ в фовеа, 2-й г. и МКОЗ, начало 3 г.	122	-0,73	0,0002
Состояние EZ в фовеа, 2-й г. и МКОЗ, 3-й г.	122	-0,72	0,0003
Площадь МА полной, исходно и МКОЗ, 1-й г.	28	-0,88	0,04
Площадь МА полной, исходно и ОПЭ (на высоте) исходно	10	0,67	0,03
Площадь МА полной, исходно и МКОЗ, начало 2-го г.	28	-0,67	0,02
Площадь МА полной, исходно и МКОЗ, 2-й г.	28	-0,87	0,02
Площадь МА полной, исходно и ЦТС, начало 2-го г.	28	0,84	0,05
Площадь МА полной, 1-й г. и МКОЗ, 1-й г.	33	-0,81	0,05
Площадь МА полной, мм ² , 2-й г. и ОПЭ (на высоте) исходно	14	0,69	0,0066

Примечания: 1-й год = окончание 1-го года, 2-й год = окончание 2-го года, 3-й год = окончание 3-го года, начало 2-го года = первый визит 2-го года, начало 3-го года = первый визит 3-го года; выделены серой заливкой корреляции со значением $\geq 0,7$, синей заливкой – со значением коэффициента, который может быть округлен до 0,7.

Из 30 выявленных статистически значимых корреляций с $r \geq 0,7$ переменная, описывающая МКОЗ в разные временные точки была частью 22 взаимосвязей (73,3%),

состояние EZ в фовеа – 13 (43,3%), площадь полной МА – 8 (26,7%), ИРК – 5 (16,7%), количество инъекций – 4 (13,3%), ОПЭ (на высоте) – 3 (10%). Таким образом, среди изученных параметров наибольшим клиническим значением для характеристики пациента и, возможно, прогноза функциональных и морфологических результатов терапии, обладали два параметра – МКОЗ и состояние EZ.

С точки зрения временных отрезков среди тех же наиболее клинически значимых корреляций с разной частотой регистрировались следующие:

- исходные параметры были частью 15 корреляций;
- параметры, зарегистрированные после 3 загрузочных инъекций, – 1 корреляции;
- в конце 1-го года – 10 корреляций;
- в начале 2-го года – 2 корреляций;
- в конце 2-го года – 18 корреляций;
- в начале 3-го года – 4 корреляций;
- в конце 3-го года – 7 корреляций;
- в начале 4-го года – 2 корреляций.

Выделение таких точек наблюдения, как, например, «конец 1-го / начало 2-го года» (аналогично «конец 2-го года / начало 3-го года»), было обусловлено тем, что визит в соответствии с режимом T&E мог «выпадать» как на конец года, так и на начало следующего, но если объединить показатели в конце 1-го и начале 2-го года, то их условно можно использовать для оценки эффекта предыдущего года лечения. То есть максимальное число корреляций (22; 73,3%) было выявлено для комбинированной точки «конец 2-го года / начало 3-го года» и характеризовало, фактически, результаты двух лет терапии, что, таким образом, может рассматриваться как наиболее клинически значимая временная точка.

Корреляции между исходными параметрами могут рассматриваться как характеризующие профиль пациента. К ним относятся корреляции исходной МКОЗ и исходного наличия ИРК ($r = -0,87$, $p < 0,0001$). Среди корреляций исходных параметров, приближающихся к критериям отбора ($r \geq 0,7$), выявлена прямая взаимосвязь между исходной площадью полной МА и исходной ОПЭ (на высоте) ($r = 0,67$, $p = 0,03$). Еще одна корреляция меньшей силы включала два параметра, уже упомянутые в корреляциях

выше, – между исходной МКОЗ и исходной ОПЭ (на высоте) ($r = -0,37$, $p = 0,0055$). Таким образом, при характеристике исходного (до начала лечения) состояния пациента возможно учитывать взаимосвязи между тремя параметрами – МКОЗ, ОПЭ и полной МА.

Важное практическое значение имеет изучение взаимосвязей, включающих количество инъекций, что потенциально может иметь прогностическую ценность. Так, количество инъекций в течение 2-го года терапии было значимо (и статистически, и клинически) ассоциировано как с исходной МКОЗ ($r = 0,74$, $p = 0,0001$), так и с МКОЗ после загрузочной фазы ($r = 0,68$, $p < 0,0001$), а количество инъекций на 3-м году – с ОПЭ (на высоте) в конце первого года ($r = -0,88$, $p = 0,0379$). Среди других статистически значимых взаимосвязей наблюдались корреляции количества инъекций с площадью полной макулярной атрофии ($r = -0,32$), а также значения числа инъекций в течение 1-го и 2-го года были положительно взаимосвязаны друг с другом ($r = 0,3$).

В ретроспективном исследовании 40 глаз 30 пациентов Sacconi R. et al. [16] с трехлетними исходами по ОЗ в мультивариантной модели были ассоциированы исходная МКОЗ, ЦТС, а также наличие СРЖ. В нашем исследовании были выявлены множественные обратные статистически значимые корреляции МКОЗ и ЦТС в разные временные точки наблюдения. При этом наличие корреляций между толщиной сетчатки в центральной зоне и функциональными результатами анти-VEGF терапии является противоречивым. Например, в одном исследовании с участием 1105 пациентов возраст, бóльшая площадь МНВ и более высокая толщина сетчатки в фовеа отрицательно коррелировали с исходами по ОЗ во всех группах терапии [17], в то время как по данным других авторов ЦТС не коррелировала с функциональными результатами, но являлась ранним чувствительным предиктором снижения ОЗ [18]. В нашем исследовании косвенно подтверждаются обе точки зрения: корреляция МКОЗ и ЦТС на старте терапии характеризовалась высокой силой статистически значимой взаимосвязью, с другой стороны, исходная ЦТС отрицательно коррелировала с МКОЗ после загрузочной фазы.

МКОЗ после загрузочных инъекций может быть потенциально значимым прогностическим параметром, что согласуется с ранними результатами, описанными, в

частности, при применении ранибизумаба [19], когда подчеркивалось значение улучшения ОЗ на старте терапии как прогностического фактора долгосрочных исходов.

Рядом исследований показано, что целостность эллипсоидной зоны и протяженность зоны МА являются ОКТ-параметрами, выраженно коррелирующим с функциональными результатами. По данным Zhang X. et al. нарушение целостности EZ регистрировалось у 55–65% глаз с ВМД, и ОЗ на финальном визите была тесно взаимосвязана с целостностью EZ. Целостность EZ является важным прогностическим маркером повышения функциональных показателей [179]. В нашем исследовании нарушение целостности EZ разной степени было выявлено в 72,14% случаев, и клиническое значение данного параметра подтверждено «очень высокой» силой взаимосвязи с финальной ОЗ.

3.2.2. Прогностические критерии долгосрочной эффективности анти-VEGF терапии неоваскулярной ВМД

при использовании оптической когерентной томографии-ангиографии

Определение прогностических факторов при анти-VEGF терапии неоваскулярной ВМД может быть непростой задачей в связи со сложностью патофизиологических механизмов и многообразием клинических фенотипов. Выявление признаков активности МНВ является принципиальным при принятии решения о начале/возобновлении лечения пациента с нВМД [2]. Несмотря на то что стандартом общего клинического подхода к оценке активности заболевания и выбора режима инъекций считается определение потенциальных предикторов ответа (субретинальной и интратретинальной жидкости), оценка ОКТ-А-характеристик, анализ параметров МНВ являются ключевыми и определяющими наличие структурных изменений.

В нашем исследовании мы провели анализ динамики ряда ОКТ-А-характеристик в их взаимосвязи с ключевыми морфофункциональными показателями (рис. 15).

Динамика ОКТ-А-показателей представлена в табл. 19.

На фоне антиангиогенной терапии отмечено постепенное уменьшение площади макулярной неоваскуляризации во всех точках наблюдения. Исходно она составила $3,18 \pm 1,69$ мм² со снижением значения на 11,3% (до $2,82 \pm 1,60$ мм²) к окончанию 3-го

года наблюдения. Аналогично зарегистрировано уменьшение площади сосудистой сети от $1,9 \pm 1,35 \text{ мм}^2$ до $1,65 \pm 1,28 \text{ мм}^2$ (на 13,2%). Изменение плотности сосудов было незначимым: с $99,2 \pm 0,7 \%$ до $97,8 \pm 2,23\%$ (на 1,4%). При оценке динамики наибольшего сосудистого калибра сосудов максимальный ответ – 7,95% (изменение от $28,81 \pm 13,28 \text{ мкм}$ до $26,52 \pm 12,48 \text{ мкм}$) – наблюдался после 3 загрузочных инъекций с постепенным снижением на 4,68% ($1,24 \text{ мкм}$) к концу 1-го (до $25,28 \pm 12,13 \text{ мкм}$) и на 3,68% ($0,93 \text{ мкм}$) к концу 3-го года наблюдения (до $24,35 \pm 11,92 \text{ мкм}$). В целом, к окончанию наблюдения GVC уменьшился на 15,5%. Аналогично прослежена динамика уменьшения GLD на 13,5% (207 мкм). Максимальное изменение последнего также регистрировалось через три месяца после начала терапии и составило 5,86% ($90,1 \text{ мкм}$ – от $1538,18 \pm 544,20$ до $1448,08 \pm 546,97 \text{ мкм}$).

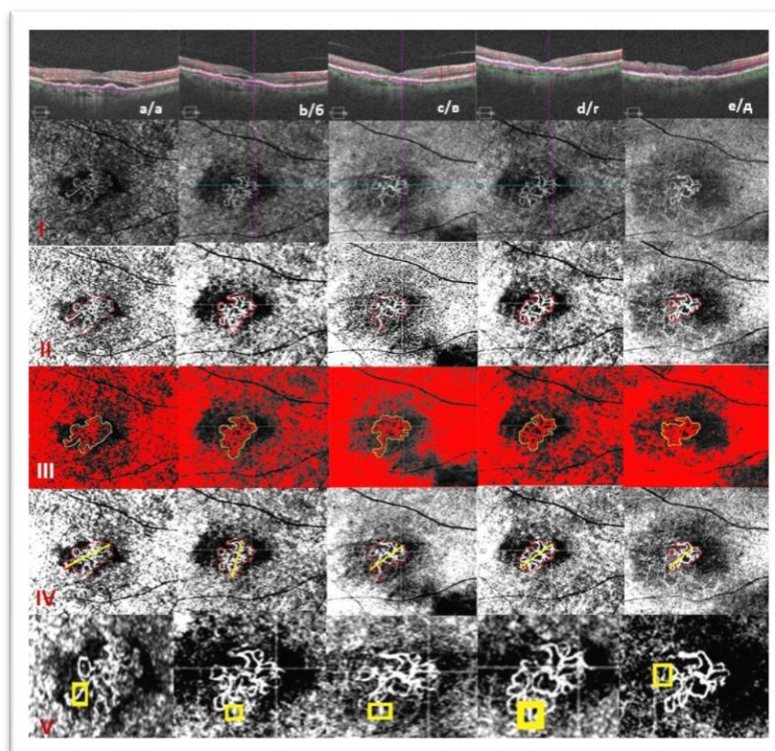


Рис. 15. Пример динамики биомаркеров структурной ОКТ-, ОКТ-А:

а – исходно, б – 12 недель, в – 48 недель, г – 96 недель, д – 144 недели;

I – ОКТ-А (МНВ 1-го типа), II – определение площади МНВ (границы выделены красным), III – бинарное изображение неоваскулярной сосудистой сети, IV – определение линейного размера МНВ (GLD) (линия желтого цвета), V – определение наибольшего сосудистого калибра (GVC)

Таблица 19 – Изменение ОКТА-параметров на протяжении наблюдения

Временные точки		Площадь МНВ, мм ²	Площадь сосудистой сети, мм ²	Плотность сосудов, %	GVC, μm	GLD, μm
Исходно	M ± SD	3,18 ± 1,69	1,90 ± 1,35	99,20 ± 0,70	28,81 ± 13,28	1538,18 ± 544,20
	Me	3,03	1,72	99,3	26,25	1494,2
	25%	1,84	1	98,91	18,4	1177,4
	75%	4,32	2,76	99,7	38,4	1784,4
После 3 инъекций	M ± SD	3,01 ± 1,64	1,79 ± 1,32	98,3 ± 2,68	26,52 ± 12,48	1448,08 ± 546,97
	Me	2,93	1,65	99,1	25,2	1404,65
	25%	1,66	0,9	98,5	17,5	1002,2
	75%	4,12	2,49	99,3	36,2	1648,8
Конец 1-го года	M ± SD	2,91 ± 1,62	1,72 ± 1,31	98,26 ± 1,49	25,28 ± 12,13	1382,79 ± 532,49
	Me	2,83	1,56	98,6	23,25	1333,6
	25%	1,55	0,88	98,1	16,9	1026,2
	75%	3,99	2,4	99	32,7	1602,2
Конец 3-го года	M ± SD	2,82 ± 1,60	1,65 ± 1,28	97,8 ± 2,23	24,35 ± 11,92	1331,18 ± 540,30
	Me	2,51	1,46	98,2	22,25	1247,15
	25%	1,53	0,81	98,1	14,3	988,5
	75%	3,91	2,27	98,7	31,1	1579,4

Представляет клинический интерес анализ взаимосвязи изучаемых характеристик и их параметров с наиболее важными функциональными и структурными показателями, который позволил выявить спектр разнонаправленных статистически значимых корреляций в разные временные точки наблюдения (табл. 20). Оценивались следующие 13 переменных: МКОЗ; ЦТС; высота ОНЭ и ОПЭ в фовеа и на высоте отека; ИРК; состояние эллипсоидной зоны; VD; GLC; GLD; количество инъекций. Было выявлено 160 статистически значимых корреляций, где максимально высокой силой взаимосвязи с коэффициентом корреляции 0,9–1 ($p < 0,05$) характеризовались 10:

- количество инъекций ко 2-му году и исходная площадь сосудистой сети ($r = 0,93$, $p < 0,001$);
- МКОЗ за 2-й год и площадь МНВ после 3 инъекций ($r = -0,93$, $p < 0,001$);
- количество инъекций за 3-й год и исходная площадь МНВ ($r = -0,87$, $p = 0,02$);

- количество инъекций за 3-й год и площадь сосудистой сети после 3 инъекций ($r = -0,89$, $p = 0,02$);
- наличие ИРК исходно и площадь МНВ после 3 инъекций ($r = 0,88$, $p = 0,05$);
- количество инъекций за 1-й год и исходная площадь сосудистой сети ($r = 0,91$, $p = 0,01$);
- высота ОПЭ на высоте в 1-й год и исходная площадь МНВ ($r = 0,92$, $p < 0,001$);
- высота ОНЭ исходно на высоте отека и исходная VD ($r = 0,96$, $p = 0,02$);
- высота ОНЭ в фовеа исходно и площадь МНВ после 3 инъекций ($r = 0,90$, $p = 0,01$);
- высота ОНЭ в фовеа исходно и VD после 3 инъекций ($r = -0,89$, $p < 0,001$).

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа структурных и функциональных показателей в разные временные точки наблюдения

Показатели	Spearman	p
МКОЗ после 3 инъекций и VD после 3 инъекций	-0,33	0,02
МКОЗ (более 3) 1 г. и VD после 3 инъекций	-0,30	0,03
Исходная ЦТС и Исходная площадь МНВ	0,32	0,03
Исходная ЦТС и Исходная площадь сосудистой сети	0,34	0,01
Исходная ЦТС и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,31	0,03
Исходная ЦТС и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,36	0,01
Исходная ЦТС и Площадь МНВ, 1-й год	0,30	0,03
Исходная ЦТС и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,33	0,02
Исходная ЦТС и Площадь МНВ, 3-й год	0,28	0,05
Исходная ЦТС и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,33	0,02
ЦТС после 3 инъекций, 1-й год и Исходная VD	-0,30	0,03
ЦТС после 3 инъекций, 1-й год и VD, 1-й год	-0,30	0,03
ЦТС после 3 инъекций, 1-й год и VD, 3-й год	-0,38	0,01
Исходная ОНЭ в фовеа и Исходная площадь МНВ	0,75	0,00
Исходная ОНЭ в фовеа и Исходная площадь сосудистой сети	0,79	0,00
Исходная ОНЭ в фовеа и Исходная VD	-0,56	0,002
Исходная ОНЭ в фовеа и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,90	0,01
Исходная ОНЭ в фовеа и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,72	0,01
Исходная ОНЭ в фовеа и VD после 3 инъекций	-0,89	0,00
Исходная ОНЭ в фовеа и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,78	0,01
Исходная ОНЭ в фовеа и VD, 1-й год	-0,56	0,002
Исходная ОНЭ в фовеа и GVC, 1-й год	0,76	0,02

Показатели	Spearman	p
Исходная ОНЭ в фовеа и Площадь МНВ, 3-й год	0,66	0,00
Исходная ОНЭ в фовеа и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,66	0,02
Исходная ОНЭ в фовеа и VD, 3-й год	-0,66	0,02
Исходная ОНЭ на высоте отека и Исходная площадь МНВ	-0,73	0,01
Исходная ОНЭ на высоте отека и Исходная площадь сосудистой сети	-0,80	0,01
Исходная ОНЭ на высоте отека и Исходная VD	0,96	0,02
Исходная ОНЭ на высоте отека и Площадь МНВ после 3 инъекций	-0,75	0,02
Исходная ОНЭ на высоте отека и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,79	0,01
Исходная ОНЭ на высоте отека и VD после 3 инъекций	0,82	0,01
Исходная ОНЭ на высоте отека и Площадь МНВ, 1-й год	-0,64	0,02
Исходная ОНЭ на высоте отека и Площадь сосудистой сети, 1-й год	-0,80	0,06
Исходная ОНЭ на высоте отека и VD, 1-й год	-0,75	0,01
Исходная ОНЭ на высоте отека и Площадь МНВ, 3-й год	-0,82	0,00
Исходная ОНЭ на высоте отека и Площадь сосудистой сети, 3-й год	-0,80	0,06
Исходная ОНЭ на высоте отека и VD, 3-й год	-0,68	0,01
Исходная ОПЭ в фовеа и Исходная площадь МНВ	-0,56	0,01
Исходная ОПЭ в фовеа и Исходная площадь сосудистой сети	-0,79	0,00
Исходная ОПЭ в фовеа и Исходная VD	0,70	0,00
Исходная ОПЭ в фовеа и Площадь МНВ после 3 инъекций	-0,76	0,01
Исходная ОПЭ в фовеа и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,47	0,02
Исходная ОПЭ в фовеа и VD после 3 инъекций	0,62	0,01
Исходная ОПЭ в фовеа и Площадь МНВ, 1-й год	-0,67	0,00
Исходная ОПЭ в фовеа и Площадь сосудистой сети, 1-й год	-0,83	0,01
Исходная ОПЭ в фовеа и VD, 1-й год	0,54	0,00
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и Исходная площадь МНВ	0,92	0,00
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и Исходная площадь сосудистой сети	-0,74	0,00
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и Исходная VD	0,82	0,02
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,81	0,01
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и VD после 3 инъекций	0,53	0,02
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,65	0,00
Исходная ОПЭ на высоте, 1-й год и VD, 1-й год	0,51	0,03
ОПЭ на высоте, 1-й год и VD после 3 инъекций	0,49	0,03
N инъекций, 2-й г. и Исходная площадь МНВ	0,81	0,00

Показатели	Spearman	p
N инъекций, 2-й г. и Исходная площадь сосудистой сети	0,93	0,00
N инъекций, 2-й г. и Исходная VD	-0,52	0,0001
N инъекций, 2-й г. и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,74	0,00
N инъекций, 2-й г. и VD после 3 инъекций	-0,50	0,0002
N инъекций, 2-й г. и Площадь МНВ, 1-й год	0,70	0,01
N инъекций, 2-й г. и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,82	0,02
N инъекций, 2-й г. и VD, 1-й год	-0,47	0,0006
N инъекций, 2-й г. и VD, 3-й год	-0,33	0,02
МКОЗ, 2-й год и Площадь МНВ после 3 инъекций	-0,93	0,00
МКОЗ, 2-й год и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,77	0,00
МКОЗ, 2-й год и VD после 3 инъекций	-0,76	0,01
МКОЗ, 2-й год и Площадь сосудистой сети, 1-й год	-0,66	0,03
МКОЗ, 2-й год и VD, 1-й год	-0,66	0,03
ЦТС до 2 г. и Исходная площадь МНВ	0,61	0,01
ЦТС до 2 г. и VD, 3-й год	-0,28	0,05
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Исходная площадь МНВ	0,60	0,01
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Исходная площадь сосудистой сети	0,72	0,002
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Исходная VD	-0,54	0,030
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GVC, до	0,59	0,016
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GLD-до	0,72	0,002
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,61	0,012
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,69	0,003
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и VD после 3 инъекций	-0,62	0,010
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GVC после 3 инъекций	0,53	0,034
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GLD после 3 инъекций	0,73	0,001
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь МНВ, 1-й год	0,57	0,020
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,69	0,003
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и VD, 1-й год	-0,67	0,004
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GVC, 1-й год	0,52	0,041
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GLD, 1-й год	0,72	0,002
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь МНВ, 3-й год	0,57	0,021
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,69	0,003
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и VD, 3-й год	-0,65	0,007
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GVC, 3-й год	0,52	0,041
ОНЭ в фовеа, начало 2-го года и GLD, 3-й год	0,64	0,008
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Исходная площадь МНВ	0,64	0,004

Показатели	Spearman	p
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Исходная площадь сосудистой сети	0,78	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Исходная VD	-0,58	0,011
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и GLD-до	0,84	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,64	0,004
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,76	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и VD после 3 инъекций	-0,61	0,007
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и GLD после 3 инъекций	0,83	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Площадь МНВ, 1-й год	0,61	0,007
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,77	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и VD, 1-й год	-0,70	0,001
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и GLD, 1-й год	0,82	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Площадь МНВ, 3-й год	0,62	0,006
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,79	0,000
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и VD, 3-й год	-0,67	0,002
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и GVC, 3-й год	0,49	0,040
ОНЭ на высоте отека, начало 2-го года и GLD, 3-й год	0,76	0,000
ОПЭ в фовеа, начало 2-го года и Площадь МНВ после 3 инъекций	-0,77	0,01
N инъекций, 3-й год и Исходная площадь МНВ	-0,87	0,02
N инъекций, 3-й год и Исходная площадь сосудистой сети	-0,75	0,00
N инъекций, 3-й год и Исходная VD	0,72	0,01
N инъекций, 3-й год и Площадь МНВ после 3 инъекций	-0,78	0,02
N инъекций, 3-й год и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,89	0,02
N инъекций, 3-й год и VD после 3 инъекций	-0,68	0,01
N инъекций, 3-й год и Площадь МНВ, 1-й год	-0,68	0,00
N инъекций, 3-й год и Площадь сосудистой сети, 1-й год	-0,67	0,02
N инъекций, 3-й год и VD, 1-й год	-0,54	0,01
МКОЗ, начало 3-го года и Исходная площадь МНВ	-0,61	0,00
МКОЗ, начало 3-го года и Исходная площадь сосудистой сети	-0,57	0,01
МКОЗ, начало 3-го года и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,56	0,03
МКОЗ, начало 3-го года и VD после 3 инъекций	-0,58	0,05
МКОЗ, начало 3-го года и Площадь МНВ, 1-й год	-0,61	0,00
МКОЗ, начало 3-го года и Площадь сосудистой сети, 1-й год	-0,65	0,03

Показатели	Spearman	p
МКОЗ, начало 3-го года и VD, 1-й год	-0,57	0,02
ИРК, исходно и Исходная площадь МНВ	0,69	0,04
ИРК, исходно и Исходная площадь сосудистой сети	0,71	0,03
ИРК, исходно и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,88	0,05
ИРК, исходно и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,61	0,03
ИРК, исходно и Площадь МНВ, 1-й год	0,68	0,05
ИРК, исходно и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,28	0,04
ИРК, исходно и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,28	0,05
ИРК, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,27	0,05
ИРК, начало 2-го года и GVC-после 3 инъекций	0,29	0,04
ИРК, начало 2-го года и GVC, 1-й год	0,30	0,03
ИРК, начало 2-го года и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,28	0,05
ИРК, начало 2-го года и GVC, конец 3-го года	0,32	0,03
ИРК, начало 3-го года и GVC, исходно	0,31	0,03
ИРК, начало 3-го года и GLD, исходно	0,32	0,02
ИРК, начало 3-го года и GVC после 3-х инъекций	0,31	0,03
ИРК, начало 3-го года и GLD после 3-х инъекций	0,31	0,03
ИРК, начало 3-го года и GVC, 1-й год	0,31	0,03
ИРК, начало 3-го года и GLD, 1-й год	0,30	0,04
ИРК, начало 3-го года и GVC, 3-й год	0,30	0,04
ИРК, начало 3-го года и GLD, 3-й год	0,29	0,04
Состояние эллипсоидной зоны, 1-й год и Исходная площадь МНВ	0,59	0,02
Состояние эллипсоидной зоны, 1-й год и Исходная площадь сосудистой сети	0,61	0,01
Состояние эллипсоидной зоны, 1-й год и Исходная VD	0,77	0,00
Состояние эллипсоидной зоны, 1-й год и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,59	0,02
Состояние эллипсоидной зоны, 1-й год и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,73	0,01
Состояние эллипсоидной зоны, 1-й год и VD после 3 инъекций	0,66	0,03
N инъекций, 1-й год и Исходная площадь МНВ	0,84	0,00
N инъекций, 1-й год и Исходная площадь сосудистой сети	0,91	0,01
N инъекций, 1-й год и Исходная VD	-0,81	0,00
N инъекций, 1-й год и Площадь МНВ после 3 инъекций	0,75	0,00
N инъекций, 1-й год и Площадь сосудистой сети после 3 инъекций	0,72	0,00
N инъекций, 1-й год и Площадь МНВ, 1-й год	0,74	0,03
N инъекций, 1-й год и Площадь сосудистой сети, 1-й год	0,63	0,04

Показатели	Spearman	p
N инъекций, 1-й год и VD, 1-й год	-0,75	0,00
N инъекций, 1-й год и Площадь МНВ, 3-й год	0,64	0,00
N инъекций, 1-й год и Площадь сосудистой сети, 3-й год	0,81	0,00

Примечания: 1-й год = окончание 1-го года, 2-й год = окончание 2-го года, 3-й год = окончание 3-го года, после 3 инъекций = после трех загрузочных инъекций, начало 2-го года = первый визит 2-го года, начало 3-го года = первый визит 3-го года; выделены серой заливкой корреляции со значением $\geq 0,7$.

Таким образом, среди наиболее значимых корреляционных взаимосвязей чаще регистрировались переменные «площадь МНВ» и «количество инъекций», каждая из которых была частью четырех зависимостей. При этом потенциальную прогностическую ценность имела площадь МНВ до начала терапии и после 3 загрузочных инъекций, что, очевидно, является предиктором ответа на терапию, так как выявлено ее влияние на МКОЗ и количество инъекций (обратная зависимость). Заслуживает внимания прямая зависимость наличия и высоты отслоек пигментного и нейроэпителия сетчатки и площади МНВ, что, очевидно, может быть отражением активности заболевания и потребности в дополнительном количестве инъекций.

Значимыми временными точками для переменной «количество инъекций» оказались конец 1-го и 3-го года терапии, в которых были выявлены прямые корреляции показателей как исходной площади сосудистой сети, так и после 3 загрузочных инъекций с количеством инъекций к концу 1-го и 3-го года. Полученные результаты позволяют акцентировать значение данной характеристики ОКТ-А (площади сосудистой сети) в прогнозировании потребности и длительности антиангиогенной терапии и влияния на функциональные (МКОЗ) и структурные (высота ОНЭ, ОПЭ) характеристики.

Анализ типа макулярной неоваскуляризации в группе исследования показал преобладание МНВ 1-го типа над МНВ 2-го типа: 80 глаз (65,57%) и 42 глаза (34,43%), соответственно. Целью нашего анализа стало определение ОКТ-А-характеристик, потенциально имеющих наиболее высокое клиническое значение в прогнозировании ультраструктурных и гемодинамических изменений при разных типах МНВ в зависимости от временных отрезков наблюдения.

В табл. 21 и 22 представлены результаты корреляционного анализа, а в табл. 23 и 24 – наиболее статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при МНВ 1-го и 2-го типа, соответственно. Необходимо отметить, что максимальное число таких корреляций выявлено для показателя «площадь сосудистой сети» (26 и 27 корреляций при МНВ 1-го и 2-го типов, соответственно), который имел потенциально большее клиническое значение (22 vs 16 корреляций) при МНВ 1-го типа. Независимо от типа макулярной неоваскуляризации в изученных временных отрезках GVC и GLD характеризовались сходным числом статистически и клинически значимых корреляций. При МНВ 1-го типа исходная площадь МНВ была взаимосвязана с площадью сосудистой сети с максимально высоким коэффициентом корреляции 0,93 во всех временных точках, при МНВ 2-го типа – с незначительно меньшим ($r = 0,90, 0,91$ и $0,90$ через 3 месяца, 1 и 3 года, соответственно). Площадь сосудистой сети до начала терапии, в свою очередь, была взаимосвязана с площадью МНВ на протяжении всего периода наблюдения при обоих типах МНВ со значениями коэффициента корреляции $r > 0,9$.

При анализе ответа на анти-VEGF терапию в нашем исследовании у всех пациентов регистрировались два типа: «хороший», который определялся у большинства пациентов ($n = 86, 70,49\%$) и «частичный» ($n = 36, 29,51\%$). При этом «хороший» ответ регистрировался, соответственно, в 70% и 71,42% глаз, «частичный» – в 30% и 28,57% глаз с МНВ 1-го и 2-го типа (табл. 25).

Результаты корреляционного анализа при 1-м и 2-м типах ответа представлены, соответственно, в табл. 26 и 27. Представляет клинический интерес анализ количества статистически значимых ($p < 0,05$) взаимосвязей очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при разных типах ответа (табл. 28 и 29).

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа при МНВ 1-го типа (n = 80, 65,57%)

	Исходно					После 3 инъекций					Конец 1-го года					Конец 3-го года				
	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD
Исходно																				
S МНВ	1,00	0,92	-0,40	0,50	0,62	1,00	0,93	-0,35	0,51	0,61	1,00	0,93	-0,35	0,56	0,60	0,99	0,93	-0,26	0,56	0,56
S сосуд. сети	0,92	1,00	-0,46	0,59	0,77	0,91	0,99	-0,44	0,60	0,78	0,92	0,98	-0,48	0,64	0,76	0,91	0,99	-0,39	0,66	0,72
Пл. сосудов	-0,40	-0,46	1,00	-0,01	-0,41	-0,38	-0,44	0,91	-0,01	-0,44	-0,37	-0,48	0,83	-0,05	-0,43	-0,33	-0,45	0,57	-0,06	-0,42
GVC	0,50	0,59	-0,01	1,00	0,52	0,52	0,59	0,04	0,99	0,54	0,52	0,54	-0,03	0,97	0,54	0,54	0,57	-0,23	0,97	0,50
GLD	0,62	0,77	-0,41	0,52	1,00	0,62	0,76	-0,47	0,54	0,98	0,62	0,75	-0,51	0,55	0,99	0,58	0,73	-0,29	0,56	0,97
После 3 инъекций																				
S МНВ	1,00	0,91	-0,38	0,52	0,62	1,00	0,93	-0,33	0,52	0,61	1,00	0,93	-0,33	0,57	0,60	0,99	0,93	-0,26	0,57	0,56
S сосуд. Сети	0,93	0,99	-0,44	0,59	0,76	0,93	1,00	-0,41	0,60	0,77	0,94	0,98	-0,44	0,65	0,75	0,92	0,99	-0,36	0,65	0,72
Пл. сосудов	-0,35	-0,44	0,91	0,04	-0,47	-0,33	-0,41	1,00	0,04	-0,49	-0,32	-0,47	0,89	-0,02	-0,47	-0,27	-0,43	0,58	0,00	-0,45
GVC	0,51	0,60	-0,01	0,99	0,54	0,52	0,60	0,04	1,00	0,56	0,53	0,55	-0,03	0,98	0,56	0,54	0,58	-0,21	0,98	0,52
GLD	0,61	0,78	-0,44	0,54	0,98	0,61	0,77	-0,49	0,56	1,00	0,61	0,75	-0,55	0,58	0,99	0,57	0,73	-0,34	0,58	0,98
Конец 1-го года																				
S МНВ	1,00	0,92	-0,37	0,52	0,62	1,00	0,94	-0,32	0,53	0,61	1,00	0,93	-0,32	0,58	0,59	0,99	0,93	-0,27	0,59	0,56
S сосуд. сети	0,93	0,98	-0,48	0,54	0,75	0,93	0,98	-0,47	0,55	0,75	0,93	1,00	-0,48	0,60	0,73	0,92	0,99	-0,32	0,61	0,69
Пл. сосудов	-0,35	-0,48	0,83	-0,03	-0,51	-0,33	-0,44	0,89	-0,03	-0,55	-0,32	-0,48	1,00	-0,05	-0,52	-0,27	-0,45	0,61	-0,04	-0,53
GVC	0,56	0,64	-0,05	0,97	0,55	0,57	0,65	-0,02	0,98	0,58	0,58	0,60	-0,05	1,00	0,58	0,60	0,63	-0,21	0,99	0,53
GLD	0,60	0,76	-0,43	0,54	0,99	0,60	0,75	-0,47	0,56	0,99	0,59	0,73	-0,52	0,58	1,00	0,55	0,72	-0,33	0,58	0,98
Конец 3-го года																				
S МНВ	0,99	0,91	-0,33	0,54	0,58	0,99	0,92	-0,27	0,54	0,57	0,99	0,92	-0,27	0,60	0,55	1,00	0,93	-0,25	0,60	0,52
S сосуд. сети	0,93	0,99	-0,45	0,57	0,73	0,93	0,99	-0,43	0,58	0,73	0,93	0,99	-0,45	0,63	0,72	0,93	1,00	-0,35	0,64	0,68
Пл. сосудов	-0,26	-0,39	0,57	-0,23	-0,29	-0,26	-0,36	0,58	-0,21	-0,34	-0,27	-0,32	0,61	-0,21	-0,33	-0,25	-0,35	1,00	-0,19	-0,29
GVC	0,56	0,66	-0,06	0,97	0,56	0,57	0,65	0,00	0,98	0,58	0,59	0,61	-0,04	0,99	0,58	0,60	0,64	-0,19	1,00	0,53
GLD	0,56	0,72	-0,42	0,50	0,97	0,56	0,72	-0,45	0,52	0,98	0,56	0,69	-0,53	0,53	0,98	0,52	0,68	-0,29	0,53	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) взаимосвязи очень высокой силы ($r = 0,9-1$).

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа при МНВ 2-го типа (n = 42, 34,43%)

	Исходно					После 3 инъекций					Конец 1-го года					Конец 3-го года				
	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD
Исходно																				
S МНВ	1,00	0,92	-0,21	0,65	0,58	1,00	0,90	-0,19	0,67	0,50	1,00	0,91	-0,19	0,70	0,45	1,00	0,90	0,00	0,69	0,50
S сосуд. сети	0,92	1,00	-0,40	0,51	0,65	0,90	0,99	-0,37	0,53	0,60	0,90	0,99	-0,40	0,56	0,58	0,90	0,98	-0,11	0,55	0,60
Пл. сосудов	-0,21	-0,40	1,00	-0,26	-0,43	-0,17	-0,44	0,77	-0,25	-0,51	-0,17	-0,45	0,83	-0,32	-0,51	-0,17	-0,44	0,37	-0,35	-0,54
GVC	0,65	0,51	-0,26	1,00	0,43	0,63	0,47	-0,32	1,00	0,37	0,63	0,50	-0,34	0,99	0,32	0,63	0,50	-0,21	0,95	0,38
GLD	0,58	0,65	-0,43	0,43	1,00	0,57	0,69	-0,57	0,47	0,98	0,57	0,68	-0,52	0,49	0,96	0,57	0,66	-0,42	0,48	0,97
После 3 инъекций																				
S МНВ	1,00	0,90	-0,17	0,63	0,57	1,00	0,88	-0,16	0,66	0,50	1,00	0,89	-0,15	0,68	0,45	1,00	0,88	0,04	0,67	0,50
S сосуд. сети	0,90	0,99	-0,44	0,47	0,69	0,88	1,00	-0,38	0,49	0,64	0,88	1,00	-0,42	0,53	0,62	0,88	0,99	-0,18	0,53	0,64
Пл. сосудов	-0,19	-0,37	0,77	-0,32	-0,57	-0,16	-0,38	1,00	-0,31	-0,58	-0,16	-0,39	0,92	-0,35	-0,57	-0,16	-0,42	0,60	-0,37	-0,62
GVC	0,67	0,53	-0,25	1,00	0,47	0,66	0,49	-0,31	1,00	0,40	0,66	0,52	-0,33	0,99	0,35	0,66	0,52	-0,21	0,96	0,41
GLD	0,50	0,60	-0,51	0,37	0,98	0,50	0,64	-0,58	0,40	1,00	0,50	0,63	-0,52	0,43	0,99	0,50	0,60	-0,39	0,43	0,99
Конец 1-го года																				
S МНВ	1,00	0,90	-0,17	0,63	0,57	1,00	0,88	-0,16	0,66	0,50	1,00	0,89	-0,15	0,68	0,45	1,00	0,88	0,04	0,67	0,50
S сосуд. сети	0,91	0,99	-0,45	0,50	0,68	0,89	1,00	-0,39	0,52	0,63	0,89	1,00	-0,43	0,56	0,61	0,89	0,99	-0,19	0,56	0,64
Пл. сосудов	-0,19	-0,40	0,83	-0,34	-0,52	-0,15	-0,42	0,92	-0,33	-0,52	-0,15	-0,43	1,00	-0,37	-0,55	-0,15	-0,44	0,65	-0,41	-0,58
GVC	0,70	0,56	-0,32	0,99	0,49	0,68	0,53	-0,35	0,99	0,43	0,68	0,56	-0,37	1,00	0,38	0,68	0,54	-0,23	0,98	0,44
GLD	0,45	0,58	-0,51	0,32	0,96	0,45	0,62	-0,57	0,35	0,99	0,45	0,61	-0,55	0,38	1,00	0,45	0,57	-0,39	0,39	0,99
Конец 3-го года																				
S МНВ	1,00	0,90	-0,17	0,63	0,57	1,00	0,88	-0,16	0,66	0,50	1,00	0,89	-0,15	0,68	0,45	1,00	0,88	0,04	0,67	0,50
S сосуд. сети	0,90	0,98	-0,44	0,50	0,66	0,88	0,99	-0,42	0,52	0,60	0,88	0,99	-0,44	0,54	0,57	0,88	1,00	-0,18	0,54	0,61
Пл. сосудов	0,00	-0,11	0,37	-0,21	-0,42	0,04	-0,18	0,60	-0,21	-0,39	0,04	-0,19	0,65	-0,23	-0,39	0,04	-0,18	1,00	-0,27	-0,41
GVC	0,69	0,55	-0,35	0,95	0,48	0,67	0,53	-0,37	0,96	0,43	0,67	0,56	-0,41	0,98	0,39	0,67	0,54	-0,27	1,00	0,43
GLD	0,50	0,60	-0,54	0,38	0,97	0,50	0,64	-0,62	0,41	0,99	0,50	0,64	-0,58	0,44	0,99	0,50	0,61	-0,41	0,43	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) взаимосвязи очень высокой силы ($r = 0,9-1$).

Таблица 23 – Количество статистически значимых ($p < 0,05$) взаимосвязей
очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при МНВ 1-го типа

Показатели	Исходно	После 3 инъекций	Конец 1-го года	Конец 3-го года	Всего
S МНВ	5	5	5	7	22
S сосуд. сети	7	6	7	7	27
Пл. сосудов	1	2	2	0	5
GVC	3	3	3	3	12
GLD	3	3	4	3	13
Всего	19	19	21	20	n/a

Таблица 24 – Количество статистически значимых ($p < 0,05$) взаимосвязей
очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при МНВ 2-го типа

Показатели	Исходно	После 3 инъекций	Конец 1-го года	Конец 3-го года	Всего
S МНВ	4	4	4	4	16
S сосуд. сети	7	6	6	7	26
Пл. сосудов	0	1	1	0	2
GVC	2	2	3	3	10
GLD	3	3	3	3	12
Всего	16	16	17	17	n/a

Таблица 25 – Типы ответа при разных типах МНВ

Тип МНВ	Тип ответа	
	«хороший», n (%)	«частичный», n (%)
МНВ 1-го типа	56 (70%)	24 (30%)
МНВ 2-го типа	30 (71,42%)	12 (28,57%)

Таблица 26 – Результаты корреляционного анализа при 1-м типе ответа (n = 86, 70,49%)

	Исходно					После 3 инъекций					Конец 1-го года					Конец 3-го года				
	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD
Исходно																				
S МНВ	1,00	0,93	-0,22	0,54	0,62	1,00	0,94	-0,20	0,53	0,58	1,00	0,94	-0,18	0,59	0,56	0,99	0,94	-0,11	0,59	0,54
S сосуд. сети	0,93	1,00	-0,27	0,52	0,72	0,93	0,99	-0,27	0,52	0,69	0,92	0,98	-0,29	0,58	0,68	0,92	0,98	-0,18	0,58	0,66
Пл. сосудов	-0,22	-0,27	1,00	0,12	-0,33	-0,21	-0,29	0,87	0,12	-0,38	-0,20	-0,32	0,83	0,07	-0,37	-0,17	-0,26	0,47	0,05	-0,38
GVC	0,54	0,52	0,12	1,00	0,40	0,54	0,49	0,14	0,99	0,39	0,55	0,46	0,04	0,97	0,42	0,57	0,51	-0,10	0,96	0,41
GLD	0,62	0,72	-0,33	0,40	1,00	0,61	0,72	-0,42	0,40	0,99	0,60	0,69	-0,42	0,43	0,98	0,58	0,67	-0,23	0,43	0,97
После 3 инъекций																				
S МНВ	1,00	0,93	-0,21	0,54	0,61	1,00	0,93	-0,18	0,53	0,57	1,00	0,94	-0,16	0,59	0,55	0,99	0,94	-0,10	0,59	0,53
S сосуд. сети	0,94	0,99	-0,29	0,49	0,72	0,93	1,00	-0,27	0,49	0,69	0,93	0,99	-0,28	0,56	0,68	0,93	0,99	-0,17	0,56	0,66
Пл. сосудов	-0,20	-0,27	0,87	0,14	-0,42	-0,18	-0,27	1,00	0,14	-0,44	-0,16	-0,30	0,92	0,09	-0,43	-0,13	-0,24	0,54	0,09	-0,43
GVC	0,53	0,52	0,12	0,99	0,40	0,53	0,49	0,14	1,00	0,40	0,55	0,46	0,03	0,99	0,42	0,57	0,51	-0,11	0,98	0,42
GLD	0,58	0,69	-0,38	0,39	0,99	0,57	0,69	-0,44	0,40	1,00	0,56	0,65	-0,44	0,42	0,99	0,54	0,63	-0,25	0,42	0,98
Конец 1-го года																				
S МНВ	1,00	0,92	-0,20	0,55	0,60	1,00	0,93	-0,16	0,55	0,56	1,00	0,93	-0,15	0,61	0,55	0,99	0,93	-0,11	0,61	0,53
S сосуд. сети	0,94	0,98	-0,32	0,46	0,69	0,94	0,99	-0,30	0,46	0,65	0,93	1,00	-0,30	0,53	0,64	0,93	0,99	-0,12	0,53	0,62
Пл. сосудов	-0,18	-0,29	0,83	0,04	-0,42	-0,16	-0,28	0,92	0,03	-0,44	-0,15	-0,30	1,00	0,00	-0,46	-0,12	-0,25	0,60	-0,01	-0,46
GVC	0,59	0,58	0,07	0,97	0,43	0,59	0,56	0,09	0,99	0,42	0,61	0,53	0,00	1,00	0,44	0,62	0,58	-0,11	0,99	0,44
GLD	0,56	0,68	-0,37	0,42	0,98	0,55	0,68	-0,43	0,42	0,99	0,55	0,64	-0,46	0,44	1,00	0,52	0,63	-0,25	0,44	0,99
Конец 3-го года																				
S МНВ	0,99	0,92	-0,17	0,57	0,58	0,99	0,93	-0,13	0,57	0,54	0,99	0,93	-0,12	0,62	0,52	1,00	0,94	-0,10	0,62	0,50
S сосуд. сети	0,94	0,98	-0,26	0,51	0,67	0,94	0,99	-0,24	0,51	0,63	0,93	0,99	-0,25	0,58	0,63	0,94	1,00	-0,13	0,58	0,61
Пл. сосудов	-0,11	-0,18	0,47	-0,10	-0,23	-0,10	-0,17	0,54	-0,11	-0,25	-0,11	-0,12	0,60	-0,11	-0,25	-0,10	-0,13	1,00	-0,12	-0,24
GVC	0,59	0,58	0,05	0,96	0,43	0,59	0,56	0,09	0,98	0,42	0,61	0,53	-0,01	0,99	0,44	0,62	0,58	-0,12	1,00	0,44
GLD	0,54	0,66	-0,38	0,41	0,97	0,53	0,66	-0,43	0,42	0,98	0,53	0,62	-0,46	0,44	0,99	0,50	0,61	-0,24	0,44	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) взаимосвязи очень высокой силы ($r = 0,9-1$).

Таблица 27 – Результаты корреляционного анализа при 2-м типе ответа (n = 36/ 29,51%)

	Исходно					После 3 инъекций					Конец 1-го года					Конец 3-го года				
	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD	S МНВ	S сосуд. сети	Пл. сосудов	GVC	GLD
Исходно																				
S МНВ		0,85	-0,68	0,68	0,63	0,99	0,86	-0,63	0,68	0,63	0,99	0,84	-0,51	0,69	0,53	0,99	0,86	-0,39	0,70	0,55
S сосуд. сети	0,85		-0,89	0,85	0,84	0,82	0,99	-0,88	0,84	0,86	0,82	0,98	-0,79	0,81	0,82	0,82	0,99	-0,75	0,81	0,82
Пл. сосудов	-0,68	-0,89		-0,73	-0,77	-0,66	-0,87	0,94	-0,71	-0,76	-0,66	-0,88	0,91	-0,68	-0,76	-0,66	-0,89	0,69	-0,68	-0,77
GVC	0,68	0,85	-0,73		0,80	0,64	0,86	-0,78	0,99	0,86	0,64	0,89	-0,66	0,98	0,82	0,64	0,85	-0,63	0,98	0,77
GLD	0,63	0,84	-0,77	0,80		0,59	0,82	-0,80	0,80	0,98	0,59	0,84	-0,75	0,79	0,96	0,59	0,83	-0,66	0,78	0,98
После 3 инъекций																				
S МНВ	0,99	0,82	-0,66	0,64	0,59		0,84	-0,62	0,65	0,59	1,00	0,81	-0,50	0,66	0,49	1,00	0,83	-0,35	0,67	0,52
S сосуд. сети	0,86	0,99	-0,87	0,86	0,82	0,84		-0,86	0,84	0,85	0,84	0,99	-0,77	0,82	0,80	0,84	0,99	-0,69	0,83	0,80
Пл. сосудов	-0,63	-0,88	0,94	-0,78	-0,80	-0,62	-0,86		-0,76	-0,80	-0,62	-0,88	0,92	-0,72	-0,81	-0,62	-0,87	0,76	-0,71	-0,82
GVC	0,68	0,84	-0,71	0,99	0,80	0,65	0,84	-0,76		0,85	0,65	0,87	-0,64	0,99	0,82	0,65	0,82	-0,60	0,98	0,76
GLD	0,63	0,86	-0,76	0,86	0,98	0,59	0,85	-0,80	0,85		0,59	0,87	-0,78	0,84	0,98	0,59	0,85	-0,66	0,82	0,98
Конец 1-го года																				
S МНВ	0,99	0,82	-0,66	0,64	0,59	1,00	0,84	-0,62	0,65	0,59		0,81	-0,50	0,66	0,49	1,00	0,83	-0,35	0,67	0,52
S сосуд. сети	0,84	0,98	-0,88	0,89	0,84	0,81	0,99	-0,88	0,87	0,87	0,81		-0,80	0,85	0,82	0,81	0,98	-0,67	0,86	0,82
Пл. сосудов	-0,51	-0,79	0,91	-0,66	-0,75	-0,50	-0,77	0,92	-0,64	-0,78	-0,50	-0,80		-0,60	-0,79	-0,50	-0,76	0,67	-0,58	-0,81
GVC	0,69	0,81	-0,68	0,98	0,79	0,66	0,82	-0,72	0,99	0,84	0,66	0,85	-0,60		0,79	0,66	0,81	-0,55	0,99	0,74
GLD	0,53	0,82	-0,76	0,82	0,96	0,49	0,80	-0,81	0,82	0,98	0,49	0,82	-0,79	0,79		0,49	0,80	-0,75	0,77	0,98
Конец 3-го года																				
S МНВ	0,99	0,82	-0,66	0,64	0,59	1,00	0,84	-0,62	0,65	0,59	1,00	0,81	-0,50	0,66	0,49		0,83	-0,35	0,67	0,52
S сосуд. сети	0,86	0,99	-0,89	0,85	0,83	0,83	0,99	-0,87	0,82	0,85	0,83	0,98	-0,76	0,81	0,80	0,83		-0,72	0,81	0,81
Пл. сосудов	-0,39	-0,75	0,69	-0,63	-0,66	-0,35	-0,69	0,76	-0,60	-0,66	-0,35	-0,67	0,67	-0,55	-0,75	-0,35	-0,72		-0,52	-0,72
GVC	0,70	0,81	-0,68	0,98	0,78	0,67	0,83	-0,71	0,98	0,82	0,67	0,86	-0,58	0,99	0,77	0,67	0,81	-0,52		0,73
GLD	0,55	0,82	-0,77	0,77	0,98	0,52	0,80	-0,82	0,76	0,98	0,52	0,82	-0,81	0,74	0,98	0,52	0,81	-0,72	0,73	

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) взаимосвязи очень высокой силы ($r = 0,9-1$).

Таблица 28 – Количество статистически значимых ($p < 0,05$) взаимосвязей очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при 1-м типе ответа

Показатели	Исходно	После 3 инъекций	Конец 1-го года	Конец 3-го года	Всего
S МНВ	3	5	5	7	19
S сосуд. сети	7	6	7	7	27
Пл. сосудов	1	2	1	0	4
GVC	3	2	3	2	10
GLD	3	3	3	3	12
Всего	17	18	19	19	n/a

Таблица 29 – Количество статистически значимых ($p < 0,05$) взаимосвязей очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при 2-м типе ответа

Показатели	Исходно	После 3 инъекций	Конец 1-го года	Конец 3-го года	Всего
S МНВ	5	1	1	0	7
S сосуд. сети	8	7	10	7	32
Пл. сосудов	6	6	2	0	14
GVC	8	5	4	3	20
GLD	4	9	2	3	18
Всего	31	28	19	13	n/a

Аналогично ранее полученным результатам наибольшее число взаимосвязей с потенциально более высоким клиническим значением включало площадь сосудистой сети (27 корреляций при 1-м типе ответа и 32 – при 2-м). Важно отметить различия в значимости изученных нами ОКТ-А-характеристик при разных типах ответа: при 1-м типе большее значение имели корреляции, включавшие площадь МНВ (19 vs 7 по сравнению со 2-м типом), а при 2-м – плотность сосудов (14 vs 4 по сравнению с 1-м типом) и GVC (20 vs 10 по сравнению с 1-м типом). Обращает на себя внимание, что наиболее значимые взаимосвязи, характеризующие «хороший» ответ и имеющие клинический интерес с точки зрения прогнозирования, в первую очередь включают исходные характеристики до начала терапии. Так, при «хорошем» ответе выявлены корреляции исходной площади сосудистой сети с площадью МНВ и сосудистой сети после 3 загрузочных инъекций (соответственно,

$r = 0,93$, $r = 0,99$), к концу 1-го года ($r = 0,92$, $r = 0,98$) и окончанию наблюдения ($r = 0,92$, $r = 0,98$).

Исходная плотность сосудов при частичном типе ответа характеризовалась обратными корреляциями с площадью сосудистой сети на протяжении всего наблюдения: через 3 месяца, 1 и 3 года (соответственно, $r = -0,87$, $-0,88$, $-0,89$), а корреляции исходного GVC с тем же параметром были прямыми и через 3 месяца, 1 и 3 года наблюдения описывались коэффициентами корреляции, соответственно, $0,86$, $0,89$ и $0,85$.

Таким образом, в нашем исследовании было обнаружено потенциальное значение оценки площади МНВ и сосудистой сети исходно и через 3 месяца терапии в прогнозировании количества инъекций и морфофункционального ответа (МКОЗ, ОНЭ, ОПЭ). Так, на фоне антиангиогенной терапии отмечено постепенное уменьшение площади макулярной неоваскуляризации во всех точках наблюдения, площади сосудистой сети, изменение наибольшего сосудистого калибра, наибольшего линейного размера с их максимальным уменьшением после 3 загрузочных инъекций и дальнейшим постепенным снижением во все временные точки наблюдения. При этом выявленные высокие корреляционные взаимосвязи «хорошего» ответа и исходной площади МНВ, на наш взгляд, являются закономерными и подтверждают, что развитие и формирование мембраны происходило в течение длительного времени, что стало свидетельством высокой активности заболевания и, как следствие, сопровождалось выраженным ответом на терапию. Различными исследованиями продемонстрировано, что более высокая скорость роста МНВ может указывать на больший риск экссудации [25], а удвоение ее размера, по данным Solecki I. et al. [152], связано с шестикратным увеличением риска экссудации.

Значение оценки площади МНВ и сосудистой сети в прогнозировании ответа подтверждено в исследовании Faatz H. et al. [61] с участием 90 пациентов с нВМД, ранее не получавших терапию. При оценке ответа по динамике суб- и интратретинальной жидкости и ОПЭ после 3 загрузочных инъекций авторами было показано, что меньшая площадь МНВ, длина сосудистой сети и фрактальная размерность сопровождалась более быстрым достижением критериев «хорошего» ответа.

Среди изученных Jia H. et al. [90] ОКТ-А-параметров, таких как тип МНВ, изменение площади ХНВ, исходные GVC и GLD и их изменение после 3 загрузочных анти-VEGF

инъекций в 60 глазах «наивных» пациентов, единственной переменной, подтвердившей свое значение для прогнозирования ответа на анти-VEGF терапию в логистическом регрессионном анализе, стало изменение наибольшего сосудистого калибра (скорректированное OR 1,083, $p = 0,008$). Кроме того, этот параметр был единственным, достоверно отличающимся у ответивших и не ответивших на терапию пациентов (большее значение показателя GVC у «респондеров»). Авторы показали, что редукция GVC через 3 месяца после начала терапии является независимым прогностическим фактором хорошего ответа на терапию через 6 месяцев. В основе ангиогенеза лежит VEGF-зависимый процесс, при котором имеющийся каркас эндотелиальных клеток сосудов служит основой для формирования новых сосудов, пролиферации новых капилляров, расширения неоваскулярной сети и увеличения плотности перфузии. Новообразованные капилляры характеризуются высоким риском экссудации. Этот процесс ангиогенеза продолжается до тех пор, пока не будет прерван стимул пролиферации сосудов, что служит показанием для проведения антиангиогенной терапии [9]. Проведение антиангиогенной терапии в нашем исследовании закономерно сопровождалось снижением всех изучаемых показателей МНВ и, соответственно, активности заболевания, о чем свидетельствуют полученные корреляционные взаимосвязи с исходной плотностью сосудистой сети, площадью МНВ и количеством инъекций. Наличие прямой зависимости высоты отслоек пигментного и нейрорепителителя сетчатки и площади МНВ являлось отражением активности заболевания и потребности в дополнительном количестве инъекций. Лучший ответ на анти-VEGF терапию при 2-м и смешанном типах неоваскуляризации может быть частично обусловлен тем, что основной центральный ствол неоваскулярного комплекса может быть более резистентным к анти-VEGF терапии и длительно сохранять низкую скорость перфузии, которая указывает на преобладание процесса ангиогенеза, при котором неоваскулярное поражение в основном состоит из стволов и крупных ветвей артерий (не капилляров), поставляющих кислород и питательные вещества к ПЭС и наружной части сетчатки [9, 10]. Ангиогенез характеризуется не прорастанием новых капилляров, а расширением ранее существовавших каналов вследствие активации, ремоделирования и пролиферации стенки новых сосудов. Kuehlewen L. et al. [93], наоборот, отметили большую вероятность обнаружения крупных

зрелых неоваскулярных комплексов при 1-м по сравнению со 2-м типом неоваскуляризации и бóльшую вероятность плохого ответа на анти-VEGF терапию при их наличии.

В настоящем исследовании не было идентифицировано клинических ситуаций с «плохим» ответом или его отсутствием, но при «частичном» ответе количество потенциально клинически значимых корреляций (с очень высокой силой взаимосвязи и $p < 0,05$), включающих наибольший сосудистый калибр, было в 2 раза больше, чем при «полном» ответе.

Рядом авторов описаны различия в ответе на терапию при разных типах неоваскуляризации. Например, по данным Jia H. et al. [90] в 59% глаз, ответивших на терапию, определялась неоваскуляризация 2-го или смешанного типа, а среди «нереспондеров» 76% составили глаза с 1-м типом МНВ.

В исследовании Будзинской М.В. с соавт., включавшем 89 глаз с активной МНВ на фоне нВМД, наблюдавшихся на протяжении 3 лет, антиангиогенная терапия показала хорошую функциональную и морфологическую эффективность при МНВ как 1-го, так и 2-го типа. Преобладание ИРЖ у пациентов с МНВ 2-го типа оказывало влияние на морфологический результат, но не влияло на функциональный [4].

По нашим данным, частота «хорошего» и «частичного» ответа при МНВ 1-го и 2-го типа была фактически одинаковой, а «нереспондеры» и глаза с «плохим» ответом не определялись. Длительная (до 3 лет) терапия с полным контролем активности заболевания стала залогом поступательного планомерного купирования «экссудации» и редукции характеристик макулярной неоваскуляризации, подтвержденных при ОКТ-ангиографии даже в наиболее сложных клинических ситуациях.

3.3. Исследование структурных особенностей МНВ с помощью ОКТ-А

Макулярная неоваскуляризация была представлена двумя типами: МНВ 1-го типа регистрировалась в 80 глазах (65,57%), а МНВ 2-го типа – в 42 глазах (34,42%). Средняя исходная МКОЗ при МНВ 1-го и 2-го типа составила, соответственно, 0,26 и 0,13. Обращает на себя внимание и требует дальнейшего детального анализа тот факт, что при сопоставимом

числе инъекций (4,075 в группе МНВ 1-го типа и 4,02 в группе МНВ 2-го типа) динамика повышения зрительных функций в этих группах резко различалась. Так, после 3 загрузочных инъекций показатель МКОЗ при МНВ 1-го типа увеличился на 0,11 (42%) и составил 0,37, а в группе МНВ 2-го типа динамика практически отсутствовала. При этом финальная МКОЗ при МНВ 2-го типа также характеризовалась значимым улучшением до 0,39 (+0,13, 50%) к концу наблюдения, в отличие от МНВ 1-го типа, где дальнейшая динамика была менее выраженной и составила 0,06 (23%). Полученные результаты логично могут быть объяснены более выраженными структурными изменениями (ОНЭ, площадь МНВ) и более медленной динамикой их редукции.

При ОКТ-А у всех пациентов были выявлены паттерны активности МНВ, такие как «морской веер» или «медуза», крошечные ветвящиеся сосуды, петли анастомозов, периферические аркады и гипоинтенсивные ореолы вокруг зоны васкуляризации, согласно классификации по Coscas [49]. По данным ОКТ-А паттерны активности МНВ имели тенденцию к угасанию в 87% случаев (100 глаз). Характерным явилось наличие паттернов одиночных, длинных нитевидных линейных сосудов без анастомозов и петель, напоминающих форму «мертвого дерева» с отсутствием гипоинтенсивного ореола. Подавление активности макулярной неоваскуляризации сопровождалось снижением экссудативных признаков и повышением МКОЗ.

Анализ распределения типов паттернов в группах исследования представлен в табл. 30. Согласно его результатам наиболее часто регистрировался разреженный паттерн (при МНВ 1-го типа – в 52 (65%) случаях, при МНВ 2-го типа – в 21 (50%) случае), при этом преимущественно в форме «медузы»: в 31 (59,6%) и 11 (52,4%) случаях, соответственно. Разреженный паттерн чаще локализовался субфовеолярно, характеризовался большими размерами МНВ и более выраженной ОНЭ по краю и/или над неоваскулярным комплексом.

Частота определения плотного паттерна также не зависела от типа МНВ (12 (15%) и 6 (14,28%) случаев, соответственно), при этом характерна субфовеолярная или юкстафовеолярная локализация, а также по краю очаговой атрофии, наличие ОНЭ – вокруг или над неоваскулярным комплексом.

Таблица 30 – Распределение типов паттернов по данным ОКТ-А в зависимости от типа МНВ

Паттерн	МНВ 1-го типа, n (%)	МНВ 2-го типа, n (%)
Плотный	12 (15%)	6 (14,28%)
Разреженный, в т.ч.:	52 (65%)	21 (50%)
веер	8 (15,4%)	5 (23,8%)
медуза	31 (59,6%)	11 (52,4%)
коралл	13 (25%)	5 (23,8%)
Смешанный	10 (12,5%)	4 (9,52%)
Неидентифицируемый	6 (7,5%)	11 (26,19%)
Всего	80	42

Для качественного описания неоваскулярного поражения были выделены следующие характеристики, которые использовались для оценки динамики патологического процесса и эффективности антиангиогенной терапии:

- 1) наличие мелких ветвящихся сосудов (тонких, запутанных капилляров) по сравнению со зрелыми сосудами (определяемыми как объемные линейные нитевидные капилляры);
- 2) наличие анастомотических аркад (периферическое соединение между мелкими ветвящимися сосудами);
- 3) наличие петель (внутренних анастомозов между мелкими сосудами);
- 4) наличие гипointенсивного ореола вокруг поражения (гипointенсивная область изменения хориокапилляров, соответствующая локальному нарушению кровотока).

При анализе частоты встречаемости этих характеристик неоваскулярной мембраны в зависимости от типа МНВ (табл. 31) необходимо отметить, что она была сопоставимой в обеих группах: мелкие ветвящиеся сосуды и сосудистые петли отмечены в 71 (86,58%) и 68 (82,92%) глаз при МНВ 1-го типа и в 35 (89,25%) и 32 (80%) глаз при МНВ 2-го типа, соответственно, периферические анастомотические аркады определялись в 67 (81,7%) и 29 (72,5%) глаз, а гипointенсивный ореол хориокапилляров – в 49 (59,75%) и 21 (52,5%) случаев при МНВ 1-го и 2-го типа, соответственно.

При изучении корреляционных взаимосвязей при одномерном анализе выявлена статистически значимая слабая взаимосвязь прямой направленности между числом интравитреальных инъекций и наличием периферических аркад ($r = 0,23$, $p = 0,02$), наличием мелких ветвящихся сосудов ($r = 0,25$, $p = 0,01$), гипointенсивным ореолом ($r = 0,33$, $p = 0,05$) и средняя – с анастомотическими аркадами ($r = 0,59$, $p = 0,02$), сосудистыми петлями

($r = 0,52$, $p = 0,01$). Все четыре критерия ОКТ-А показали статистически значимую ($p < 0,0001$) корреляцию с активным поражением на структурной ОКТ.

Таблица 31 – Анализ качественных параметров МНВ в зависимости от ее типа

Параметры	МНВ 1-го типа, n (%)	МНВ 2-го типа, n (%)
Ветвящиеся сосуды	71 (86,58%)	35 (89,25%)
Сосудистые петли	68 (82,92%)	32 (80%)
Анастомотические аркады	67 (81,7%)	29 (72,5%)
Гипоинтенсивный ореол	49 (59,75%)	21 (52,5%)

Учитывая наиболее сильную взаимосвязь анастомотических аркад и сосудистых петель с количеством инъекций, мы отдельно изучили влияние этих характеристик на активность заболевания. Наличие сосудистых петель по ОКТ-А сопоставимо часто наблюдалось как при МНВ 1-го типа, так и при МНВ 2-го типа (82,92% и 80% случаев, соответственно), анастомозов – в 81,7% и 72,5% случаев, соответственно, и было ассоциировано с выраженной экссудативной активностью, наличием интравитреальной жидкости / кистовидных изменений в сетчатке (ИРЖ/ИРК), субретинальной жидкости, отслойки пигментного эпителия.

По нашим данным, сочетание всех этих характеристик сопровождалось наиболее высокой активностью процесса, определяемой по выраженности экссудативных изменений по результатам структурной ОКТ (табл. 32).

Таблица 32 – Особенности экссудативных изменений по данным структурной ОКТ

Сосудистые петли						Анастомотические аркады					
наличие (n = 100)			отсутствие (n = 22)			наличие (n = 96)			отсутствие (n = 26)		
ОНЭС (мкм)	ИРЖ/ИРК (+/-)	ОПЭС (мкм)	ОНЭС (мкм)	ИРЖ/ИРК (+/-)	ОПЭС (мкм)	ОНЭС (мкм)	ИРЖ/ИРК (+/-)	ОПЭС (мкм)	ОНЭС (мкм)	ИРЖ/ИРК (+/-)	ОПЭС (мкм)
122,97 (±106,9)	+	207,92 (±166,23)	97,38 (±80,41)	+/-	115,65 (±86,12)	97,12 (±25,21)	+	205,38 (±112,95)	71,14 (±31,45)	+/-	86,16 (±52,83)

Примечание: +/- означает наличие или отсутствие соответствующего признака.

При анализе обращают на себя внимание особенности плотного паттерна, имеющего ввиду анатомических особенностей гиперрефлективную сосудистую сеть с густыми и плотно упакованными пакетами капилляров, которая ассоциирована с более высокой пролиферативной активностью, сопровождающейся активной экссудацией во все

компарменты сетчатки, но достаточно быстрым достижением «хорошего ответа» при своевременном начале и правильном режиме терапии (табл. 33).

Таблица 33 – Сравнительный анализ динамики структурных маркеров активности при различных типах паттернов

Структурные маркеры	Вид паттерна			
	плотный	разреженный	смешанный	неидентифицированный
ОПЭ, исходно	99%	96,9%	88,1%	63,6%
ОПЭ, 3 мес.	75%	75, 8%	66%	48,9%
ОПЭ, 1 год	71%	71%	58,4%	45%
ОПЭ, 3 года	64,5%	63%	46,4%	30%
ОНЭ, исходно	85,6%	83,2%	49%	45%
ОНЭ, 3мес.	31%	45%	29%	29%
ОНЭ, 1 год	6%	11%	8,3%	9%
ОНЭ, 3 года	0	0	0	0
ИРЖ, исходно	65%	51%	46%	34%
ИРЖ, 3 мес.	26%	16%	19%	14%
ИРЖ, 1 год	10,4%	3%	0	0
ИРЖ, 3 года	2%	1%	0	0

Анализ динамики основных структурных ОКТ-маркеров при максимальных исходных значениях ОПЭ, ОНЭ, наличия ИРЖ при плотном паттерне демонстрирует максимальную динамику уже после 3 загрузочных инъекций (уменьшение частоты ОПЭ, ОНЭ и ИРЖ на 24%, 54,6% и 39%, соответственно). При разреженном паттерне определяется наиболее высокая потребность в терапии (табл. 34) – максимальное количество инъекций в каждый год терапии по сравнению с другими паттернами, в среднем с 9,8 инъекций в течение первого года. Это может объясняться большей площадью мембраны, более крупным диаметром сосудов и наличием межсосудистых пространств, достаточно выраженной упорядоченной сетью сосудов среднего и крупного калибра, множественными петлями, анастомотическими аркадами, являющимися причиной выраженных обширных экссудативных изменений и, соответственно, высокой активности заболевания. Аналогично отмечается снижение глаз с наличием ОНЭ до 45% после 3 загрузочных инъекций, к году терапии – до 11,0% и к 3-му году ни в одном случае ОНЭ не была диагностирована. Более длительное существование МНВ сопровождается закрытием периферических мелких капилляров и увеличением скорости кровотока, что приводит к расширению и созреванию внутренних сосудов – процессу, который получил название артериогенеза, характеризующегося появлением

сосудов большого диаметра, потерей тонких капилляров и формированием анастомотических аркад [122]. Хотя в большинстве работ, где изучался ангиогенез, использовалась спектральная ОКТ, которая является основным инструментом для идентификации биомаркеров, следует учитывать, что ОНЭ и ИРЖ являются скорее вторичными признаками – следствием МНВ. Данные нашего исследования подтверждают важность изучения архитектуры МНВ с использованием ОКТ-А исходно для определения потенциальных предикторов ответа на лечение.

Таблица 34 – Количество интравитреальных инъекций в зависимости от вида паттерна

Вид паттерна	Количество инъекций в 1-й год	Количество инъекций во 2-й год	Количество инъекций в 3-й год
Плотный	7,8±1,28	5,0±1,22	4,5±0,98
Разреженный	9,8±0,58	6,5±0,48	5,5±0,77
Смешанный	6,3±1,01	4,3±0,68	3,0±1,34
Неидентифицируемый	6,1±0,78	3,2±1,18	3,0±1,45

Примечание: различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$ для попарного сравнения).

Нами был проведен сравнительный анализ паттернов с учетом количественных параметров МНВ. Кроме того, была проведена оценка данных параметров в установленные временные точки наблюдения для определения потенциальной взаимосвязи вида паттерна с эффективностью антиангиогенной терапии и выявления прогностически ценных биомаркеров. Данные представлены в табл. 35.

Согласно полученным данным, максимальные значения площади МНВ и сосудистой плотности диагностированы при разреженном и смешанном паттернах, что согласуется с описанной выше выраженностью структурных изменений, являющихся маркерами экссудативной активности. Данные проведенного сравнительного анализа свидетельствуют о значительно более высоких исходных количественных показателях площади МНВ, площади сосудистой сети, плотности сосудов, GVC и GLD в глазах с сохраняющейся ОПЭ, персистенцией интра- и субретинальной жидкости после загрузочных инъекций по сравнению с пациентами, где получен «хороший» ответ и достигнута значимая резорбция ИРЖ и СРЖ. Это подтверждается и максимальным количеством статистически значимых ($p < 0,05$) взаимосвязей характеристик МНВ очень высокой силы ($r = 0,9-1$) при 2-м типе ответа по сравнению с 1-м (соответственно, 31 и 17).

Таблица 35 – Сравнительный анализ количественных параметров МНВ
в зависимости от вида паттерна

Параметр МНВ	Паттерн		
	плотный (n = 5, 10%)	разреженный (n = 40, 80%)	смешанный (n = 5, 10%)
Площадь МНВ, мкм ² исходно	2,68±0,78	3,24±0,21*	3,20± 0,44*
Площадь МНВ, мкм ² , 3 мес.	2,59±0,34*	3,07±0,32	2,91± 0,58**
Площадь МНВ, мкм ² , 1 год	2,58±0,11**	2,92± 0,11**	2,85±0,46*
Площадь МНВ, мкм ² , 3 года	2,42±0,08*	2,89±0,52	2,78±0,59
Площадь сосудов, мкм ² , исходно	1,73±0,14	1,9±0,17*	2,07±0,59*
Площадь сосудов, мкм ² , 3 мес.	1,62±0,22*	1,79±0,19	1,96±0,02
Площадь сосудов, мкм ² , 1 год	1,54±0,21*	1,73±0,28**	1,9±0,13**
Площадь сосудов, мкм ² , 3 года	1,51±0,65	1,63±0,32	1,82±0,26
GLD, мкм, исходно	1751,63±11,28*	1469,92±10,39*	1394,64±24,41
GLD, мкм, 3 мес.	1649,05±19,22	1380,50±10,41	1316,38±9,42*
GLD, мкм, 1 год	1555,12±10,45	1314,95±16,33*	1278,12±23,54
GLD, мкм, 3 года	1472,6± 23,67**	1281,69±22,50	1239,27±39,01
GVC, мкм, исходно	29,91±8,21	29,88±5,73*	26,64±4,59*
GVC, мкм, 3 мес.	27,52±7,37*	27,94±7,89*	24,1 ±3,11
GVC, мкм, 1 год	26,49±9,29	26,75±8,56	22,61±2,40**
GVC, мкм, 3 года	25,98±10,18*	25,55±9,28**	21,52 ±3,0*

Примечания: * – $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы), ** – $p > 0,05$ (данные статистически не значимы); «р» рассчитывался внутри параметра МНВ в разные временные точки наблюдения.

Тот факт, что более крупные МНВ с более высокими значениями сосудистого калибра и наибольшим линейным размером сохраняют признаки активности после 3 инъекций анти-VEGF, согласуется с нашим предположением о том, что эти мембраны развивались в течение более длительного периода времени и, таким образом, характеризуют большую активность заболевания и более устойчивы к лечению. Поскольку более высокий показатель плотности сосудов свидетельствует о более сложной сосудистой структуре, это можно объяснить более высокой активностью, несмотря на антиангиогенную терапию. Al-Sheikh M. et al. [18] также отмечают, что этот показатель можно использовать в качестве параметра для оценки активности заболевания. Кроме того, было показано, что структура мембраны, плотность и ход сосудов по-разному изменяются во внутренней и внешней областях МНВ после анти-VEGF терапии. Снижение уровня VEGF после введения ингибитора ангиогенеза вызывает закрытие периферических мелких капилляров и увеличение скорости кровотока, что приводит к расширению и созреванию внутренних сосудов, артериогенезу, характеризующемуся формированием сосудов большого диаметра, потерей тонких

капилляров и визуализацией анастомотических аркад. Через 24 часа после инъекции наблюдается обрезание мелких сосудов с редукцией более тонких анастомозов и потерей более тонких капилляров, что продолжается от 6 до 12 дней. Повторное открытие или новое прорастание сосудов наблюдается через 20–40 дней, появляется пролиферация и/или реканализация новых сосудов [122]. Помимо хориоидальной неоартериализации, меньший эксудативный сигнал после лечения анти-VEGF позволяет лучше визуализировать сеть неоваскулярных мембран на ОКТ-А [113]. Соответственно, чем плотнее паттерн, чем меньше диаметр формирующих сосудов, тем менее выражена эксудация, а соответственно, быстрее достигается резорбция жидкостей, подавляется активность и достигается «хороший» ответ (рис. 16).

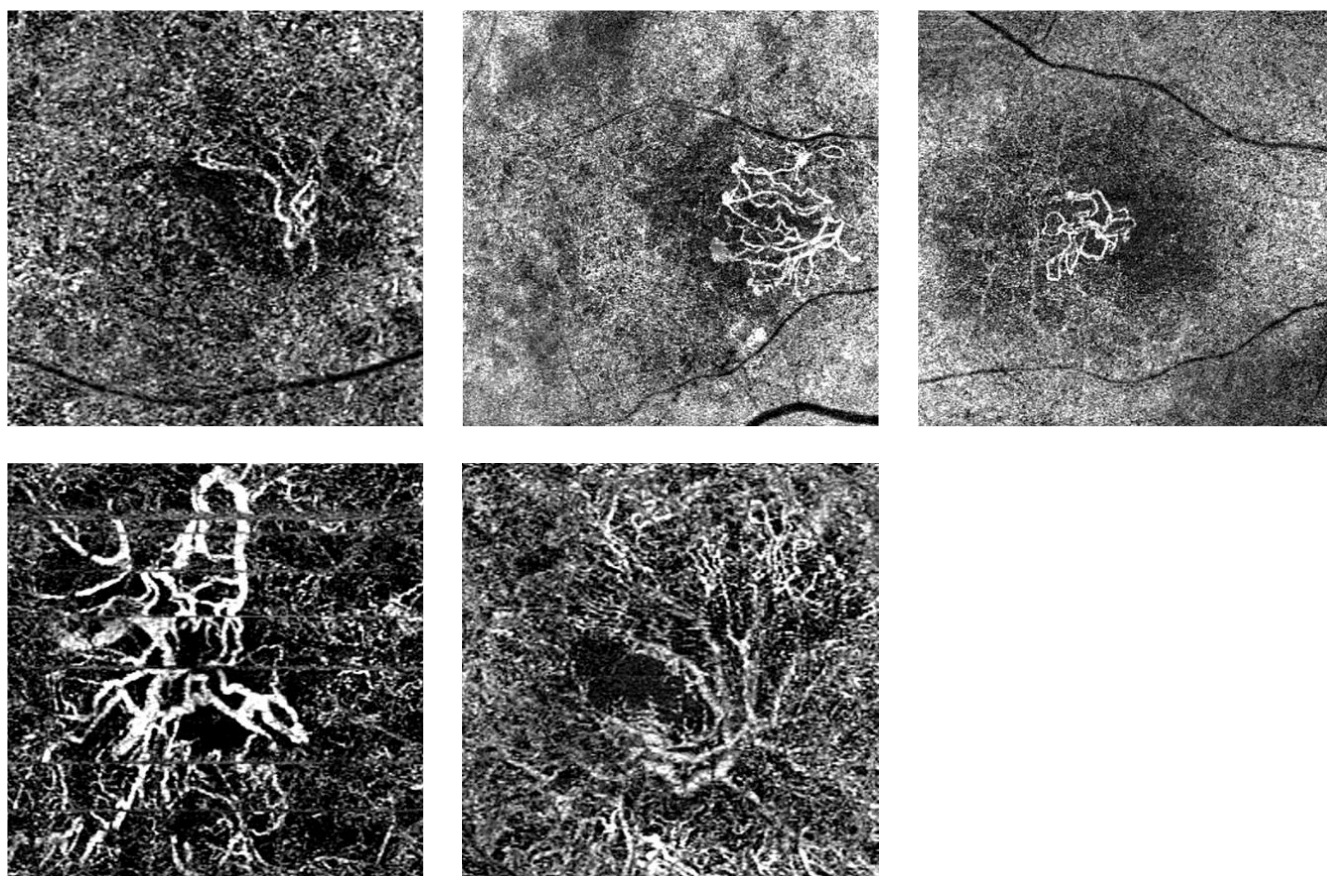


Рис. 16. Примеры ОКТ-А изображений неактивной МНВ после лечения

Большая площадь МНВ, более высокие ее структурные и микроваскулярные показатели при наличии частичного ответа требуют длительного и продолжительного лечения. Это согласовывается с рядом исследований, в которых также показано, что

выявление СРЖ при первоначальной постановке диагноза связано с большей площадью и наибольшим линейным размером сосудов МНВ [60, 158]. Таким образом, определение типа паттерна МНВ и ее количественных характеристик подтверждает нашу гипотезу о первичном значении структуры мембраны, являющейся триггером структурных изменений сетчатки, и ее определяющем влиянии на степень ответа на антиангиогенную терапию.

3.4. Связь длины теломер лейкоцитов и морфофункциональных параметров активности нВМД

Целью данного этапа работы стало изучение ассоциации ДТЛ с функциональными и анатомическими параметрами сетчатки пациентов с нВМД и их ответом на анти-VEGF терапию.

Теломеры представляют собой комплексы ДНК-белковых структур на концах хромосом, которые сохраняют стабильность и целостность хромосом [30]. В большинстве пролиферирующих клеток длина теломер динамична. В соматических клетках она постепенно снижается при каждом клеточном делении. Длина и скорость укорочения теломер – генетически детерминированные показатели [54]. Помимо проблемы концевой репликации, окислительный стресс и воспаление играют важную роль в ускорении потери теломер [53]. В последнее десятилетие ДТЛ стала важным маркером биологического старения, развития возраст-ассоциированных заболеваний и выживаемости, так как установлена обратная корреляция длины теломер с процессом старения клеток и возрастом человека [53, 156].

Анализ ДТЛ не выявил значимых ассоциаций с динамикой МКОЗ (рис. 17), целостностью эллипсоидной зоны, высотой ОНЭ и ОПЭ, наличием ИРЖ и ее динамикой, а также количеством инъекций. Вместе с тем обнаружена ассоциация ДТЛ с показателями активности неоваскулярного комплекса в динамике лечения: у пациентов с более короткой ДТЛ статистически значимо чаще детектировали активную МНВ и сохранение анастомотических аркад и петель после 3 загрузочных инъекций.

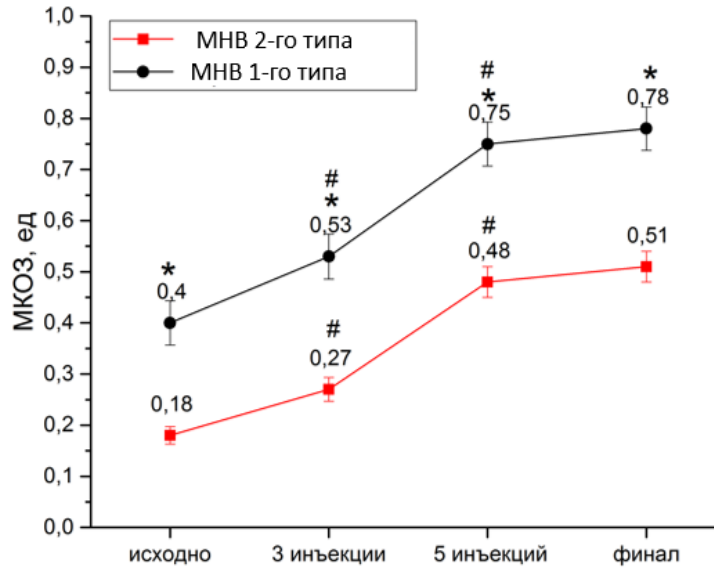


Рис. 17. Динамика МКОЗ в процессе лечения в зависимости от типа МНВ. М ± SEM (* – $p < 0,001$ между типами МНВ; # – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом)

Так, при оценке ДТЛ в зависимости от наличия анастомозов и петель после 3 инъекций были выявлены существенные различия ($p = 0,002$) (рис. 18а). Площадь под ROC-кривой составила $0,689 \pm 0,055$ с 95% ДИ: 0,582–0,797. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 18б). В результате сопоставления ДТЛ в зависимости от активности МНВ после 3 инъекций были выявлены существенные различия ($p < 0,0001$) (рис. 18в). Площадь под ROC-кривой составила $0,855 \pm 0,037$ с 95% ДИ: 0,783–0,928, $p < 0,001$ (рис. 18г).

Таким образом, ДТЛ ассоциирована с динамикой активности макулярной неоваскуляризации у пациентов с ВМД и эффективностью антиангиогенной терапии. У пациентов с большей ДТЛ чаще наблюдается переход от активной в неактивную МНВ уже после 3 загрузочных доз. Напротив, у пациентов с более короткой ДТЛ отмечается более высокая активность, определяемая по сохранению и количеству анастомозов и петель, требующая большего количества инъекций.

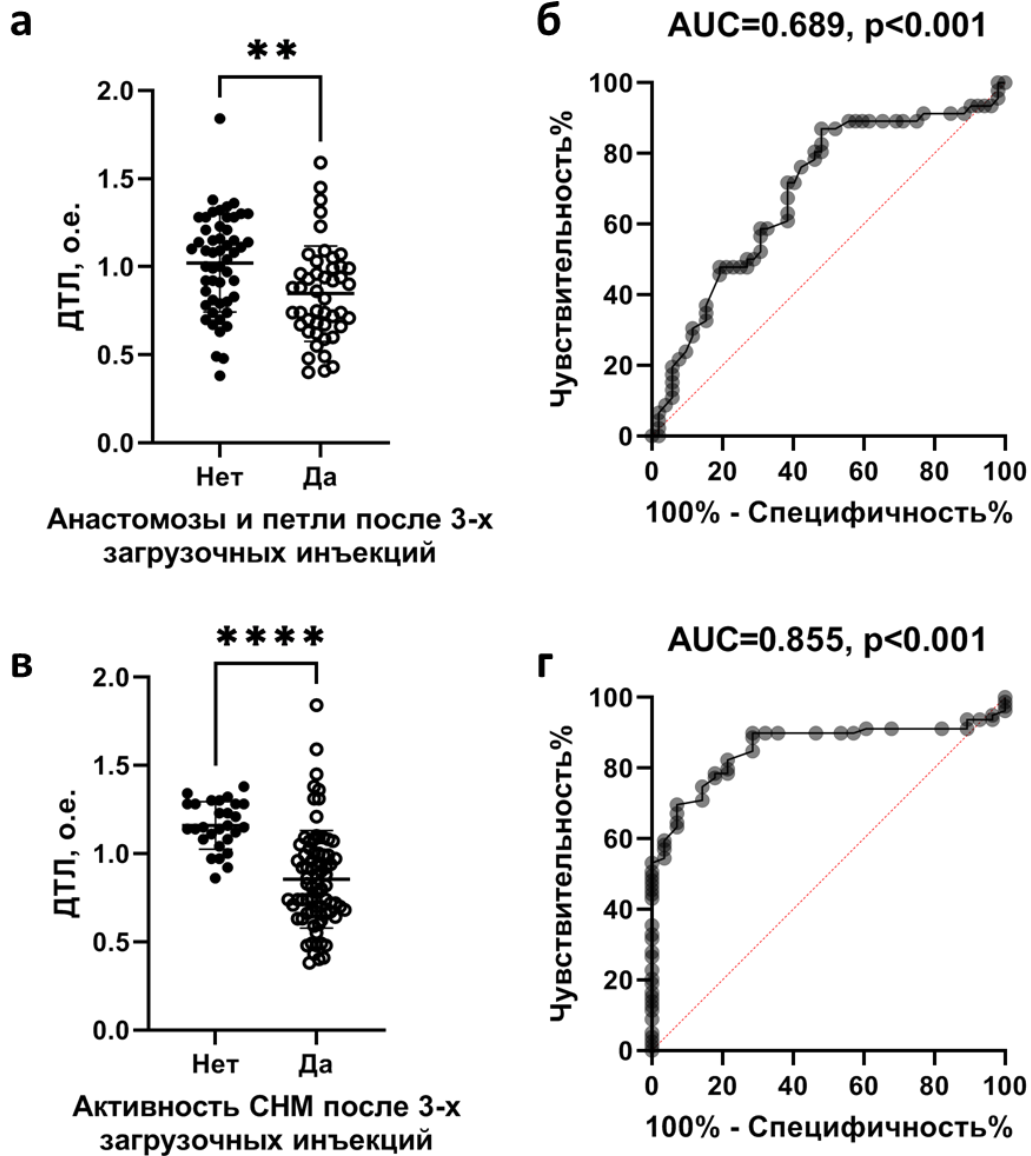


Рис. 18. Относительная ДТЛ у пациентов с нВМД в зависимости наличия анастомозов и петель (а) и активности СНМ (в) после 3 загрузочных инъекций. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности (б) наличия анастомозов и петель и (г) активности СНМ от ДТЛ после 3 загрузочных инъекций (** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,0001$ t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча)

Результаты корреляционного анализа относительной длины теломер лейкоцитов с ОКТ-А-характеристиками, числом инъекций и ответом на терапию продемонстрировали 23 статистически значимые корреляции разной силы и направленности, включающие 7 корреляций с высокой силой связи между переменными (r от 0,7 до 0,9) и 5 – средней (r от

0,5 до 0,7). Среди наиболее «сильных» корреляций были выявлены три прямые корреляции ДТЛ с исходными параметрами – площадью МНВ ($r = 0,72$), сосудистой сети ($r = 0,81$) и сосудистой плотностью ($r = 0,75$) и еще одна – с исходным GLD, но меньшей силой связи ($r = 0,54$). Площадь МНВ стала параметром с наибольшим числом (4) статистически значимых взаимосвязей с ДТЛ с коэффициентами корреляции, характеризующими «высокую» и «среднюю» силу взаимосвязи. При этом, наряду с исходным статусом, потенциальное клиническое значение связь площади МНВ с ДТЛ имела в следующие временные точки: после трех загрузочных инъекций ($r = -0,73$), в конце 1-го года ($r = -0,75$) и в конце 3-го года ($r = 0,54$). Корреляция ДТЛ с площадью сосудистой сети после 3 загрузочных инъекций также характеризовалась одной из наиболее сильных взаимосвязей ($r = 0,81$). Потенциальное значение временной точки «после 3 загрузочных инъекций» подтверждает наличие еще двух взаимосвязей ДТЛ – с VD и GLD через 3 месяца терапии (с r , соответственно, 0,56 и 0,49). Кроме того, были выявлены корреляции ДТЛ с «хорошим» ответом на терапию ($r = 0,69$) и количеством инъекций ($r = 0,67$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу того, что меньшая ДТЛ может быть ассоциирована с более агрессивным режимом лечения и потребностью в большем количестве инъекций. Точные механизмы, связывающие длину теломер как с патогенезом ВМД, так и с другими возраст-ассоциированными заболеваниями, не до конца понятны. Поскольку общепризнано важное значение клеточного старения в клетках пигментного эпителия для здоровья сетчатки, нельзя исключать этиологическую роль укорочения теломер в патогенезе ВМД. Однако наиболее вероятно, что ДТЛ представляет собой меру «сенесцентного» состояния организма, интегративный показатель, отражающий вклад генетических (длина теломер при рождении, экспрессия генов теломерного комплекса и системы репарации, активность теломеразы) и средовых (малоподвижный образ жизни, курение, плохое питание, хронические и инфекционные заболевания) факторов. Недавно в российской когорте в срезе 12-летнего наблюдения был убедительно показан прогностический потенциал ДТЛ в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности: лица с короткими ДТЛ имели более высокий риск смерти от всех причин и от ишемической болезни сердца в частности [156]. Согласно некоторым исследованиям длина теломер может быть маркером хронического

окислительного стресса и воспаления [53, 171]. Окислительный стресс и воспаление являются общими патофизиологическими механизмами, сопровождающими старение и развитие многих возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе ВМД [161]. Можно предположить, что выявленная связь между короткими ДТЛ и более поздним ответом на лечение у пациентов с ВМД опосредуется этими процессами. Нарастающая с возрастом дисфункция клеток РПЭ является ключевым признаком ВМД. Накопление липофусцина и его флуорофора N-ретинилиден-N-ретирилэтанолamina (A2E) способствует дегенерации клеток РПЭ. В исследовании *in vitro* было показано, что фотосенсибилизация A2E запускает механизмы клеточного старения, приводя к повреждению ДНК и делециям теломер. Более того, сверхэкспрессия теломеразы отменяет запускаемое A2E старение клеток РПЭ [166]. Интересно, что экспериментальные и клинические исследования показали, что природные активаторы теломеразы – астрагалозид и ТА-65, компоненты растения *Astragalus membranaceus*, – способны тормозить развитие ВМД [28, 56]. Эти работы свидетельствуют о вкладе дисфункции теломер в дегенерацию ПЭ и патогенез ВМД.

Ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество пациентов. Поэтому выявленная связь ДТЛ с динамикой активности неоваскулярной мембраны нуждается в верификации на более крупных выборках, а также показывает перспективность дальнейших исследований роли ДТЛ в качестве биомаркера. В целом результаты настоящего исследования подтвердили необходимость дальнейшего изучения различных биомаркеров возраст-зависимых заболеваний и их роли в развитии и клиническом течении ВМД. Существующие возможности мультимодальной визуализации сетчатки и хориоидеи в процессе постоянного мониторинга и долгосрочного наблюдения способствуют лучшему пониманию патофизиологических аспектов и эффективности лечения заболевания. Это необходимо для оптимизации клинических подходов и разработки алгоритмов терапии. Основой создания персонифицированных стратегий лечения может стать идентификация новых молекулярных маркеров, имеющих важное прогностическое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВМД – сложное многофакторное заболевание людей пожилого возраста. Несмотря на хорошие результаты и отсутствие альтернативных методов лечения, в современной клинической практике остается много вопросов по долгосрочной эффективности, выбору режимов терапии, мониторинга, временных точек принятия решений и оценки ответа на терапию. По-прежнему основными критериями активности являются структурные ОКТ-изменения, однако контроль активности МНВ остается не всегда используемым и востребованным ввиду разрозненности имеющихся критериев, недостаточной технической оснащенности, отсутствия подготовки и информированности специалистов. Несмотря на значимость и хорошие результаты, полученные нами при наблюдении сравнительно крупной выборки пациентов на протяжении трехлетнего периода, вопросы гетерогенности ответа, взаимосвязи с влиянием комплекса других факторов, определяющих выраженность тех или иных изменений, чувствительности к терапии стали инициаторами поиска дополнительных ассоциаций и механизмов сложного патогенетического каскада, лежащего в основе развития и прогрессирования нВМД. Несмотря на то что итогом целого ряда генетических исследований стало выявление генов и связанных с ними полиморфизмов, лежащих в основе ВМД, понимание того, как эти генетические варианты влияют на течение заболевания и чувствительность к антиангиогенной терапии, остается неполным. Учитывая выводы ряда исследователей о роли системы комплемента в патогенезе ВМД и непосредственно чрезмерной активации его альтернативного пути как одного из основных драйверов заболевания, проведенный нами анализ частоты и особенностей распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента *rs2285714*, *rs10490924* (*ARMS2*), *rs2230199* (*C3*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*) в группе пациентов с нВМД определил связь локусов *rs10490924* (*ARMS2*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*) с риском развития ВМД, предположительно, характерный для российской популяции. Генотип *rs2285714* гена *CFI* ассоциирован с тяжестью течения нВМД, определяемой по выраженности исходных структурных изменений ОКТ (высота ЦТС и ОНЭ), а также риску сохранения активности МНВ через 1 год у лиц, гомозиготных по

аллелю *T*, – в 3,6 раз выше (95% ДИ: 1,046–12,281, $p = 0,033$), шансы сохранения анастомозов — в 3,2 раза выше (95% ДИ: 1,006–10,273, $p = 0,041$) по сравнению с другими вариантами генотипов. Наличие аллеля *T* гена *rs2285714* в доминантной модели ассоциировано с наличием статистически значимо более высоких показателей ОНЭ после 3 инъекций (на 9,4 мкм). Предпосылкой положительного ответа на антиангиогенную терапию обладает протективный генотип *AA rs800292 (CFH)*: у пациентов с его наличием исходно не диагностированы ИРК и отсутствовала активность МНВ после 3 загрузочных инъекций.

Результаты проведенного нами долгосрочного наблюдения пациентов, получающих анти-VEGF терапию в течение трехлетнего периода, свидетельствуют о возможности сохранения и/или дальнейшего улучшения достигнутых морфофункциональных результатов в течение первого года с последующим уменьшением потребности в визитах и инъекциях с достижением максимального контроля и подавлением активности МНВ. Использование индивидуализированного подхода, основанного на протоколе T&E, позволило добиться повышения МКОЗ с $0,24 \pm 0,21$ до $0,36 \pm 0,27$ к концу первого года с сохранением максимально достигнутых морфофункциональных результатов к концу третьего года (в частности, МКОЗ к концу периода наблюдения составила $0,35 \pm 0,27$). Четкий мониторинг и контроль за динамикой структурных характеристик осуществлялся на протяжении всего периода наблюдения. Среднее количество визитов в первый год составило $13,3 \pm 1,2$, во второй год – $8,0 \pm 0,9$, в третий – $7,2 \pm 0,7$. В течение первого года среднее количество инъекций составило $7,39 \pm 1,28$ со снижением до $4,63 \pm 0,97$ и $4,06 \pm 0,81$ в течение второго и третьего года. Значимой временной точкой для оценки функциональных исходов был определен период после 3 загрузочных инъекций. Взаимосвязи между функциональными и структурными параметрами при характеристике исходного (до начала лечения) состояния пациента рассматриваются как характеристики «профиля пациента», и, соответственно, наиболее значимым показателем явилась исходная МКОЗ, которая максимально определяла уровень повышения зрительных функций на фоне антиангиогенной терапии во все временные точки наблюдения с максимально высокой силой корреляционной взаимосвязи ($r > 0,78$). Исходная ЦТС аналогично имела прямые корреляции с показателями как после 3 инъекций, так и к концу первого года, началу второго и концу третьего года ($r > 0,9$), при

этом зависимость между МКОЗ и ЦТС была представлена обратными корреляциями также высокой силы, что определяло степень ответа. Необходимо отметить, что уже после 3 загрузочных инъекций «хороший» ответ зарегистрирован в 70,49% случаев, «частичный» – в 29,51% случаев, в то время как «плохой» или отсутствие ответа не отмечались.

Оценка «общепринятых» морфофункциональных показателей (МКОЗ, ЦТС, ОПЭ, ОНЭ и др.) на протяжении наблюдения характеризуется положительной динамикой на фоне анти-VEGF терапии, при этом во всех случаях достигался контроль активности («хороший» или «частичный» ответ) с максимальным (по сравнению с исходным) ответом через 3 месяца терапии. Анализ прогностической значимости маркеров, изученных с помощью ОКТ-А, стал ключевым в оценке микроструктурных изменений в сетчатке, в том числе во взаимосвязи с «общепринятыми» структурными показателями. Определение фенотипа МНВ, характеризуемого одной из структурных разновидностей паттерна, не показало связь с типом МНВ, но определило особенности течения заболевания. Так, «плотный» паттерн ассоциирован, несмотря на гиперрефлективную сосудистую сеть и более высокую пролиферативную активность, сопровождающуюся активной экссудацией, с быстрым достижением «хорошего» ответа при своевременном начале и правильном режиме терапии. «Разреженный» паттерн, учитывая большую площадь мембраны, более крупный диаметр сосудов и наличие межсосудистых пространств, достаточно выраженную упорядоченную сеть сосудов среднего и крупного калибра, множественные петли, анастомотические аркады, являющиеся причиной выраженных обширных экссудативных изменений, несмотря на «хороший» ответ, характеризовался максимальной потребностью в инъекциях. Показано комплексное влияние (всех четырех критериев) качественных характеристик неоваскулярного поражения на количество инъекций ($p < 0,0001$). Ключевыми ОКТ-А-характеристиками, взаимосвязанными с количеством инъекций и морфофункциональными параметрами (МКОЗ, ОНЭ, ОПЭ), являлись площадь сосудистой сети и площадь МНВ при их оценке исходно и после 3 загрузочных инъекций. Между обоими показателями были выявлены тесные взаимосвязи при МНВ как 1-го, так и 2-го типа на протяжении всего периода наблюдения. Данные проведенного сравнительного анализа свидетельствуют о значительно более высоких исходных количественных показателях площади МНВ, площади сосудистой сети, плотности сосудов, GVC и GLD в глазах с сохраняющейся ОПЭ,

персистенцией СРЖ, ИРЖ после загрузочных инъекций по сравнению с пациентами, где получен «хороший» ответ и достигнута ее значимая резорбция. Ключевыми параметрами с наибольшим количеством потенциально клинически значимых взаимосвязей (с очень высокой силой взаимосвязи с $p < 0,05$) являлись при «хорошем» типе ответа – площадь МНВ, при «частичном» ответе – плотность сосудов и наибольший сосудистый калибр. Определение типа паттерна МНВ и ее количественных характеристик подтвердило гипотезу о первичном значении структуры мембраны, являющейся триггером структурных изменений сетчатки и ее определяющем влиянии на степень ответа на антиангиогенную терапию.

Изучение относительной длины теломер лейкоцитов, являющихся маркерами старения и индикатором биологического или клеточного возраста, позволило выявить их связь с активностью МНВ. У пациентов с большей ДТЛ чаще наблюдается переход из активной МНВ в неактивную МНВ уже после 3 загрузочных инъекций. Напротив, у пациентов с более короткой ДТЛ достоверно чаще сохраняется активность МНВ и детектируется наличие анастомозов и петель, являющихся важными составляющими экссудативного процесса, определяющими также потребность в большем количестве интравитреальных инъекций.

Результаты проведенных исследований подтвердили необходимость строгого мониторинга активности нВМД, индивидуального подхода к выбору интервала между инъекциями, соблюдения выбранного режима терапии, в основе которого лежит контроль за активностью МНВ. Именно анализ фенотипических и качественных характеристик макулярной неоваскуляризации является предиктором тяжести течения заболевания, выраженности экссудации, проявлением которой становятся структурные маркеры, общепризнанно характеризующие эффективность антиангиогенной терапии. Связь особенностей распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента, определение роли рискованных и протективных аллелей, укорочение длины теломер лейкоцитов, имеющих непосредственное влияние на активность МНВ и потребность в терапии являются подтверждением комбинированного многофакторного воздействия окислительного стресса, воспаления, подавления активности и необходимости дальнейшего изучения различных биомаркеров и их роли в развитии и клиническом течении ВМД. Существующие возможности мультимодальной визуализации сетчатки и хориоидеи в процессе постоянного мониторинга и долгосрочного наблюдения способствуют лучшему

пониманию патофизиологических аспектов и эффективности лечения заболевания. Это необходимо для оптимизации клинических подходов и разработки алгоритмов терапии.

Таким образом, полученные результаты подтверждают важность выбранного индивидуализированного режима терапии со строгим следованием трем загрузочным инъекциям на старте, использованием мультимодальной визуализации в оценке активности и ответа, соблюдением режима T&E и потенциал использования «новых» маркеров (ДТЛ и SNPs) как основы персонализированного подхода в ведении нВМД.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования установлена связь полиморфизмов локусов *rs10490924* (*ARMS2*), *rs800292* (*CFH*) и *rs6677604* (*CFH*) с риском развития нВМД, предположительно, характерная для российской популяции. Генотип *G/T rs10490924* гена *ARMS2* ассоциирован с более чем двукратным увеличением риска нВМД (ОШ = 2,17; 95% ДИ = 1,23–3,81; $P < 0,0001$, генотип *T/T rs10490924* гена *ARMS2* – с приблизительно пятикратным (ОШ = 4,76; 95% ДИ = 2,33–9,72; $P < 0,0001$). Присутствие аллеля *A rs800292* гена *CFH* и *rs6677604* гена *CFH* является протективным, снижая риск развития нВМД в 2 раза (ОШ = 0,48; 95% ДИ = 0,31–0,74; $P = 0,0007$ и ОШ = 0,53; 95% ДИ = 0,34–0,82; $P = 0,0042$, соответственно).

2. Генотип *rs2285714* гена *CFI* ассоциирован с тяжестью нВМД, определяемой по выраженности исходных структурных изменений по результатам ОКТ. Аллель *T* ассоциирован с исходной высотой ЦТС и ОНЭ. Замена генотипа на *C/T* соответствует повышению ЦТС на 20,9 мкм, а на *T/T* – на 24 мкм. Носители генотипа *TT rs2285714 CFI* характеризуются худшим ответом на антиангиогенную терапию: шансы обнаружения активности субретинальной неоваскулярной мембраны через 1 год у лиц, гомозиготных по аллелю *T*, в 3,6 раз выше (95% ДИ: 1,046–12,281, $p = 0,033$), шансы сохранения анастомозов – в 3,2 раза выше (95% ДИ: 1,006–10,273, $p = 0,041$) по сравнению с другими вариантами генотипов. Наличие аллеля *T* гена *rs2285714* в доминантной модели ассоциировано с наличием статистически значимо более высоких показателей ОНЭ после 3 загрузочных инъекций (на 9,4 мкм).

3. Предпосылкой положительного ответа на антиангиогенную терапию обладает протективный генотип *AA rs800292* (*CFH*): у пациентов с его наличием исходно не диагностированы ИРК, отсутствовала активность МНВ после 3 загрузочных инъекций.

4. Результаты долгосрочного (трехлетнего) наблюдения пациентов свидетельствуют о возможности достижения и поддержания значимого морфофункционального улучшения (с повышением доли глаз с МКОЗ 0,5–1,0 в 2,7 раз) и

стойким подавлением активности МНВ с уменьшением числа инъекций с $7,39 \pm 1,28$ (1-й год) до $4,06 \pm 0,81$ (3-й год).

5. Выявлены статистически значимые корреляции с максимальной силой взаимосвязи ($r = 0,9-1$), включающие, главным образом, два ОКТ-А-параметра – «площадь МНВ» и «площадь сосудистой сети» исходно и после 3 инъекций, потенциально влияющие на прогнозирование ответа: в частности, площадь МНВ с ОПЭ на высоте (1-й год) ($r = 0,92$, $p < 0,001$) и МКОЗ (2-й год) ($r = -0,93$, $p < 0,001$).

6. Показатели площади МНВ и сосудистой сети исходно и после 3 загрузочных инъекций являются ключевыми прогностическими характеристиками потребности в антиангиогенной терапии ($r = 0,91$; $r = 0,93$, соответственно) и 3-й год ($r = -0,89$), соответственно. Предиктором «хорошего» ответа являются «плотный» паттерн, площадь МНВ; «частичного» ответа – «разреженный» и «смешанный» паттерны, плотность сосудов и наибольший сосудистый калибр.

7. ДТЛ ассоциирована с активностью макулярной неоваскуляризации на фоне антиангиогенной терапии: бóльшая ДТЛ ассоциирована с более частым переходом МНВ из активной в неактивную, а меньшая – с сохранением анастомозов и петель, свидетельствующих о сохранении активности нВМД, при оценке после 3 загрузочных инъекций.

8. Наибольшее потенциальное клиническое значение для оценки функциональных и морфологических показателей и прогнозирования дальнейшей динамики в их взаимосвязи с биомаркерами (офтальмологическими, генетическими), является четвертый месяц терапии (после 3 загрузочных инъекций).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ведении пациентов с нВМД для достижения улучшения морфофункциональных показателей с подавлением активности патологического процесса и возможностью получения полного ответа на терапию с потенциальным снижением терапевтической «нагрузки» (количества инъекций) ключевым является формирование приверженности к режиму T&E с минимальными отклонениями от графика визитов и инъекций, основанном на комплексном анализе оценки активности нВМД.

2. Выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с ответом на анти-VEGF терапию, следует учитывать для раннего выявления пациентов с нВМД, у которых может быть более эффективно применение альтернативного лечения и показано переключение на другой препарат. Исследование генетических полиморфизмов может быть также рекомендовано пациентам с отсутствием нВМД, но наличием других факторов риска ее развития для уточнения индивидуальной предрасположенности.

3. Ключевыми временными точками, которые позволяют оценить достижение полного или частичного ответа, динамику маркеров активности нВМД и потребность в инъекциях к первому и третьему году терапии, являются первый визит пациента и период после трех загрузочных инъекций. Принципиально важным является определение типа и площади МНВ, площади сосудистой сети, типа паттерна, наибольшего сосудистого калибра как критериев для анализа и прогнозирования ответа.

4. Представляется перспективной возможность исходной оценки ДТЛ и генетических полиморфизмов в качестве предикторов течения заболевания и контроля его активности.

Чек-лист рекомендаций по оценке характеристик и временных параметров

Характеристика	Когда оценить	Тип взаимосвязи	Прогнозируемый параметр	Период
ТТ генотип RS2285714 CFI	Исходно	Наличие	Сохранение активности СНМ	Через 1 год
ДТЛ	Исходно	Большая ДТЛ	Более частый переход МНВ из активной в неактивную	После 3 загрузочных инъекций
		Меньшая ДТЛ	Сохранение активности нВМД (сохранение анастомозов и петель)	
МКОЗ	Исходно	Прямая корреляция	МКОЗ	После 3 ИВИ, через 1 год, 2 года
			№ инъекций	В течение 2-го года
	После 3 ИВИ	Прямая корреляция	МКОЗ	Через 1 год, 2 года
			ЦТС	Через 2 года
ЦТС	После 3 ИВИ	Прямая корреляция	ЦТС	Через 1 год, 2 года, 3 года
			№ инъекций	В течение 2-го года
Площадь МНВ	Исходно	Обратная корреляция	№ инъекций	В течение 3-го года
		Прямая корреляция	Высота ОПЭ	Через 1 год
	После 3 ИВИ	Обратная корреляция	МКОЗ	Через 1 год
Площадь сосудистой сети	Исходно	Прямая корреляция	№ инъекций	В течение 1-го года
			Площадь МНВ	В течение 3 лет
	После 3 ИВИ	Обратная корреляция	№ инъекций	В течение 3-го года

Примечание: использованы только корреляции с $r \geq 0,7$, $p < 0,05$.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИВИ – интравитреальные инъекции
- ИРК – интравитреальные кисты
- МА – макулярная атрофия
- МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения
- МНВ – макулярная неоваскуляризация
- НЭС – нейроэпителий сетчатки
- ОНЭ – отслойка нейроэпителия сетчатки
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография
- ОПЭ – отслойка пигментного эпителия сетчатки
- ПЭС – пигментный эпителий сетчатки
- ЦТС – центральная толщина сетчатки
- EZ – ellipsoid zone / эллипсоидная зона
- VD – vascular density / сосудистая плотность
- GVC – greatest vascular caliber / наибольший сосудистый калибр
- GLD – greatest linear dimension / наибольший линейный размер
- VEGF – vascular endothelial growth factor / фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Будзинская М.В., Афанасьева М.А., Плюхова А.А., Новиков И.А., Шеланкова А.В., Андреева И.В. Эффективность анти-VEGF-терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации при различных типах локализации экссудативной жидкости // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 6. – С. 12–17.
2. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Алхарки Л. Современные тенденции анти-VEGF-терапии возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. – 2023. – Т. 139. № 3-2. – С. 46–50.
3. Будзинская М.В., Плюхова А.А., 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.
4. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Андреева И.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 5. – С. 7–13.
5. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Зайцева О.В. и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – С. 251–263.
6. Офтальмология: национальное руководство / ред. С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова, В.В. Нероев, Х.П. Тахчиди. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 904 с. – (Серия «Национальное руководство»).
7. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Длина теломер лейкоцитов и ответ на антиангиогенную терапию у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, № 6. – С. 823–830.

8. Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Васильева М.А., Никулич И.Ф., Дербенева А.С. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 2. – С. 114–122.
9. Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Васильева М.А., Тарасов М.С., Чубарь Н.В., Зубкова М.Ю. Диагностика и клинические особенности неэкссудативной макулярной неоваскуляризации // Вестник офтальмологии. – 2023. – Т. 139, № 1. – С. 138.
10. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гусаревич О.Г. Антиангиогенная терапия возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134, № 6. – С. 59–67.
11. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И. и др. Полиморфизм генов цитокинов у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 2. – С. 8–13.
12. Шеланкова А.В., Будзинская М.В., Андреева И.В., Афанасьева М.А. Реальная клиническая практика применения антиангиогенной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Ретроспективный анализ функциональных результатов // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4. – С. 207–213.
13. Abdelfattah N.S., Zhang H., Boyer D.S., Rosenfeld P.J., Feuer W.J., Gregori G. et al. Drusen volume as a predictor of disease progression in patients with late age-related macular degeneration in the fellow eye // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 1839–1846.
14. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., Islam A.F., Guymer R.H., Baird P.N. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120. – P. 1641–1648.
15. Adrean S.D., Chaili S., Ramkumar H., Pirouz A., Grant S. Consistent Long-Term Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed by 50 or More Anti-VEGF Injections Using a Treat-Extend-Stop Protocol // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125, № 7. – P. 1047–1053.

16. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 // *Archives of ophthalmology*. – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1417.
17. Akiyama M., Takahashi A., Momozawa Y., Arakawa S., Miya F. et al. Genome-wide association study suggests four variants influencing outcomes with ranibizumab therapy in exudative age-related macular degeneration // *J Hum Genet*. – 2018. – Vol. 63, 10. – P. 1083–1091.
18. Al-Sheikh M., Iafe N.A., Phasukkijwatana N., Sadda S.R., Sarraf D. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography // *Retina*. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 220–230.
19. Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., Gavin M., Ghanchi F. et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD // *Eye (Lond)*. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 721–731.
20. Amoroso F., Miere A., Semoun O., Jung C., Capuano V., Souied E.H. Optical coherence tomography angiography reproducibility of lesion size measurements in neovascular age-related macular degeneration (AMD) // *Br J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 102, № 6. – P. 821–826.
21. Armento A., Ueffing M., Clark S.J. The complement system in age-related macular degeneration // *Cell Mol Life Sci*. – 2021. – Vol. 78. – P. 4487–4505.
22. Arrigo A., Aragona E., Saladino A. et al. The impact of different thresholds on optical coherence tomography angiography images binarization and quantitative metrics // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – P. 14758.
23. Asai T., Ikuno Y., Nishida K. Macular microstructures and prognostic factors in myopic subretinal hemorrhages // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 226–232.
24. Aygun F.B., Kadayıfcılar S., Ozgul R.K., Eldem B. Complement Factor I Gene Polymorphism in a Turkish Age-Related Macular Degeneration Population // *Ophthalmologica*. – 2020. – Vol. 243. – P. 187–194.
25. Bailey S.T., Thaware O., Wang J. et al. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization and Progression to Exudative Choroidal Neovascularization Using OCT Angiography // *Ophthalmol Retina*. – 2019. – Vol. 3, № 8. – P. 629–636.

26. Balikova I., Postelmans L., Pasteels B., Coquelet P., Catherine J. et al. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration // *BMJ Open Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 4. – P. e000273.
27. Banevicius M., Gedvilaite G., Vilkeviciute A. et al. Association of relative leukocyte telomere length and genetic variants in telomere-related genes (TERT, TERT-CLPTM1, TRF1, TNKS2, TRF2) with atrophic age-related macular degeneration // *Ophthalmic Genet.* – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 189–194.
28. Berezutsky M.A., Durnova N.A., Vlasova I.A. Experimental and Clinical Studies of Mechanisms of the Antiaging Effects of Chemical Compounds in *Astragalus membranaceus* // *Adv Gerontol.* 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 142–149.
29. Berg K., Roald A.B., Navaratnam J., Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration // *Acta Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95, № 8. – P. 796–802.
30. Bernadotte A., Mikhelson V.M., Spivak I.M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence // *Aging (Albany NY).* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 3–11.
31. Bhisitkul R., Mendes T., Rofagha S. et al. Macular Atrophy Progression and 7-Year Vision Outcomes in Subjects From the ANCHOR, MARINA, and HORIZON Studies: the SEVEN-UP Study // *Am J Ophthalmol.* – 2015 – Vol. 159, № 5. – P. 915–924.
32. Bhutto I., Luttu G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex // *Mol Aspects Med.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 295–317.
33. Boyer N.P., Higbee D., Currin M.B., Blakeley L.R., Chen C. et al. Lipofuscin and N-retinylidene-N-retinylethanolamine (A2E) accumulate in retinal pigment epithelium in absence of light exposure: their origin is 11-cis-retinal // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 26. – P. 22276–22286.
34. Brantley M.A. (Jr), Fang A.M., King J.M., Tewari A., Kymes S.M., Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114. – P. 2168–2173.

35. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., Heier J.S., Sy J.P., Ianchulev T.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116, № 1. – P. 57–65.e5.
36. Cao S., Ko A., Partanen M., Pakzad-Vaezi K. et al. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration // *Am J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 156, № 6. – P. 1176–1183.
37. Carnevali A., Cicinelli M.V., Capuano V., Corvi F., Mazzaferro A. et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization // *Am J Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 169. – P. 189–198.
38. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res*. – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. e47.
39. Chakravarthy U., Havelio M., Syntosi A., Pillai N., Wilkes E. et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD // *Eye (Lond)*. – 2021. – Vol. 35, № 11. – P. 2983–2990.
40. Chang W., Noh D.H., Sagong M., Kim I.T. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population // *Mol Vis*. – 2013. – Vol. 19. – P. 702–709.
41. Chaudhary V., Brent M., Lam W. C., Devenyi R., Teichman J. et al. Genetic risk evaluation in wet age-related macular degeneration treatment response // *Ophthalmologica*. – 2016. – Vol. 236. – P. 88–94.
42. Chen H., Yu K.D., Xu G.Z. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e42464.
43. Chen G., Tzekov R., Li W., Jiang F., Mao S., Tong Y. Pharmacogenetics of complement factor H Y402H polymorphism and treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a metaanalysis // *Sci Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 14517.
44. Chen M., Glenn J.V., Dasari S. et al. RAGE regulates immune cell infiltration and angiogenesis in choroidal neovascularization // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e89548.

45. Clark S.J., Bishop P.N. The eye as a complement dysregulation hotspot // *Semin Immunopathol.* – 2018. – Vol. 40. – P. 65–74.
46. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., Ying G.S., Jaffe G.J., Grunwald J.E., Toth C., Redford M., Ferris F.L. 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119, № 7. – P. 1388–1398.
47. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Maguire M.G., Martin D.F., Ying G.S., Jaffe G.J., Daniel E. et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123, № 8. – P. 1751–1761.
48. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group // *Ophthalmology.* – 2020. – Vol.127, № 5. – P. 616–636.
49. Coscas F., Cabral D., Pereira T. et al. Quantitative optical coherence tomography angiography biomarkers for neovascular age-related macular degeneration in remission // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. e0205513.
50. Coscas G.J., Lupidi M., Coscas F., Cagini C., Souied E.H. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a New Diagnostic Challenge // *Retina.* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2219–2228.
51. Costanzo E., Miere A., Querques G., Capuano V., Jung C., Souied E.H. Type 1 choroidal neovascularization lesion size: indocyanine green angiography versus optical coherence tomography angiography // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 9. – P. 307–313.
52. Dedania V.S., Grob S., Zhang K., Bakri S.J. Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration // *Retina* – 2015. – Vol. 35. – P. 381–391.
53. Demanelis K., Jasmine F., Chen L.S. et al. Determinants of telomere length across human tissues // *Science.* – 2020. – Vol. 369, № 6509. – P. eaaz6876.

54. de Punder K., Heim C., Wadhwa P.D., Entringer, S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 101. – P. 87–100.
55. Dikmetas O., Kadayifcilar S., Eldem B. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab // *Mol Vis*. – 2013. – Vol. 19. – P. 2571–2578.
56. Dow C.T., Harley C.B. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration – a pilot study // *Clin Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 10. – P. 243–249.
57. Ebner C., Wernigg C., Schütze C. et al. Retinal pigment epithelial characteristics in eyes with neovascular age-related macular degeneration // *Wien Klin Wochenschr*. – 2021. – Vol. 133. – P. 123–130.
58. El Ameen A., Cohen S.Y., Semoun O., Miere A., Srour M. et al. Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography // *Retina*. – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2212–2218.
59. Enders P., Scholz P., Muether P.S., Fauser S. Variability of disease activity in patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *Eye*. – 2016. – Vol. 30. – P. 1072–1076.
60. Faatz H., Rothaus K., Ziegler M., Book M., Heimes-Bussmann B. et al. Vascular Analysis of Type 1, 2, and 3 Macular Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Shows New Insights into Differences of Pathologic Vasculature and May Lead to a More Personalized Understanding // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 694.
61. Faatz H., Rothaus K., Ziegler M., Book M., Spital G. et al. The Architecture of Macular Neovascularizations Predicts Treatment Responses to Anti-VEGF Therapy in Neovascular AMD // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 2807.
62. Fayzieva U.S., Maksudova Z.R., Siddikov Z.U. et al. OCT-angiography in the efficiency assessment of the anti-angiogenic therapy of exudative form of age-related macular degeneration // *Modern technologies in ophthalmology*. – 2019. – Vol. 1. – P. 305–309.
63. Figurska M., Rękas M. Three-Year Outcomes of Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment in Polish Therapeutic Programs // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 58, № 1. – P. 42.

64. Framme C., Eter N., Hamacher T. et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany: Twelve-Month Outcomes of PERSEUS // *Ophthalmol Retina*. – 2018. – Vol. 2, № 6. – P. 539–549.
65. Francis P.J., Zhang H., Dewan A., Hoh J., Klein M. L. Joint effects of polymorphisms in the HTRA1, LOC387715/ARMS2, and CFH genes on AMD in a Caucasian population // *Mol Vis*. – 2008. – Vol. 14. – P. 1395–1400.
66. Fritsche L.G., Igl W., Bailey J.N., Grassmann F., Sengupta S. et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants // *Nat Genet*. – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 134–143.
67. Garrido-Martín D., Borsari B., Calvo M., Reverter F., Guigó R. Identification and analysis of splicing quantitative trait loci across multiple tissues in the human genome // *Nat Commun*. – 2021. – Vol. 12. – P. 727.
68. Geerlings M.J., de Jong E.K., den Hollander A.I. The complement system in age-related macular degeneration: A review of rare genetic variants and implications for personalized treatment // *Mol Immunol*. – 2017. – Vol. 84. – P. 65–76.
69. Gerding H. Long-term Results of Intravitreal Anti-VEGF Injections in Wet AMD: A Meta-Analysis // *Klin Monbl Augenheilkd*. – 2016. – Vol. 233, № 4. – P. 471–474.
70. Gerding H., Loukopoulos V., Riese J., Hefner L., Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 249, № 5. – P. 653–662.
71. Giorno P., Iacono P., Scarinci F., Di Renzo A., Varano M., Parravano M. Microvasculature changes of myopic choroidal neovascularization and the predictive value of feeder vessel disappearance after ranibizumab treatment revealed using optical coherence tomography angiography // *Ophthalmologica*. – 2020. – Vol. 243, № 4. – P. 263–270.
72. Habibi I., Kort F., Sfar I., Chebil A., Bouraoui R. et al. Effect of risk alleles in CFH, C3, and VEGFA on the response to intravitreal bevacizumab in Tunisian patients with neovascular age-related macular degeneration // *Klin Monbl Augenheilkd*. – 2016. – Vol. 233. – P. 465–470.
73. Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V. et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – Vol. 102, № 20. – P. 7227–7232.

74. Hagstrom S.A., Ying G.S., Pauer G.J., Sturgill-Short G.M., Huang J. et al. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – P. 593–599.
75. Hagstrom S.A., Ying G.S., Maguire M.G., Martin D.F., CATT Research Group; Gibson J., Lotery A., Chakravarthy U., IVAN Study Investigators. VEGFR2 Gene Polymorphisms and Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology* – 2015 – Vol. 122. – P. 1563–1568.
76. Hallam T.M., Marchbank K.J., Harris C.L., Osmond C., Shuttleworth V.G. et al. Rare Genetic Variants in Complement Factor I Lead to Low FI Plasma Levels Resulting in Increased Risk of Age-Related Macular Degeneration // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2020. – Vol. 61. – P. 18.
77. Handa J.T., Bowes Rickman C., Dick A.D., Gorin M.B., Miller J.W. et al. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration // *Nat Commun*. – Vol. 10, № 1. – P. 3347.
78. Hautamaki A., Kivioja J., Seitsonen S., Savolainen E.R., Liinamaa M.J., Luoma A., Jarvela I., Immonen I. The IL-8, VEGF, and CFH polymorphisms and bevacizumab in age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 973. – P. e971.
79. Hautamäki A., Seitsonen S., Holopainen J.M. et al. The genetic variant rs4073 A→T of the Interleukin-8 promoter region is associated with the earlier onset of exudative age-related macular degeneration // *Acta Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 93, № 8. – P. 726–733.
80. Ho A.C., Busbee B.G., Regillo C.D., Wieland M.R., Van Everen S.A., Li Z., Rubio R.G., Lai P.; HARBOR Study Group. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 11. – P. 2181–2192.
81. Heesterbeek T.J., Lechanteur Y.T.E., Lorés-Motta L., Schick T., Daha M.R. et al. Complement Activation Levels Are Related to Disease Stage in AMD // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 18.
82. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration // *Br J Ophthalmol* 2015. – Vol. 99. – P. 220–226.

83. Hong N., Shen Y., Yu C.Y., Wang S.Q., Tong J.P. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to antiVEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // *Acta Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 94. – P. 334–345.
84. Hu Z., Xie P., Ding Y., Yuan D., Liu Q. Association between variants A69S in ARMS2 gene and response to treatment of exudative AMD: a meta-analysis // *Br J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99. – P. 593–598.
85. Huang D., Zhou Y., Yi X., Fan X., Wang J. et al. VannoPortal: multiscale functional annotation of human genetic variants for interrogating molecular mechanism of traits and diseases // *Nucleic Acids Res.* – 2022. – Vol. 50, D1. – P. D1408–D1416.
86. Imai D., Mori K., Horie-Inoue K., Gehlbach P.L., Awata T., Inoue S., Yoneya S. CFH, VEGF, and PEDF genotypes and the response to intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration // *J Ocul Biol Dis Infor.* – 2010. – Vol. 3. – P. 53–59.
87. Immonen I., Seitsonen S., Saionmaa O., Fyhrquist F. Leucocyte telomere length in age-related macular degeneration // *Acta ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91, № 5. – P. 453–456.
88. Jager R.D., Mieler W.F., Miller J.W. Age-related macular degeneration // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2606–2617.
89. Jia Y., Bailey S.T., Wilson D.J., Tan O., Klein M.L. et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121, № 7. – P. 1435–1444.
90. Jia H., Lu B., Zhao Z., Yu Y., Wang F. et al. Prediction of the short-term efficacy of anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography // *Eye Vis (Lond).* – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 16.
91. Keenan T.D., Toso, M., Pappas C., Nichols L., Bishop P.N., Hageman G.S. Assessment of Proteins Associated With Complement Activation and Inflammation in Maculae of Human Donors Homozygous Risk at Chromosome 1 CFH-to-F13B // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56. – P. 4870–4879.
92. Keiner C.M., Zhou H., Zhang Q., Wang R.K., Rinella N.T., Oldenburg C.E. et al. Quantifying choriocapillaris hypoperfusion in patients with choroidal neovascularization using swept-source OCT angiography // *Clin Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1613–1620.

93. Kuehlewein L., Bansal M., Lenis T.L., Iafe N.A., Sadda S.R., Bonini Filho M.A. et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration // *Am J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160, № 4. – P. 739–748.
94. Lambert N.G., ElShelmani H., Singh M.K. et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration // *Progress in retinal and eye research.* – 2016. – Vol. 54. – P. 64–102.
95. Lee H., Lee M., Kim M.A., Chung H., Kim H.C. Association of treatment response with quantitative changes in choroidal neovascularization and choroidal vessel in neovascular age-related macular degeneration // *Retina.* – 2020. – Vol. 40, № 9. – P. 1704–1718.
96. Lotery A.J., Gibson J., Cree A.J., Downes S.M., Harding S.P., Rogers C.A., Reeves B.C., Ennis S., Chakravarthy U. Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Patients with Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Study Group. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN study // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – P. 2637–2643.
97. Karacorlu M., Sayman Muslubas I., Arf S., Hocaoglu M., Ersoz M.G. Membrane patterns in eyes with choroidal neovascularization on optical coherence tomography angiography // *Eye (Lond).* – 2019. – Vol. 33, № 8. – P. 1280–1289.
98. Kavanagh D., Yu Y., Schramm E.C., Triebwasser M., Wagner E.K. et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels // *Hum Mol Genet.* – 2015. – Vol. 24. – P. 3861–3870.
99. Keiner C.M., Zhou H., Zhang Q., Wang R.K., Rinella N.T. et al. Quantifying choriocapillaris hypoperfusion in patients with choroidal neovascularization using swept-source OCT angiography // *Clin Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1613–1620.
100. Kim J., Lee Y.J., Won J.Y. Molecular Mechanisms of Retinal Pigment Epithelium Dysfunction in Age-Related Macular Degeneration // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 22. – P. 12298.
101. Kitchens J.W., Kassem N., Wood W., Stone T.W., Isernhagen R. et al. A pharmacogenetics study to predict outcome in patients receiving anti-VEGF therapy in age related macular degeneration // *Clin Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1987–1993.

102. Kloeckener-Gruissem B., Barthelmes D., Labs S., Schindler C., Kurz-Levin M. et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4694–4702.
103. Kuehlewein L., Bansal M., Lenis T.L., Iafe N.A., Sadda S.R. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration // *Am J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160, № 4. – P. 739–748.
104. Kung F.F., Starr M.R., Bui Y.T., Mejia C.A., Bakri S.J. Long-Term Follow-up of Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections // *Ophthalmol Retina.* – 2020. – Vol. 4, № 11. – P. 1047–1053.
105. Kuroda Y., Yamashiro K., Miyake M., Yoshikawa M., Nakanishi H. et al. Factors associated with recurrence of age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor treatment: a retrospective cohort study // *Ophthalmology.* – Vol. 2015, № 122. – P. 2303–2310.
106. Kwon Y.H., Lee D.K., Kim H.E., Kwon O.W. Predictive findings of visual outcome in spectral domain optical coherence tomography after ranibizumab treatment in age-related macular degeneration // *Korean J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 28, № 5 – P. 386–392.
107. Lee H., Lee M., Kim M.A., Chung H., Kim H.C. Association of treatment response with quantitative changes in choroidal neovascularization and choroidal vessel in neovascular age-related macular degeneration // *Retina.* – 2020. – Vol. 40, № 9. – P. 1704–1718.
108. Liu J., Itagaki Y., Ben-Shabat S. et al. The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 38. – P. 29354–29360.
109. Liu W., Li H., Shah R.S., Shu X., Linsenmeier R.A., Fawzi A.A., Zhang H.F. Simultaneous optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in rodents with normal retina and laser-induced choroidal neovascularization // *Opt Lett.* – 2015. – Vol. 40. – P. 5782–5785.
110. Lee A.Y., Raya A.K., Kymes S.M., Shiels A., Brantley M.A. (Jr). Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab // *Br J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 610–613.

111. Lorés-Motta L., de Jong E.K., den Hollander A.I. Exploring the Use of Molecular Biomarkers for Precision Medicine in Age-Related Macular Degeneration // *Mol Diagn Ther.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 315–343.
112. Lukacs R., Schneider M., Nagy Z.Z., Sandor G.L., Kaan K. et al. Seven-year outcomes following intensive anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration // *BMC Ophthalmol.* – 2023. – Vol. 17, № 23. – P. 10.
113. Lumbroso B., Rispoli M., Savastano C. Longitudinal optical coherence tomography angiography study of type 2 naïve choroidal neovascularization early response after treatment // *Retina.* – 2015. – Vol. 35. – P. 2242–2251.
114. Maroñas O., García-Quintanilla L., Luaces-Rodríguez A., Fernández-Ferreiro A., Latorre-Pellicer A. et al. Anti-VEGF Treatment and Response in Age-related Macular Degeneration: Disease's Susceptibility, Pharmacogenetics and Pharmacokinetics // *Curr Med Chem.* – 2020. – Vol. 27. – P. 549–569.
115. Matsumiya W., Honda S., Yanagisawa S., Miki A., Nagai T., Tsukahara Y. Evaluation of clinical and genetic indicators for the early response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration // *Pharmacogenomics.* – 2014. – Vol. 15. – P. 833–843.
116. Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S. et al. Leukocyte telomere length as an aging marker and risk factor for human age-related diseases // *Adv Gerontol.* – 2017. – Vol. 7. – P.101–106.
117. McKibbin M., Ali M., Bansal S., Baxter P.D., West K. et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration // *Br J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 208–212.
118. Medina F., Motta A., Takahashi W.Y., Carricondo P.C., Motta M. et al. Association of the CFH Y402H Polymorphism with the 1-Year Response of Exudative AMD to Intravitreal Anti-VEGF Treatment in the Brazilian Population // *Ophthalmic Res.* – 2019. – Vol. 61. – P. 168–173.
119. Metrangolo C., Donati S., Mazzola M., Fontanel L., Messina W. et al. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review // *J Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9994098.

120. Micklisch S., Lin Y., Jacob S., Karlstetter M., Dannhausen K. et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator // *J Neuroinflamm.* – 2017. – Vol. 14. – P. 4.
121. Miceli M.V., Liles M.R., Newsome D.A. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis // *Exp Cell Res.* – 1994. – Vol. 214, № 1. – P. 242–249.
122. Miere A., Butori P., Cohen S.Y., Semoun O., Capuano V., Jung C. et al. Vascular remodeling of choroidal neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor therapy visualized on optical coherence tomography angiography // *Retina.* – 2019. – Vol. 39. – P. 548–557.
123. Midena E., Varano M., Pilotto E., Staurenghi G., Camparini M. et al. Real-life patient journey in neovascular age-related macular degeneration: a narrative medicine analysis in the Italian setting // *Eye (Lond).* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 182–192.
124. Minasyan L., Sreekumar P.G., Hinton D.R. et al. Protective Mechanisms of the Mitochondrial-Derived Peptide Humanin in Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress in RPE Cells // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1675230.
125. Muakkassa N.W., Chin A.T., de Carlo T., Klein K.A., Baumal C.R. et al. Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naive choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography // *Retina.* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2252–2259.
126. Mullins R.F., Schoo D.P., Sohn E.H. et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning // *Am J Pathol.* – 2014. – Vol. 184, № 11. – P. 3142–3153.
127. Ng E.W., Adamis A.P. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration // *Can J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 352e368.
128. Nischler C., Oberkofler H., Ortner C., Paikl D., Riha W. et al. Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89. – P. e344–9.

129. Oca A.I., Pérez-Sala Á., Pariente A., Ochoa R., Velilla S. et al. Predictive Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration Response to Anti-VEGF Treatment // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11. – P. 1329.
130. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms // *IEEE Trans Syst Man Cybern.* – 1989. – Vol. 9. – P. 62–66.
131. Ou W.C., Brown D.M., Payne J.F., Wykoff C.C. Relationship Between Visual Acuity and Retinal Thickness During Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Retinal Diseases // *Am J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 180. – P. 8–17.
132. Park U.C., Shin J.Y., Kim S.J., Shin E.S., Lee J.E. et al. Genetic factors associated with response to intravitreal ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration // *Retina.* – 2014. – Vol. 34. – P. 288–297.
133. Peden M., Suñer I., Hammer M., Grizzard W. Long-Term Outcomes in Eyes Receiving Fixed-Interval Dosing of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents for Wet Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122, № 4. – P. 803–808.
134. Perrott-Reynolds R., Cann R., Cronbach N., Neo Y. N., Ho V. et al. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review // *Eye (Lond).* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 274–282.
135. Phadikar P., Saxena S., Ruia S., Lai T.Y., Meyer C.H., Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers // *Int J Retina Vitreous.* – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 1.
136. Piermarocchi S., Miotto S., Colavito D., Leon A., Segato T. Combined effects of genetic and non-genetic risk factors affect response to ranibizumab in exudative age-related macular degeneration // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93. – P. e451–7.
137. Roberts P.K., Nesper P.L., Gill M.K., Fawzi A.A. Semiautomated quantitative approach to characterize treatment response in neovascular age-related macular degeneration: a real-world study // *Retina.* – 2017. – Vol. 37, № 8. – P. 1492–1498.
138. Roberts P.K., Schranz M., Motschi A., Desissaire S., Hacker V., Pircher M. et al. Morphologic and microvascular differences between macular neovascularization with and without subretinal fibrosis // *Transl Vis Sci Technol.* – 2021. – Vol. 10, № 14. – P. 1.

139. Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, № 11. – P. 2292–2299.
140. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N Eng J Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 1419–1431.
141. Rozing M.P., Durhuus J.A., Krogh Nielsen M., Subhi Y., Kirkwood T.B. et al. Age-related macular degeneration: A two-level model hypothesis // *Prog Retin Eye Res*. – 2020. – Vol. 76. – P. 100825.
142. Sacconi R., Forte P., Tombolini B., Grosso D., Fantaguzzi F., Pina A., Querques L., Bandello F., Querques G. OCT Predictors of 3-Year Visual Outcome for Type 3 Macular Neovascularization // *Ophthalmol Retina*. – 2022. – Vol. 6, № 7. – P. 586–594.
143. Sadda S.R., Guymer R., Holz F.G., Schmitz-Valckenberg S., Curcio C.A. et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 125, № 4. – P. 537–548.
144. Seddon J.M., Yu Y., Miller E.C., Reynolds R., Tan P.L. et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration // *Nat. Genet*. – 2013. – Vol. 45. – P. 1366–1370.
145. Schick T., Steinhauer M., Aslanidis A., Altay L., Karlstetter M. et al. Local complement activation in aqueous humor in patients with age-related macular degeneration // *Eye*. – 2017. – Vol. 31. – P. 810–813.
146. Shah A.R., Williams S., Bauman C.R., Rosner B., Duker J.S., Seddon J.M. Predictors of response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of age-related macular degeneration // *Am J Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 163, № 154. – P. e158.
147. Sharma S., Toth C.A., Daniel E., Grunwald J.E., Maguire M.G. et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123, № 4. – P. 865–875.

148. Shin H.J., Chung H., Kim H.C. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration // *Retina*. – 2011. – Vol. 31, № 8. – P. 1627–1636.
149. Smailhodzic D., Muether P.S., Chen J., Kwestro A., Zhang A.Y. et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 2304–2311
150. Schmidt-Erfurth U., Waldstein S.M. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration // *Prog Retin Eye Res*. – 2016. – Vol. 50. – P. 1–24.
151. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics*. – 2006. – Vol. 22. – P. 1928–1929.
152. Solecki L., Loganadane P., Gauthier A.S., Simonin M., Puyraveau M. et al. Predictive factors for exudation of quiescent choroidal neovessels detected by OCT angiography in the fellow eyes of eyes treated for a neovascular age-related macular degeneration // *Eye (Lond)*. – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 644–650.
153. Souied E.H., El Ameen A., Semoun O., Miere A., Querques G., Cohen S.Y. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 2 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration // *Dev Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 56. – P. 52–56.
154. Spaide R.F. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization // *Am J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 160, № 1. – P. 6–16.
155. Spaide R.F., Jaffe G.J., Sarraf D., Freund K.B., Sadda S.R. et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group // *Ophthalmology* – 2020. – Vol. 127. – P. 616–636.
156. Stefler D., Malyutina S., Maximov V. et al. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8. – P. 16627.
157. Subhi Y., Sørensen T.L. Neovascular age-related macular degeneration in the very old (≥ 90 years): epidemiology, adherence to treatment, and comparison of efficacy // *J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7194927.

158. Sulzbacher F., Pollreisz A., Kaider A., Kicking S., Sacu S., Schmidt-Erfurth U. Vienna Eye Study Center. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography // *Acta Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95, № 4. – P. 414–420.
159. Tanaka K., Oguchi Y., Omori T., Ishida Y., Shintake H. et al. Changes in complement activation products after anti-VEGF injection for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration and pachychoroid disease // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 8464
160. Tchkonja T., Zhu Y., van Deursen J. et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123, № 3. – P. 966–972.
161. Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Kolosova N.G. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration // *Adv Gerontol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 17–24.
162. Teper S.J., Nowinska A., Pilat J., Palucha A., Wylegala E. Involvement of genetic factors in the response to a variable dosing ranibizumab treatment regimen for age-related macular degeneration // *Mol Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 2598–2604.
163. Tian J., Qin X., Fang K., Chen Q., Hou J., Li J., Yu W., Chen D., Hu Y., Li X. Association of genetic polymorphisms with response to bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Chinese population // *Pharmacogenomics.* – 2012. – Vol. 13. – P. 779–787.
164. Valverde-Megias A., Veganzones-de-Castro S., Donate-Lopez J., Maestro-de-Las-Casas M.L., Megias-Fresno A., Garcia-Feijoo J. ARMS2 A69S polymorphism is associated with the number of ranibizumab injections needed for exudative age-related macular degeneration in a pro re nata regimen during 4 years of follow-up // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 255, № 11. – P. 2091–2098.
165. von der Emde L., Thiele S., Pfau M., Nadal J., Meyer J. et al. Assessment of Exudative Activity of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration by OCT Angiography // *Ophthalmologica.* – 2020. – Vol. 243, № 2. – P. 120–128.

166. Wang J., Feng Y., Han P. et al. Photosensitization of A2E triggers telomere dysfunction and accelerates retinal pigment epithelium senescence // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 178.
167. Waldstein S.M., Simander C., Staurenghi G. et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the view trials // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123. – P. 1521–1529.
168. Wang V.M., Rosen R.B., Meyerle C.B., Kurup S.K., Ardeljan D. et al. Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration // *Mol Vis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2578–2585.
169. Wong T.Y., Chakravarthy U., Klein R., Mitchell P., Zlateva G. et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115, № 1. – P. 116–126.
170. Wong W., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. e106–116.
171. Weng X., Zhang H., Kan M. et al. Leukocyte telomere length is associated with advanced age-related macular degeneration in the Han Chinese population // *Exp Gerontol.* – 2015. – Vol. 69. – P. 36–40.
172. Wu M., Xiong H., Xu Y., Xiong X., Zou H. et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: A meta-analysis // *Br J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101. – P. 976–984.
173. Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S. et al. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2018. – Vol. 24. – P. 3–15.
174. Xue K., Hua P., Maguire M.G., Daniel E., Jaffe G.J., Grunwald J.E., Ying G.S. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Prediction for 2-Year Vision Outcomes Using Early Morphologic and Functional Responses in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials // *Ophthalmol Retina.* – 2023. – Vol. 7, № 7. – P. 564–572.

175. Yang S., Zhao J., Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: A comprehensive review // *Drug Des Dev Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1857–1867.
176. Ying G.S., Huang J., Maguire M.G., Jaffe G.J., Grunwald J.E., Toth C., Daniel E., Klein M., Pieramici D., Wells J., Martin D.F. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120, № 1. – P. 122–129.
177. Ying G.S., Maguire M.G., Daniel E., Ferris F.L., Jaffe G.J., Grunwald J.E. et al. Association of baseline characteristics and early vision response with 2-year vision outcomes in the comparison of AMD treatments trials (CATT) // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122, № 12. – P. 2523–2531.
178. Yuan D., Yuan D., Liu X., Yuan S., Xie P., Liu Q. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Han Chinese population // *Ophthalmologica.* – 2013. – Vol. 230. – P. 227–232.
179. Zhang X., Lai T.Y.Y. Baseline Predictors of Visual Acuity Outcome in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 9640131.
180. Zhou Y.L., Chen C.L., Wang Y.X., Tong Y., Fang X.L., Li L., Wang Z.Y. Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis // *BMC Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 97.