

*На правах рукописи*

**Никулич Ида Фаритовна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДОЛГОСРОЧНОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ  
НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Фурсова Анжелла Жановна**

**Официальные оппоненты:**

**Лоскутов Игорь Анатольевич**, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», руководитель офтальмологического отделения

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

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 18 марта 2024 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru). Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**М.Н. Иванов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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) [Wong T.Y. et al., 2008]. Несмотря на успехи в изучении эпидемиологических, генетических, гистологических и клинических данных, 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 [Roizing M.P. et al., 2020]. Доказана роль воспалительных процессов, врожденных иммунных реакций, активации микроглии и паравоспаления в развитии поздних стадий ВМД [Handa J.T. et al., 2019].

Интравитреальная антиангиогенная терапия позволила значительно улучшить функциональные результаты и стала «золотым стандартом» терапии нВМД [CATT Research Group, 2012]. Оценка интегральной активности нВМД с прогнозированием скорости и характера ответа на терапию с использованием оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) не просто расширила возможности оценки морфологических характеристик различных подтипов макулярной неоваскуляризации (МНВ) у пациентов с нВМД [Keiner S.M. et al., 2019], но и определила возможности контроля за их количественными параметрами: наибольшим сосудистым калибром (GVC, greatest vascular caliber) [Kuehlewein L. et al., 2015; Spaide R.F., 2015] и наибольшим линейным размером (GLD, greatest linear dimension) [Muakkassa N.W. et al., 2015]. 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 персонализированного подхода при выборе терапевтических агентов и режима терапии.

**Цель исследования:** анализ офтальмологических (функциональных, структурных, микроваскулярных) и генетических биомаркеров, 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 ОКТА 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.

### **Практическая значимость работы:**

1. Впервые проведен анализ частоты и особенностей распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента *rs2285714* (*CFI*), *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 ОКТА-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.

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

7. 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 выбора альтернативного лечения с таргетным воздействием на провоспалительное звено патогенеза.

8. Полученные данные анализа особенностей фенотипов МНВ, влияния ее структурных характеристик на степень ответа, 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.

9. 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 ( $P < 0,0001$ ) увеличением риска нВМД. 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 Т 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 раза 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 ОКТА-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 выборок (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 и 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, четырех 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).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.** Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» в период с 2020 по 2022 г. Проводилось стандартное общеклиническое и офтальмологическое обследование (визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия структур глазного яблока и придаточного аппарата, фоторегистрация глазного дна, ОКТ и ОКТА с использованием Cirrus HD OCT 5000 Angioplex, Carl Zeiss, версия 11.0, Германия).

**Критерии включения в исследование:** возраст  $\geq 50$  лет, установленный диагноз нВМД; активная МНВ 1-го или 2-го типа; максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ)  $\geq 0,01$ ; отсутствие предшествующего лечения нВМД, в том числе хирургического, лазерного и анти-VEGF препаратами.

**Критерии исключения:** наличие любого сопутствующего офтальмологического или внутриглазного заболевания, неспособность получения адекватного качества ОКТ и ОКТА-изображений; сферический эквивалент рефракционной аномалии более  $\pm 6,0$  дптр; наличие ХНВ, не связанной с нВМД и патологии сетчатки другой этиологии, хирургические вмешательства на стекловидном теле, а также патологии витреомакулярного интерфейса.

В исследование включены 193 пациента (193 глаза), средний возраст –  $70,4 \pm 8,4$  года; 64 мужчины и 129 женщин. У 122 (122 глаза) пациентов (1-я подгруппа) проведен анализ долгосрочной эффективности анти-VEGF терапии с периодом наблюдения 3 года (144 недели) и шестью контрольными визитами (исходно, 12 нед., 20 нед., 48 нед., 96 нед., 144 нед.). 110 пациентов (115 глаз) (2-я подгруппа) были включены в анализ ассоциации ДТЛ с функциональными и анатомическими параметрами и ответом на анти-VEGF терапию. Основная группа и подгруппы были сопоставимы по ключевым характеристикам, которые отражены в дизайне на рис. 1 и в табл. 1. Кроме того, для анализа генетических полиморфизмов и их взаимосвязи с риском развития нВМД была 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).

Все пациенты получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа®) в режиме T&E (treat & extend – «лечи и продлевай») в



соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Ответ на терапию определялся по анализу критериев, предложенных Amoaku W.M. et al. как «хороший», «частичный», «плохой» и «отсутствие ответа».

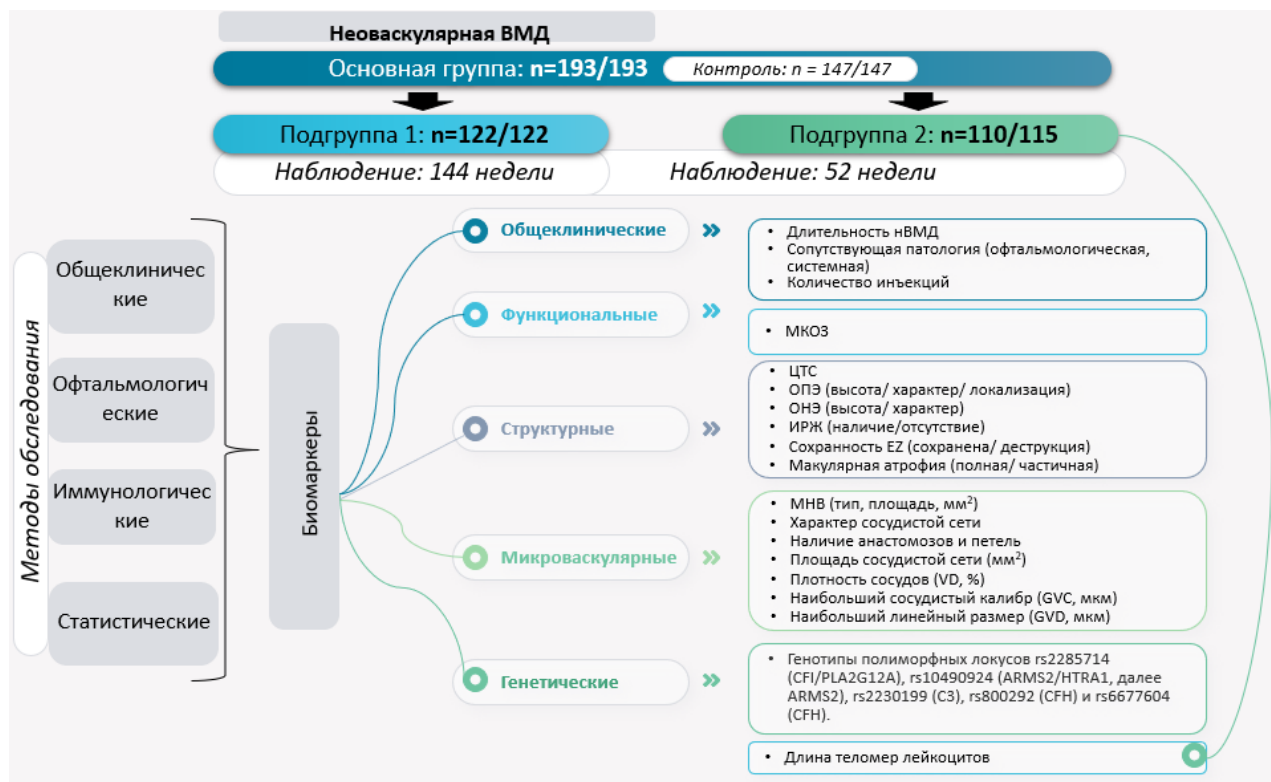


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристики	Основная группа	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Количество пациентов / глаз	193 / 193	122 / 122	110 / 115
Мужчины / женщины	64 / 129	41 / 81	38 / 72
Длительность заболевания, годы ± SD	7,8 ± 4,74	6,7 ± 3,55	7,2 ± 4,2
Возраст, годы ± SD	70,4 ± 8,4	73,4 ± 6,6	69,5 ± 9,9
Факичные/артифакичные	116 / 77	77 / 45	72 / 43
Курение	18	11	9
Сахарный диабет 2 типа	20	13	10
Хроническая болезнь почек	17	7	6
Длительность наблюдения	52 недели	144 недели	52 недели

**Генотипирование.** ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, осаждение и очистку ДНК колончатый способом. 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. Изучены генотипы полиморфных локусов *rs2285714* (*CFI/PLA2G12A*, далее *CFI*), *rs10490924* (*ARMS2/HTRA1*, далее *ARMS2*), *rs2230199* (*C3*), *rs800292* (*CFH*) и

*rs6677604 (CFH)*. Исследование длины теломер лейкоцитов проводилось в образцах ДНК, выделенной из клеток периферической венозной крови стандартным методом, с помощью количественной ПЦР в реальном времени на основе методики Sawthon P. с модификациями.

**Статистическая обработка результатов.** Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007), Statistica 8.0, GraphPad Prism 9.2.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами – при помощи U-критерия Манна–Уитни, изучение статистических взаимосвязей – путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена ( $r$ ) с оценкой силы связи по шкале Чеддока (0–0,3 – очень слабая, 0,3–0,5 – слабая, 0,5–0,7 – средняя, 0,7–0,9 – высокая, 0,9–1 – очень высокая). Критическим уровнем значимости принято  $p = 0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Ассоциации полиморфизмов с риском развития нВМД.** 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. 2). 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.

Таблица 2 – Ассоциации полиморфизмов с риском развития нВМД

<i>ARMS2 rs10490924 (n=300, с поправкой на пол и возраст)</i>							
Модель	Генотип	Контроль	нВМД	ОШ (95% ДИ)	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%)	<b>2,17 (1,23-3,81)</b>			
	T/T	15 (13,3%)	60 (32,1%)	<b>4,76 (2,33-9,72)</b>			
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%)	<b>2,83 (1,68-4,78)</b>			
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%)	<b>3,11 (1,63-5,90)</b>			
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-адд.	–	–	–	<b>2,18 (1,54-3,09)</b>	<0,0001	365,5	380,3
<i>CFH rs800292 (n=300, с поправкой на пол и возраст)</i>							
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%)	<b>0,50 (0,30-0,84)</b>			
	A/A	8 (7,1%)	4 (2,1%)	<b>0,20 (0,06-0,72)</b>			
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%)	<b>0,45 (0,28-0,75)</b>			
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%)	<b>0,26 (0,07-0,91)</b>			
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%)	<b>0,56 (0,33-0,93)</b>			
Лог-адд.	–	–	–	<b>0,48 (0,31-0,74)</b>	7e-04	374,8	389,6
<i>CFH rs6677604 (n=300, с поправкой на пол и возраст)</i>							
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%)	<b>0,23 (0,07-0,80)</b>			
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%)	<b>0,50 (0,29-0,85)</b>			
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%)	<b>0,27 (0,08-0,91)</b>			
Сверхдоминантная	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-адд.	–	–	–	<b>0,53 (0,34-0,82)</b>	0,0042	378	392,8

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, лог-адд. – лог-аддитивная, AIC – Akaike's information criterion

Для rs6677604 гена CFH также был установлен протективный эффект аллеля А (ОШ = 0,53; 95% ДИ = 0,34–0,82; P = 0,0042, с учетом пола и возраста, лог-аддитивная модель наследования). Носительство аллеля А 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.

**Ассоциации полиморфизмов с ответом на антиангиогенную терапию.** 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 *CT* и *TT* генотипов. При сравнении общей группы *CT+TT* против генотипа *CC* высота ОНЭ исходно, после 3 и после 5 инъекций была достоверно выше у носителей рискового аллеля *T* ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,007$ , соответственно). При анализе маркеров ОКТ-А при сравнении показателя «Анастомозы и петли» в зависимости от генотипа *rs2285714 CFI* были установлены существенные различия: шансы наличия анастомозов через 1 год терапии у лиц, гомозиготных по рисковому аллелю *T*, были выше в 3,2 раза по сравнению с другими вариантами 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 *T/T* генотипа 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 ОКТА у носителей *TT* генотипа *rs2285714 CFI* достоверно чаще регистрировали признаки сохранения активности МНВ после 1 года наблюдения (табл. 3).

У пациентов с протективным аллелем *A* (*AA+AG*) полиморфизма *rs800292 (CFH)* были выявлены статистически значимо низкие параметры высоты ОНЭ как исходно, так и после 3 инъекций по сравнению с носителями рискового генотипа *GG* ( $p = 0,04$ ). Кроме того, у всех этих пациентов не обнаружены ИРК исходно и отсутствовала активность СНМ после 3 загрузочных доз, что служит подтверждением предпосылок положительного ответа при протективном генотипе *AA rs800292 (CFH)*.

Наличие и высота ОНЭ после 3 загрузочных инъекций ассоциирована с типом МНВ, исходной высотой ОНЭ и наличием аллеля *T* гена *rs2285714*. В табл. 4 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 соответствуют снижению показателя на 4 мкм после 3 ИВИ ( $p < 0.001$ ). В доминантной модели аллель Т ассоциирован с повышением высоты ОНЭ на 9,4 мкм после 3 ИВИ.

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

Метод: <sup>a</sup> U-тест Манна-Уитни, <sup>b</sup> Хи-квадрат Пирсона, <sup>c</sup> тест Стьюдента.

Таблица 4 – 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

#### Анализ клинической эффективности долгосрочной анти-VEGF терапии.

Среднее количество визитов и инъекций составило, соответственно, в первый год  $13,3 \pm 1,2$  и  $7,39 \pm 1,28$ , во второй год –  $8,0 \pm 0,9$  и  $4,63 \pm 0,97$ , в третий –  $7,2 \pm 0,7$  и  $4,06 \pm 0,81$ .

Средняя исходная МКОЗ ( $\pm$  SD) составила  $0,24 \pm 0,21$  с повышением на 0,09 (37,5%) после 3 загрузочных инъекций с достижением  $0,35 \pm 0,27$  к окончанию наблюдения (табл. 5). Исходно подгруппы с МКОЗ  $> 0,01-0,1$  и  $0,2-0,4$  были сопоставимыми по численности (42,62% и 43,44%), подгруппа с МКОЗ  $0,5-1,0$  была наименьшей (13,11%). К окончанию наблюдения доля глаз с МКОЗ  $0,5-1,0$

увеличилась в 2,7 раза, и к концу 3-го года пациенты были равномерно распределены в трех подгруппах в соотношении ~ 1:1:1.

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. Максимальный эффект  $-82,44$  мкм (26,2%,) наблюдался после 3 загрузочных инъекций.

Таблица 5 – Изменение МКОЗ и ЦТС на протяжении наблюдения

Показатели	Исходно	После 3 ИВИ	1-й год	2-й год	3-й год
МКОЗ, среднее значение $\pm$ SD	$0,24 \pm 0,21$	$0,33 \pm 0,26$	$0,36 \pm 0,27$	$0,36 \pm 0,27$	$0,35 \pm 0,27$
ЦТС, мкм, среднее (Me) $\pm$ SD	314,89 (301,0) $\pm$ 88,07	242,45 (239,23) $\pm$ 53,03	232,43 (230,0) $\pm$ 43,75	233,96 (230,0) $\pm$ 42,29	234,44 (230,0) $\pm$ 42,8

Таблица 6 – 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 <sup>1</sup> , мкм, m (Me) $\pm$ SD	73	122,97 (99,0) $\pm$ 106,9	34	99,29 (55,5) $\pm$ 142,24	39	62,62 (47,0) $\pm$ 48,76	0	n/a	0	n/a	0	n/a
ОНЭС <sup>2</sup> , мкм, m (Me) $\pm$ SD	78	175,36 (132,5) $\pm$ 199,74	20	83,35 (66,5) $\pm$ 58,77	46	74,87 (58,0) $\pm$ 51,69	0	n/a	0	n/a	0	n/a
ОПЭС <sup>1</sup> , мкм, m (Me) $\pm$ SD	114	207,92 (165,5) $\pm$ 166,23	110	146,41 (107,0) $\pm$ 110,49	106	150,21 (106,5) $\pm$ 121,74	100	136,6 (92,5) $\pm$ 120,65	95	135,79 (93,0) $\pm$ 116,0	96	134,26 (91,0) $\pm$ 114,24
ОПЭС <sup>2</sup> , мкм, m (Me) $\pm$ SD	54	248,63 (213,0) $\pm$ 167,45	56	183,93 (138,5) $\pm$ 135,17	109	170,71 (127,0) $\pm$ 123,49	109	153,17 (109,0) $\pm$ 119,41	98	155,99 (109,5) $\pm$ $\pm$ 121,45	98	152,03 (106,0) $\pm$ 117,49
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
МА, частичная, %	60	49,18	60	49,18	61	50,0		n/d	61	50,0	59	48,36
МА, полная, %	28	24,59	28	24,59	31	25,4		n/d	32	27,04	34	27,86

*n/a* – неприменимо, *n/d* – нет данных, *m* – среднее, *Me* – медиана, *1* – в фовеа, *2* – на высоте отека

**Взаимосвязи между функциональными и структурными параметрами на протяжении трехлетнего наблюдения.** Было выявлено, что исходная МКОЗ является значимым предиктором функционального ответа после «загрузочных» инъекций ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,05$ ), значение которого максимально выражено коррелирует с результатами МКОЗ в конце первого года ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,05$ ), а также на протяжении всего последующего периода наблюдения (МКОЗ после трех инъекций и МКОЗ в начале

второго ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,05$ ) и третьего года ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,05$ )), 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 ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ), а также ЦТС к концу второго года наблюдения ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,05$ ). 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 3 инъекций» коррелировал с рядом показателей ЦТС на протяжении первых двух лет наблюдения.

Наиболее потенциально клинически значимые корреляции (с  $r \geq 0,7$ ,  $p < 0,05$ ) регистрировались между следующими параметрами: МКОЗ и ИРК, 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). Из 30 выявленных статистически значимых корреляций с  $r \geq 0,7$  переменная, описывающая МКОЗ в разные временные точки, была частью 22 взаимосвязей (73,3%), таким образом, данный параметр может обладать наибольшим клиническим значением для характеристики пациента и, возможно, прогноза функциональных и морфологических результатов терапии.

**Прогностические критерии долгосрочной эффективности анти-VEGF терапии нВМД при использовании ОКТ-А.** Оценивались следующие переменные: 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 (табл. 7). Таким образом, среди наиболее значимых корреляционных взаимосвязей чаще регистрировались переменные «площадь МНВ» и «количество инъекций», каждая из которых была частью 4 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, количество инъекций (обратная зависимость). Заслуживает внимания прямая зависимость наличия и высоты отслоек пигментного и нейроэпителлия сетчатки и площади МНВ, что, очевидно, может быть отражением активности заболевания и потребности в дополнительных инъекциях.

Таблица 7 – Корреляционные взаимосвязи, включающие ОКТ-А параметры, с наиболее высокой потенциальной клинической ценностью

Параметры	R	p-value
Количество инъекций ко 2-му году и исходная площадь сосудистой сети	0,93	< 0,001
МКОЗ за 2-й год и площадь МНВ после 3 инъекций	-0,93	< 0,001
Количество инъекций за 3-й год и исходная площадь МНВ	-0,87	0,02
Количество инъекций за 3-й год и площадь сосудистой сети после 3 инъекций	-0,89	0,02
Наличие ИРК исходно и площадь МНВ после 3 инъекций	0,88	0,05
Количество инъекций за 1-й год и исходная площадь сосудистой сети	0,91	0,01
Высота ОПЭ на высоте в 1-й год и исходная площадь МНВ	0,92	< 0,001
Высота ОНЭ исходно на высоте отека и исходная VD	0,96	0,02
Высота ОНЭ в фовеа исходно и площадь МНВ после 3 инъекций	0,90	0,01
Высота ОНЭ в фовеа исходно и VD после 3 инъекций	-0,89	< 0,001

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.

**Анализ структурных особенностей МНВ с помощью ОКТ-А и их взаимосвязей с ответом на анти-VEGF терапию.** 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%).

Анализ распределения типов паттернов в группах исследования представлен в табл. 8. Наиболее часто регистрировался разреженный паттерн (при МНВ 1-го типа – в 52 случаях (65%), при МНВ 2-го типа в 21 случае (50%)), при этом преимущественно в форме «медузы»: 31 (59,6%) и 11 (52,4%), соответственно. Разреженный паттерн чаще локализовался субфовеолярно, характеризовался большими размерами МНВ и более выраженной ОНЭ по краю и/или над неоваскулярным комплексом.

Таблица 8 – Распределение типов паттернов по данным ОКТ-А в зависимости от типа МНВ

Паттерн	МНВ 1-го типа (n = 80)	МНВ 2-го типа (n = 42)
Плотный	12 (15%)	6 (14,28%)
Разреженный	52 (65%)	21 (50%)
всер	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



При анализе характеристик МНВ (табл. 9) наличие сосудистых петель по ОКТ-А сопоставимо часто наблюдалось при МНВ как 1-го, так и 2-го типа – в 82,92% и 80% случаев, 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. Все указанные ОКТ-А параметры показали статистически значимую ( $p < 0,0001$ ) корреляцию с активным поражением на структурной ОКТ.

Таблица 9 – Анализ качественных параметров МНВ в зависимости от ее типа

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

Анализ динамики основных структурных ОКТ-маркеров при максимальных исходных значениях ОПЭ, ОНЭ, наличии 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: максимальное количество инъекций в каждый год терапии по сравнению с другими паттернами, в среднем с 9,8 инъекций в течение первого года.

Таблица 10 – 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 <sup>2</sup> исходно	2,68±0,78	3,24±0,21*	3,20±0,44*
Площадь МНВ, мкм <sup>2</sup> , 3 мес.	2,59±0,34*	3,07±0,32	2,91±0,58**
Площадь МНВ, мкм <sup>2</sup> , 1 год	2,58±0,11**	2,92±0,11**	2,85±0,46*
Площадь МНВ, мкм <sup>2</sup> , 3 года	2,42±0,08*	2,89±0,52	2,78±0,59
Площадь сосудов, мкм <sup>2</sup> , исходно	1,73±0,14	1,9±0,17*	2,07±0,59*
Площадь сосудов, мкм <sup>2</sup> , 3 мес.	1,62±0,22*	1,79±0,19	1,96±0,02
Площадь сосудов, мкм <sup>2</sup> , 1 год	1,54±0,21*	1,73±0,28**	1,9±0,13**
Площадь сосудов, мкм <sup>2</sup> , 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*

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

Максимальные значения площади МНВ, площади сосудов (табл. 10, рис. 2) диагностированы при разреженном и смешанном паттернах, что согласуется с выраженностью структурных изменений, являющихся маркерами экссудативной активности.

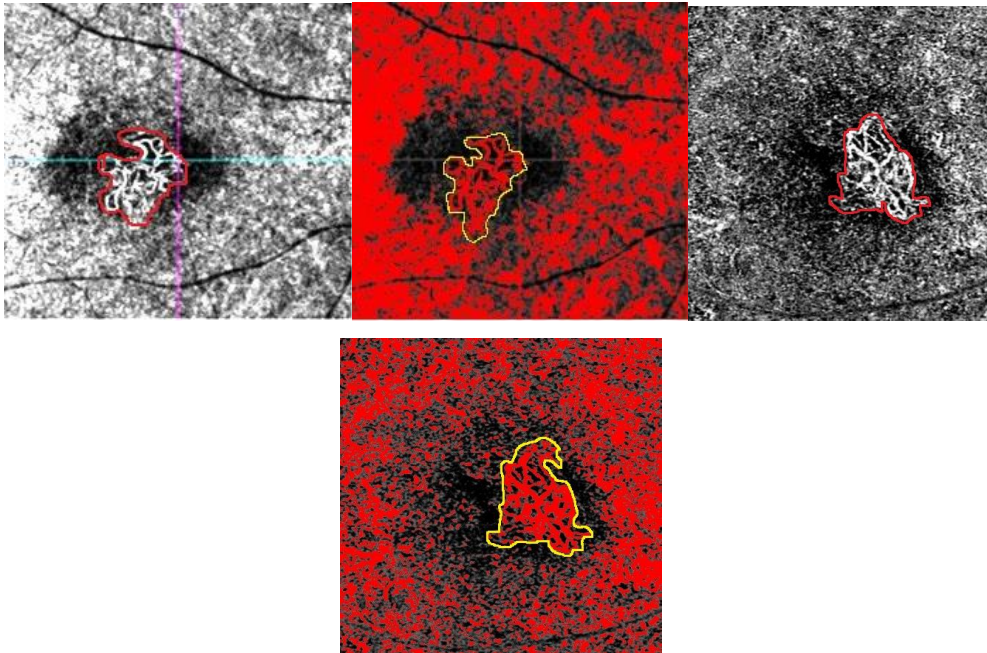


Рисунок 2 – Примеры ОКТ-А изображений определения площади МНВ и площади сосудов при смешанном и разреженном паттерне

**Связь длины теломер лейкоцитов и морфофункциональных параметров активности нВМД.** Анализ ДТЛ не выявил значимых ассоциаций с динамикой МКОЗ, 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. Так, при оценке ДТЛ в зависимости от наличия анастомозов и петель после 3 инъекций были выявлены существенные различия ( $p = 0,002$ ) (рис. 3а). 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. 3б). В результате сопоставления ДТЛ в зависимости от активности МНВ после 3 инъекций были выявлены существенные различия ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3в). Площадь под ROC-кривой составила  $0,855 \pm 0,037$  с 95% ДИ: 0,783–0,928,  $p < 0,001$  (рис. 3г).

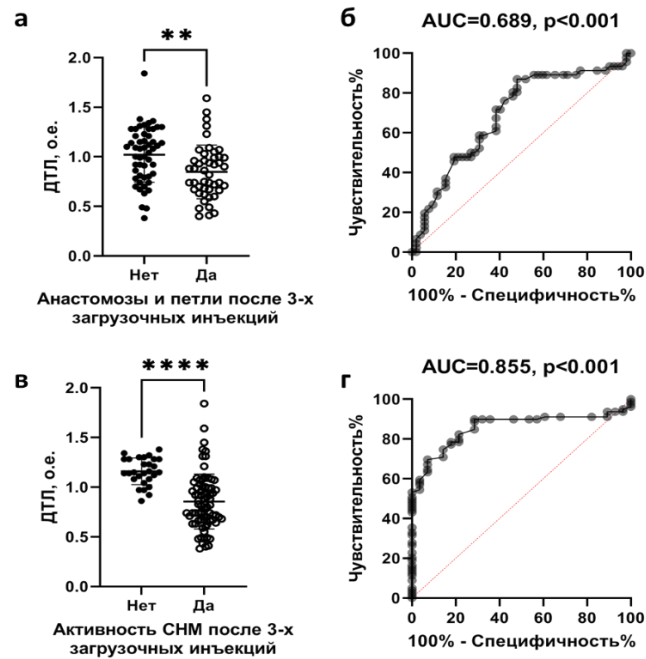


Рисунок 3 – Относительная ДТЛ у пациентов с нВМД в зависимости наличия анастомозов и петель (а) и активности СНМ (в) после 3 загрузочных инъекций.

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)

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 трех 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.

## 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* – приблизительно с 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 Т ассоциирован с исходной высотой ЦТС и ОНЭ. Замена генотипа на *C/T* соответствует повышению ЦТС на 20,9 мкм, а на *T/T* – повышение на 24 мкм. Носители *TT* генотипа *rs2285714 CFI* характеризуются худшим ответом на антиангиогенную терапию: шансы обнаружения активности субретинальной неоваскулярной мембраны через 1 год у лиц, гомозиготных по аллелю Т, в 3,6 раза 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 Т 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 и 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 раза) 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 ОКТА-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 4-й 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 Т&Е с минимальными отклонениями от графика визитов и инъекций, основанного 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 3 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
TT генотип <i>rs2285714 CFI</i>	Исходно	Наличие	Сохранение активности МНВ	Через 1 год
ДТЛ	Исходно	Большая ДТЛ	Более частый переход МНВ из активной в неактивную	После 3 загрузочных инъекций
		Меньшая ДТЛ	Сохранение активности МНВ (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
			№ инъекций	В течение 2-го года терапии
ЦТС	После 3 ИВИ	Прямая корреляция	ЦТС	Через 1 год, 2 года, 3 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Фурсова А.Ж., Тарасов М.С., Сайфуллина И.Ф и др. Прогностические факторы эффективности антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии. - 2018. - Т. 134. №1. - С. 48–55.**

2. Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф, Дербенева А.С. и др. Роль различных типов локализации ретинальной жидкости как прогностических биомаркеров в выборе режима ангиангиогенной терапии про возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии. - 2020. - Т. 136. №6. - С. 227–234.**

3. Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Дербенева А.С. и др. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии // **Вестник офтальмологии. - 2021.- Т. 137. №2. - С. 114–122.**

4. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Никулич И.Ф и др. Новые данные о патогенетических механизмах развития возрастной макулярной дегенерации // **Вестник офтальмологии. - 2022. - Т. 138. №2. - С. 120–130.**

5. Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Гамза Ю.А и др. Диагностика и клинические особенности неэкссудативной макулярной неоваскуляризации // **Вестник офтальмологии. - 2023. - Т. 139. №1. - С. 138–146.**

6. Дмитриева Е.И., Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф. и др. Хирургия катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: вопросы и противоречия // **Российский офтальмологический журнал. - 2022. - Т. 15. №1. - С. 133–141.**

7. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Никулич И.Ф. 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. Kozhevnikova O.S., Fursova A.Zh., Nikulich I.F. et al. Association between polymorphisms in CFH, ARMS2, CFI, and C3 genes and response to anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration // **Biomedicine. - 2022. - №10. - С. 1–18.**

9. Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Васильева М.А. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД по результатам 3-летнего наблюдения // **Вестник офтальмологии. - 2023. - Т. 139. №5. - С. 42–49.**

10. Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Васильева М.А. и др. Прогностические критерии оптической когерентной томографии-ангиографии в оценке долгосрочной эффективности анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации сетчатки // **Вестник офтальмологии. - 2023. - Т. 139. №6. - С. 50–58.**

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИВИ – интравитреальные инъекции  
ИРК – интратетинальные 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  
GVD – greatest vascular dimension / Наибольший линейный размер ( )  
VEGF – vascular endothelial growth factor / фактор роста эндотелия сосудов