

Клинические фенотипы пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и плохим ответом на лечение Афлиберцептом

В.Г. Лихванцева^{1,2}А.С. Геворкян²С.Г. Капкова^{1,2}Е.Ю. Некрасова²

¹ ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства России
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

² ФПН «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):647-657

Цель работы: выделить и описать клинические фенотипы пациентов в зависимости от их ответа на лечение Афлиберцептом.

Пациенты и методы. Исследование имело проспективный когортный дизайн, включало 92 глаза ($n = 84$) с впервые выявленным диагнозом нВМД и признаками активности заболевания. По данным ОКТ верифицировали активность и тип макулярной неоваскуляризации (МНВ). Активность заболевания мониторировали по центральной толщине сетчатки (CRT), наличию субретинальной и интратретинальной жидкости (SRF, IRF), отслойке пигментного эпителия (PED). Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки SRF, IRC или sub-RPE и протечку красителя на ФАГД, классифицировали как имеющие активную нВМД. Лечили интравитреальными инъекциями (ИВИ) Афлиберцепта 40 мг/мл в режиме "treat and extend". Группу с неудовлетворительным ответом на лечение подразделили на 5 подгрупп: истинные нереспонденты (без изменений активности на протяжении всего курса лечения); частичные нереспонденты (минимальная регрессия SRF и/или IRF во время лечения; зависимые от анти-VEGF (полная регрессия на фоне инъекций, рецидив спустя 4 недели (увеличение SRF/IRF, суб-RPE жидкости, размера PED); прогрессирование анатомических изменений с экссудацией или кровоизлиянием, несмотря на лечение; снижение ответа на лечение с течением времени. Изучали различия в исходных характеристиках между глазами среди респондентов и нереспондентов и в пяти подгруппах неполных ответчиков. **Результаты.** В ОКТ-характеристике 45,5 % глаз с тахифилансией выявляли нормальную CRT, отсутствие SRF (90,9 %) и IRF (90,9 %), высокую распространенность фиброваскулярной PED (90,9 %); 90,0 % глаз демонстрировали 1-й тип МНВ. В подгруппе нереспондентов с анатомическим ухудшением чаще присутствовали 2-й и 3-й тип МНВ ($p = 0,00001$) и на каждом шестом глазу присутствовала фиброваскулярно-геморрагическая PED. Половина (51,2 %) VEGF-зависимых глаз ($p = 0,0139$) имела фенотип SRF+ и IRF- (91,3 % против 57,9 %, $p = 0,0123$), доминировал ОКТ-фенотип: SRF+/IRF-, а также 1-й и 2-й тип МНВ (91,3 и 8,7 % соответственно). Глаза частично нереспондентов в 32 % имели нормальную CRT, в 40 % глаз SRF+, в 24 % IRF+, присутствовали разные типы PED, 1-й и 3-й типы МНВ. Глаза истинных нереспондентов отличались 100 % утолщением CRT, пропорции глаз с SRF+/SRF- и IRF+/IRF- распределялись как 28,6 : 71,4 %; доминировала фиброзно-васкулярная PED (71,4 %), реже встречалась серозная PED (28,6 %). **Выводы.** Представленные описания клинических фенотипов глаз с нВМД в зависимости от их ответа на лечение Афлиберцептом могут оказаться полезными в прогнозировании ответа на лечение.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, ангиогенез, респонденты, нереспонденты

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Геворкян А.С., Капкова С.Г., Некрасова Е.Ю. Характеристика пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией с плохим ответом на лечение Афлиберцептом. *Офтальмология*. 2022;19(3):647-657. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-647-657>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Clinical Phenotypes of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Response to Aflibercept Treatment

V.G. Likhvantseva^{1,2}, A.S. Gevorgyan², S.G. Kapkova^{1,2}, E.Yu. Nekrasova²

¹ A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance
and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):647–657

The purpose: to identify and describe the clinical phenotypes of patients depending on their response to treatment with Aflibercept. **Material and methods.** The study had a prospective cohort design, including 92 eyes ($n = 84$) with a newly diagnosed diagnosis of nAMD and signs of disease activity. According to the OCT, the activity and type of macular neovascularization (MNV) were verified. Disease activity was monitored by central retinal thickness (CRT), the presence of subretinal and intraretinal fluid (SRF, IRF), and pigment epithelial detachment (PED). Eyes showing fresh hemorrhage ophthalmoscopically, OCT signs of SRF, IRC or sub-RPE, and dye leakage on the FAG were classified as having active nAMD. Treated with intravitreal injections (IVI) of Aflibercept 40 mg/ml in the "treat and extend" mode. The group with an unsatisfactory response to treatment was divided into 5 subgroups: true non-responders (without changes in activity throughout the course of treatment); partial nonrespondents (minimal regression of SRF and/or IRF) during treatment; dependent on anti-VEGF (complete regression on the background of injections, relapse after 4 weeks (increase in SRF/IRF, sub-RPE fluid, PED size); progression of anatomical changes, with exudation or hemorrhage, despite treatment; decreased response to treatment over time. Studied differences in baseline characteristics between the eyes among respondents and non-respondents and in five subgroups of incomplete respondents. **Results.** In the OCT characteristic, 45.5 % of eyes with tachyphylaxis showed normal CRT, lack of SRF (90.9 %) and IRF (90.9 %), high prevalence of fibrovascular PED (90.9 %); 90.0 % of the eyes showed type 1 MNV. In the subgroup of non-respondents with anatomical deterioration, type 2 and 3 of MNV were more often present ($p = 0.00001$) and fibrovascular-hemorrhagic PED was present in every sixth eye. Half (51.2 %) of the VEGF-dependent eyes ($p = 0.0139$) had the phenotype SRF+ and IRF- (91.3 % vs. 57.9 %, $p = 0.0123$), dominated by the OCT phenotype: SRF+/IRF-, as well as type 1 and 2 of MNV (91.3 % and 8.7 %, respectively). The eyes are partially non-respondent in 32 % had normal CRT, in 40 % of the eyes SRF+, in 24 % of IRF+, different types of PED, 1 and 3 types of MNV were present. **Results.** The presented descriptions of clinical phenotypes of eyes with nAMD depending on their response to treatment with Aflibercept may be useful in predicting the response to treatment.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, angiogenesis, respondents, non-respondents

For citation: Likhvantseva V.G., Gevorgyan A.S., Kapkova S.G., Nekrasova E.Yu. Clinical Phenotypes of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Response to Aflibercept Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):647–657. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-647-657>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной легальной слепоты в Европе, Великобритании, США и Израиле [1–5]. Этим заболеванием страдают около 30 миллионов человек [6]. Выделяют 2 клинических фенотипа ВМД: сухая и экссудативная или неоваскулярная (нВМД). «Золотым стандартом» лечения нВМД являются интравитреальные инъекции (ИВИ) анти-VEGF-препаратов [7, 8]. Этот стандарт был выработан на основе данных многочисленных многоцентровых клинических испытаний MARINA, ANCHOR, основополагающих испытаний ежемесячной терапии Ранибизумабом (Lucentis; Genentech, Сан-Франциско, США) на глазах с минимально классической, преимущественно классической и скрытой нВМД, VIEW I, VIEW II, SEVEN-UP, HORIZON, IVAN, LUMINOUS и др. [9–16].

Несмотря на то что двухлетние результаты этих исследований продемонстрировали улучшение или сохранение остроты зрения примерно в 70–95 %

пролеченных глаз по сравнению с контрольными [9–14], немало сообщений свидетельствует о потере по крайней мере 15 букв (3 строки) в 5–30 % глаз, несмотря на продолжающуюся ежемесячную терапию анти-VEGF [17–21].

Идентификация глаз с хорошим или плохим анатомическим ответом на анти-VEGF-препараты, выделение особенностей различных подгрупп, присутствующих в общей группе больных нВМД в виде исходных ОКТ-характеристик глаз с хорошим и плохим ответом на лечение, позволяет прогнозировать результаты на начальном этапе, определять возможные причины резистентности и своевременно осуществить переход на более эффективную лечебную технологию во время текущего курса.

Цель настоящего проспективного клинического исследования: выделить и описать клинические фенотипы пациентов в зависимости от их ответа на лечение Афлиберцептом.

В.Г. Лихванцева, А.С. Геворкян, С.Г. Капкова, Е.Ю. Некрасова

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадьевна likhvantseva-4@yandex.ru

Клинические фенотипы пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией...

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование имело проспективный когортный дизайн, включало 92 глаза 84 пациентов с впервые выявленным диагнозом нВМД и признаками активности заболевания (см. ниже). Все 92 глаза 84 пациентов (100 %) завершили исследование и были включены в анализ.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол и дизайн настоящих исследований был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд-2; № 10.020.21.800).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Всем пациентам выполнили полное офтальмологическое обследование: определяли максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, измеряли внутриглазное давление, выполняли биомикроскопию переднего и заднего сегмента глаза, офтальмоскопию глазного дна. Кроме того, каждый пациент проходил обследование на оптическом когерентном томографе (ОКТ, DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source).

Томограф создавал полноцветные фотографии глазного дна с высоким разрешением, выполнял флюоресцентную ангиографию и аутофлюоресценцию глазного дна. Скорость сканирования составляла 100 000 А-сканов в секунду, длина волны 1050 нм. Сканирование позволяло получить как широкие (12×9 мм), трехмерные (3D) сканы, так и 1–5-строчные сканы, поперечные/радиальные сканы. Прибор оснащен технологией OCTARA™ — патентованным алгоритмом обработки изображений, обеспечивающим высокочувствительную ангиографическую детекцию. Высокое качество визуализации дало возможность получить четкие изображения сосудистого русла в хориоиде и сетчатке. Применяемая длина волны 1050 нм позволила провести ОКТ-ангиографию пациентам с непрозрачными средами, а технология обработки изображений — отслеживать низкоинтенсивный кровоток в капиллярной сети и обнаруживать микроаневризмы и капиллярные нарушения.

По данным ОКТ верифицировали тип макулярной неоваскуляризации (МНВ) в соответствии с последней международной классификацией [22].

В диагностике опирались на данные флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД). Четко очерченные области интенсивной гиперфлюоресценции, появляющиеся рано и демонстрирующие прогрессирующую утечку красителя, были приняты за классическую

хориоидальную неоваскуляризацию (кХНВ), тогда как фиброваскулярные PED и поздняя утечка из неопределенного источника оценивались как скрытая (сХНВ). При смешанном типе поражения традиционно выделяли преимущественно классический тип, если более 50 % состояло из классического компонента, и минимально классический, если оно составляло менее или равно 50 % классического компонента. В зависимости от места расположения на ОКТ-сканах выделяли следующие типы неоваскуляризации: тип 1 (субретиальный под пигментным эпителием сетчатки, RPE), тип 2 (субретиальный) и тип 3 (интратретиальный) [22].

Для подтверждения признаков активности заболевания анализировали параметры центральной толщины сетчатки (CRT), наличие субретиальной и интратретиальной жидкости (SRF, IRF), интратретиальных кист (IRC) и отслойку пигментного эпителия (PED) во время каждого визита пациента [23, 24].

Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки жидкости в виде SRF, IRC или sub-RPE и протечку красителя на ФАГД, классифицировались как имеющие активную нВМД. Лечение проводили интравитреальными инъекциями (ИВИ) Афлиберцепта 40 мг/мл в режиме “treat and extend” («Эйлеа», Bayer, Германия) в условиях операционной.

Контрольные осмотры осуществляли спустя 4 недели после лечения. Проверяли МКОЗ, ОКТ, ФАГД на каждом визите. Инъекции Афлиберцепта повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, IRF или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию

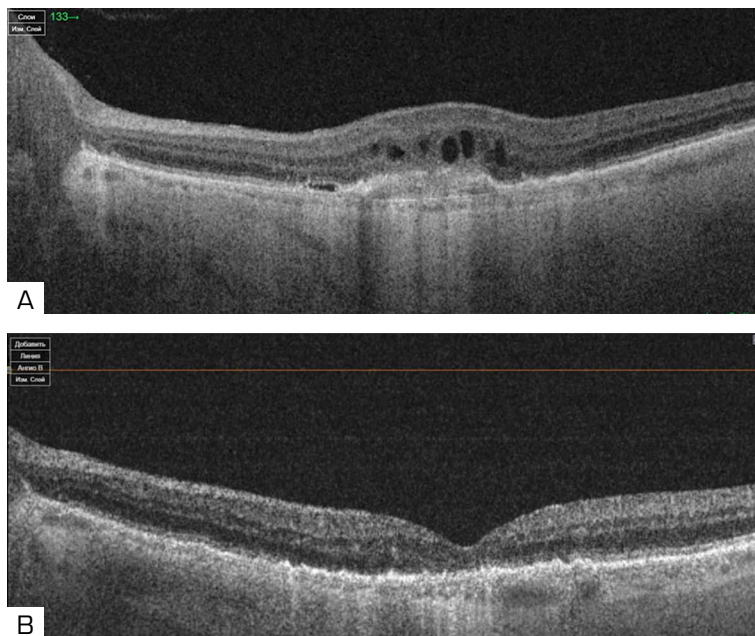


Рис. 1. ОКТ глаза с хорошим ответом на лечение. А — скан до инъекции Афлиберцепта; В — скан после лечения

Fig. 1. OCT of the eye with a good response to treatment. А — scan before Aflibercept injection; В — scan after treatment

при последующем обследовании до или после завершения 3-х загрузочных инъекций, классифицировались как «хорошо реагирующие» (синоним: респонденты) (рис. 1), в то время как глаза с рецидивом, персисти-

ванием экссудации или прогрессирующим ухудшением после 3 инъекций были классифицированы как «плохо реагирующие» (синоним: плохие респонденты).

Плохие респонденты были разделены на следующие 5 подгрупп путем анализа анатомических особенностей и характеристик реакции на введение препарата.

1. **Истинные нереспонденты** (глаза без изменений признаков активности (SRF, IRF, жидкость суб-RPE, свежее кровоизлияние) на протяжении всего курса лечения) (рис. 2).

2. **Частичные нереспонденты** — глаза с частичным улучшением (например, минимальная регрессия в SRF и/или IRF) признаков активности во время лечения (рис. 3).

3. **Зависимые от анти-VEGF**: глаза, показавшие полную регрессию признаков активности на фоне регулярных инъекций, но не переносившие интервалов между инъекциями более 4-х недель, на которые они реагировали рецидивом (увеличение SRF/IRF, суб-RPE жидкости или размера PED) (рис. 4).

4. **Ухудшение с прогрессированием анатомических изменений**, с экссудацией или кровоизлиянием, несмотря на лечение ИВИ (рис. 5, 6).

5. **Снижение ответа** на лечение с течением времени (глаза, изначально хорошо реагирующие на лечение, со временем перестающие реагировать или снижающие ответ на введение препарата; феномен тахифилаксии) (рис. 7).

Различия в исходных характеристиках между глазами в двух группах и пяти подгруппах (см. выше) были подвергнуты статистическому анализу.

Прекращали лечить глаза с полной регрессией признаков активности после 3-х ИВИ, и эти глаза считались хорошими ответчиками.

При выявлении признаков активации инъекции начинали снова.

Остроту зрения (МКОЗ) не рассматривали в качестве критерия хорошего или плохого ответа.

Пациентов наблюдали не менее 12 месяцев.

Для статистического анализа использовали пакет программного обеспечения SPSS 15.0. Для оценки результатов использовали *t*-критерий независимых выборок, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера, при этом значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ответ на введение Афлиберцепта идеальными респондентами проявили себя 25 глаз (27,2 %, из 92 глаз).

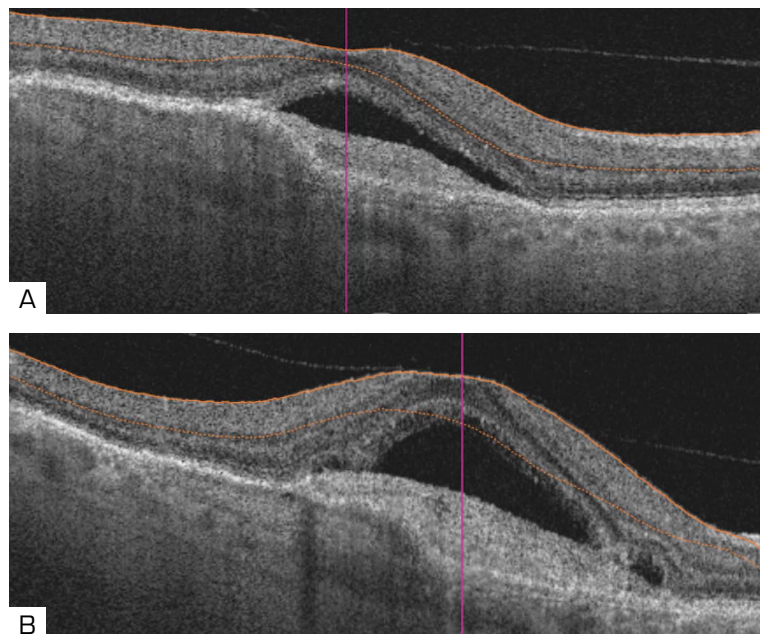


Рис. 2. ОКТ глаза истинного нереспондента. А — скан до лечения; В — скан после лечения; отсутствуют какие-либо изменения по SRF, IRF, PED

Fig. 2. OCT is the eyes of a true non-responsant. A — scan before treatment; B — scan after treatment; there are no changes to SRF, IRF, PED

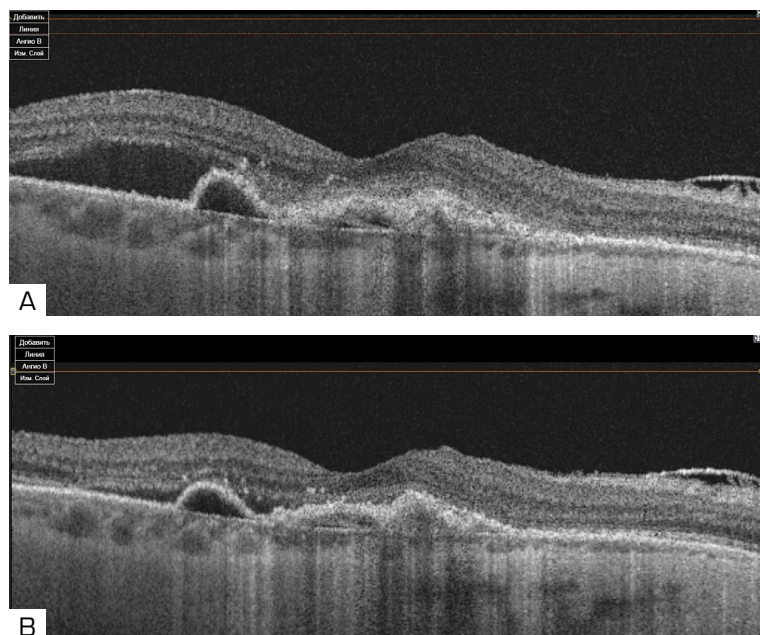


Рис. 3. ОКТ-скан глаза частичного нереспондента с минимальной регрессией SRF и IRF на фоне лечения. А — скан ОКТ до лечения; В — скан ОКТ после лечения

Fig. 3. OCT scan of the eye of a partial non-responsant with minimal regression of SRF and IRF against the background of treatment. A — scan OCT before treatment; B — scan OCT after treatment

В соответствии с изложенной градацией ответа на лечение (см выше) 7 глаз (9,6 %) с нВМД были классифицированы как истинные нереспонденты, 25 (34,24 %) — как частичные нереспонденты, 23 (31,5 %) — как зависимые от анти-VEGF, 7 (9,58) глаз продемонстрировали ухудшение, несмотря на лечение, и на 11 (15,1 %) глазах наблюдали снижение ответа с течением времени.

В общей группе плохих респондентов в 2 раза чаще встречались билатеральные формы нВМД (табл. 1; $p = 0,0035$), доминировали женщины (72,6 %, $p = 0,0844$), в то время как в группе хороших респондентов мужчины и женщины составляли примерно равные пропорции (46,4 % против 53,6 %; н/д).

Группа плохих респондентов была моложе ($M \pm SD$: $73,9 \pm 8,5$ против $77,4 \pm 7,2$; $p = 0,064$). В группе в 2 раза чаще встречались факические глаза, чем в группе хороших респондентов (61,6 % против 31,6 %; $p = 0,0084$).

В группах хороших и плохих респондентов примерно одинаково распределялись глаза с нормальной толщиной сетчатки и утолщенной сетчаткой в центре (78,9 % против 72,6 %). Это ассоциировалось со среднегрупповыми показателями МКОЗ до и после лечения.

При этом межгрупповые различия МКОЗ между респондентами и нереспондентами отсутствовали. Как, впрочем, и межгрупповые различия в градиенте прироста МКОЗ на фоне лечения в каждой из этих подгрупп.

В группе нереспондентов в 2 раза чаще методом ОКТ выявляли субретинальную жидкость (37 % против 15,8 %, $p = 0,0334$) (табл. 2),

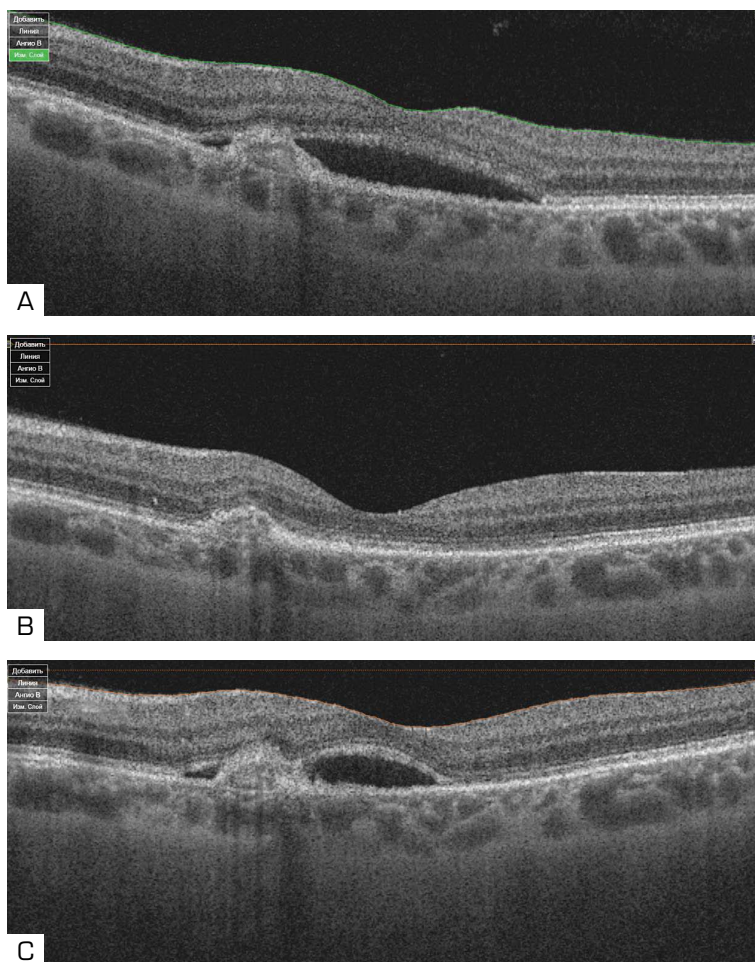


Рис. 4. ОКТ сканы глаза, зависимого от анти-VEGF. А — скан до лечения, В — скан после инъекции Афлиберцепта; С — скан через 4 недели после инъекции

Fig. 4. OCT scans of the eye dependent on anti-VEGF. A — scan before treatment, B — scan after injection of Aflibercept; C — scan 4 weeks after injection

Таблица 1. Демографические характеристики, статус хрусталика, МКОЗ, количество инъекций и периоды наблюдения хороших и плохих респондентов

Table 1. Demographic characteristics, lens status, BCVA, number of injections and observation periods of good and bad respondents

Характеристика / Characteristic	Хорошие респонденты / Good respondents (%)	Плохие респонденты / Bad respondents (%)
Все глаза / All eyes	19 (20,65)	73 (79,35)
Оба глаза / Both eyes	6 (33,33)	12 (66,67)*
Пол / Sex		
Мужчины / Men	9 (46,37)	20 (27,4)
Женщины / Women	10 (53,63)	53 (72,6)
Возраст (среднее $\pm$ SD) (мин-макс) / Age (average $\pm$ SD) (min-max)	77,4 $\pm$ 7,2 (66–93)	73,9 $\pm$ 8,5 (52–97)
Статус хрусталика / Lens status		
Факические глаза / Phakic eyes	6 (31,6)	45 (61,6)
Псевдофакические / Pseudophakic	13 (68,4)	28 (38,4)
МКОЗ до лечения, среднее $\pm$ SD / BCVA before treatment, mean $\pm$ SD	0,37 $\pm$ 0,26	0,44 $\pm$ 0,26
МКОЗ после лечения, среднее $\pm$ SD / BCVA after treatment, mean $\pm$ SD	0,46 $\pm$ 0,29	0,48 $\pm$ 0,29
Количество инъекций, среднее $\pm$ SD (мин-макс) / Number of injections, average $\pm$ SD (min-max)	2,7 $\pm$ 0,75 (2–4)	2,86 $\pm$ 0,93 (2–6)
Время наблюдения, среднее количество месяцев (мин-макс) / Observation time, average number of months (min-max)	7,5 (3–12)	7,5 (3–12)

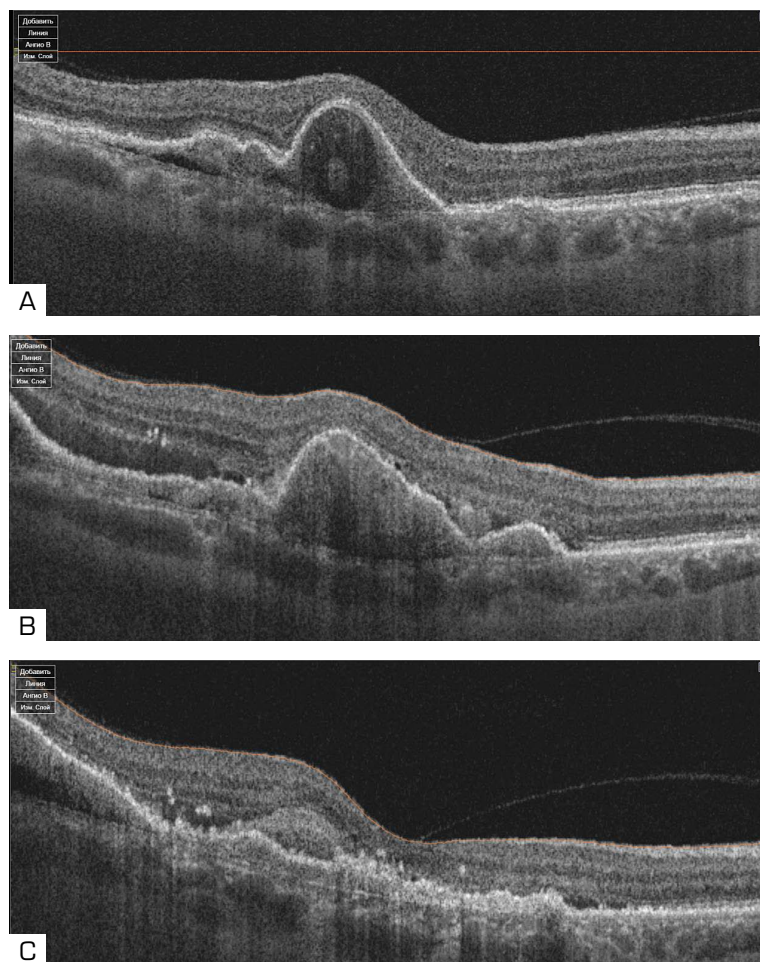


Рис. 5. ОКТ-скан глаза с прогрессированием анатомических изменений, с экссудацией или кровоизлиянием, несмотря на лечение. А — скан до введения Афлиберцепта; В — скан после 1-й инъекции; С — скан после 3-й инъекции

Fig. 5. OCT scan of the eye with progression of anatomical changes, with exudation or hemorrhage, despite treatment. A — scan before the introduction of Afibercept; B — scan after 1 injection; C — scan after 3 injections

но в 2 раза реже встречалась интравитреальная жидкость (20,6 % против 42,1 %; $p = 0,0714$)

На всех глазах обеих групп присутствовала отслойка РПЭ (PED). Среди хороших респондентов выявляли только два типа PED: фиброваскулярную (89,5 %) и фиброваскулярно-геморрагическую (10,5 %). В группе нереспондентов спектр типов PED был шире: $\approx$ в 10 % развивалась экссудативная PED, в 10,9 % — серозная + фиброваскулярная PED, в 4,1 % — фиброзно-геморрагическая PED.

Среди респондентов и нереспондентов одинаково редко выявляли 2-й и 3-й тип макулярной неоваскуляризации (10,5 % против 8,2 % и 0 % против 4,1 %)

Таким образом, в целом существенных межгрупповых различий при разделении на две группы мы не выявили. Иное дело, при распределении плохих респондентов на 5 подгрупп.

Достаточно взглянуть на таблицу 3. Например, чем отличалась подгруппа с признаками тахифилаксии

от других подгрупп плохих респондентов на Афлиберцепт?

В ОКТ-характеристике глаз с тахифилаксией обращал на себя внимание высокий процент глаз с нормальными показателями толщины сетчатки в центре (45,5 %), с отсутствием субретинальной SRF (90,9 %) и интравитреальной жидкости IRF (90,9 %), высокой распространенностью фиброваскулярной PED (90,9 %); при этом 90,0 % глаз демонстрировали 1-й тип MNB.

В подгруппе 4 (плохие респонденты с анатомическим ухудшением, несмотря лечение), напротив, чаще присутствовали 2-й и 3-й тип MNB (42,9 % в группе респондентов против 10,9 %, $p = 0,00001$) и на каждом шестом глазу присутствовала фиброваскулярно-геморрагическая PED (14,3 против 0,0 %).

В половине VEGF-зависимых глаз (51,2 % против 15,8 % у респондентов, $p = 0,0139$) присутствовала SRF и отсутствовала IRF (91,3 % против 57,9 %, $p = 0,0123$) (ОКТ-фенотип: сочетание SRF+/IRF-), доминировали 1-й и 2-й тип MNB (91,3 и 8,7 % соответственно).

Глаза с частичной нереспондентией в 32 % (2-я подгруппа, табл. 3) имели нормальную центральную толщину сетчатки по данным ОКТ, субретинальную жидкость SRF (в 40 %), реже IRF (24,0 %), разные типы PED и 1-й и 3-й тип MNB.

Подгруппа глаз истинных нереспондентов отличалась 100 % утолщением сетчатки в центре по данным ОКТ, при этом доля глаз с SRF+/SRF- и IRF+/IRF- распределялась как 28,6 % против 71,4 %; доминировала фиброзно-васкулярная PED (71,4 %), реже встречалась серозная PED (28,6 %).

При этом ОКТ фенотип SRF+/IRF- распределялся следующим образом. Всего выявлено 26 глаз с таким фенотипом (100 %), из них 2 глаза распределились в группу респондентов, а 24 (77 %) глаза попали в 2 подгруппы — частичных нереспондентов и VEGF-зависимых.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя внутривенное введение анти-VEGF препаратов в настоящее время принято в качестве «золотого стандарта» лечения активной нВМД, частота невосприимчивости к лечению по данным различных исследований сильно различается (7,5–68,1 %) [25, 26]. Основной причиной вариабельности показателей является использование разных критериев эффективности при оценке ответа на лечение. Среди клиницистов до сих пор нет единого мнения относительно того, следует ли принимать регресс признаков активности или улучшение остроты зрения за основные критерии ответа на лечение и после какого количества инъекций следует оценивать ответ

Таблица 2. ОНТ-характеристика плохих респондентов в ответ на лечение ангиостатическими препаратами**Table 2.** ONT characteristics of poor respondents for treatment with angiostatic drugs

Характеристика / Characteristic	Количество глаз с хорошим ответом на лечение / Number of eyes with a good response to treatment (%)	Количество глаз с плохим ответом на лечение / Number of eyes with poor response to treatment (%)
Центральная толщина сетчатки / Central thickness of the retina		
Увеличенная / Increased	15 (78,9)	53 (72,6)
Нормальная / Normal	4 (21,1)	20 (27,4)
Субретинальная жидкость / Subretinal fluid		
Есть / Yes	3 (15,8)	27 (37,0)*
Нет / No	16 (84,2)	46 (63,0)
Интраретинальная жидкость / Intraretinal fluid		
Есть / Yes	8 (42,1)	15 (20,6)
Нет / No	11 (57,9)	58 (79,5)
Отслойка пигментного эпителия / Detachment of the pigment epithelium		
Нет / No	0	0
Есть / Yes	19 (100)	73 (100)
Тип отслойки РПЭ / Type of RPE detachment		
Серозная / Serous	0	7 (9,6)*
Фиброваскулярная / fibrovascular	17 (89,5)	55 (75,4)
Геморрагическая / Hemorrhagic	0	0
Серозная + фиброваскулярная / Serous + fibrovascular	0	8 (10,9)
Фиброваскулярная + геморрагическая / Fibrovascular + hemorrhagic	2 (10,5)	3 (4,1)
Тип неоваскуляризации ОКТ / Type of neovascularization		
Тип 1 / Type 1	17 (89,5)	64 (87,7)
Тип 2 / Type 2	2 (10,5)	6 (8,2)
Тип 3 / Type 3	0	3 (4,1)

Примечание: *p — достоверно.
Note: *p — reliable.

[27]. Например, в исследованиях MARINA и ANCHOR эффективность ранибизумаба оценивали по МКОЗ. По данным этих исследований 90 % пациентов сохранили или улучшили МКОЗ на 15 букв и более при ежемесячной терапии анти-VEGF в течение 24 месяцев, остальные 10 % демонстрировали потерю более 15 букв. Однако опубликовано всего несколько исследований, в которых МКОЗ принимается в качестве критерия ответа на лечение [28–30]. В ретроспективном исследовании Otsuji и соавт. выявили 10,1 % глаз ($n = 218$) без увеличения МКОЗ и/или без снижения СРТ, несмотря на 3 последовательные интравитреальные инъекции ранибизумаба с 4-недельными интервалами, как не отвечающие на лечение (отсутствие ответа, нереспонденты) [30]. Y.J. Вуи и соавт., опираясь на МКОЗ, проанализировали эффективность лечения 113 глаз с нВМД, получавших ИВИ бевацизумаба в течение 1 года, и указали на 68,1 %

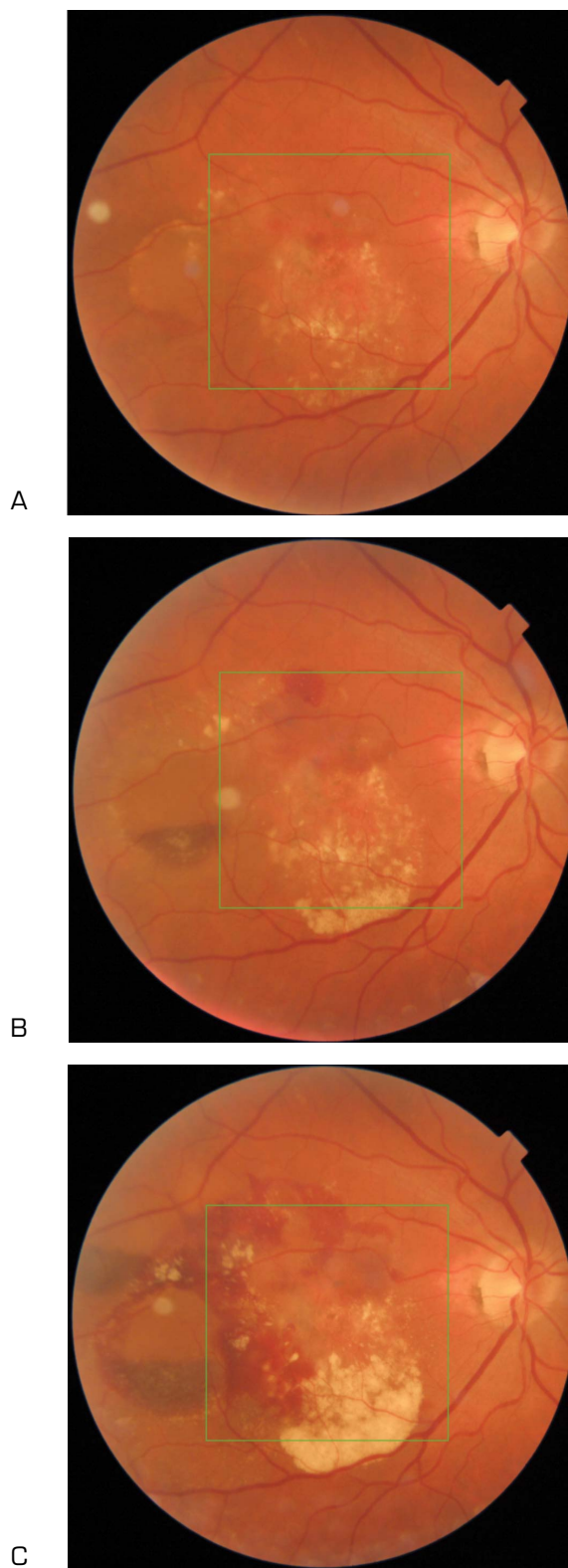


Рис. 6. Цветная фотография глазного дна глаза с прогрессирующим анатомическими изменениями. А — фото до введения Афлиберцепта; В — фото после 1-й инъекции; С — фото через 4 недели после 3-й инъекции

Fig. 6. Color photograph of the fundus of the eye with the progression of anatomical changes. A — photo before the introduction of Aflibercept; B — photo after 1 injection; C — photo 4 weeks after 3 injections

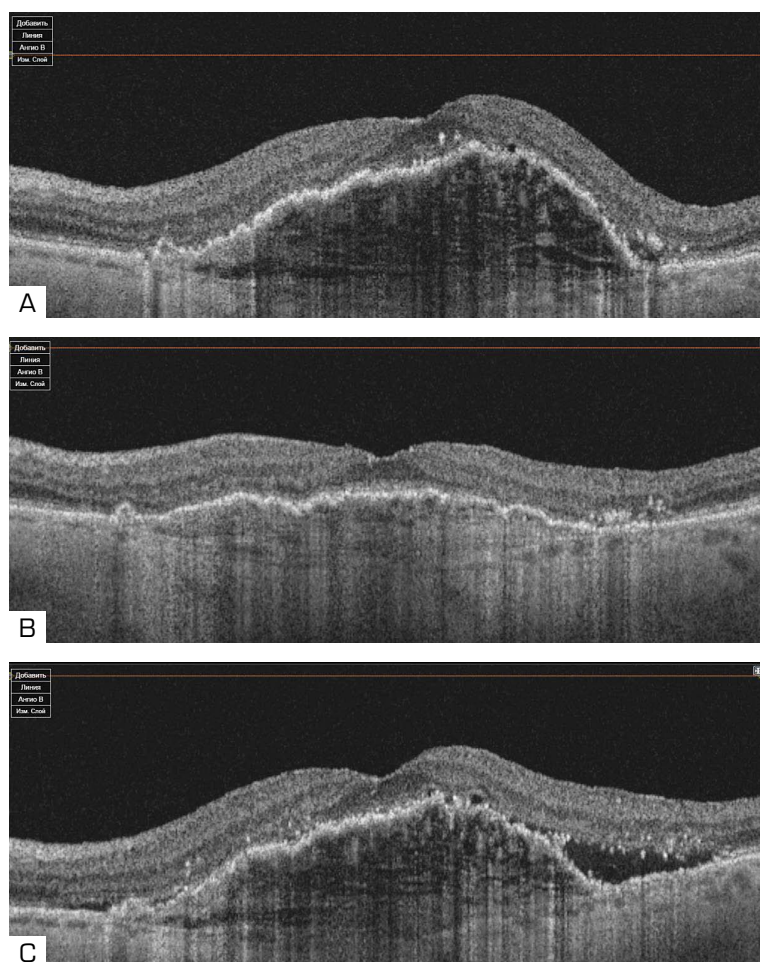


Рис. 7. ОКТ глаза, перестающего отвечать на препарат. А — скан до введения Афлиберцепта; В — скан после 1-й инъекции; С — скан после 3 инъекций

Fig. 7. OCT of a non-responsive eye. A) scan before the introduction of Aflibercept; B) scan after 1 injection; C) scan after 3 injections

нереспондирующих глаз, на которых прибавка в зрении составила менее чем 7–11 букв ETDRS [31].

Большинство клиницистов оценивают ответ и принимают решение о повторении курса при появлении признаков клинической активности, выявляемых офтальмоскопически или на основании анатомо-морфометрических данных ОКТ, а не по МКОЗ. При этом регресс или полное исчезновение этих признаков считается хорошим ответом на лечение [25, 32–45].

Принимая в качестве критерия отсутствия ответа персистирующий и/или повышающийся интареинальный или субретинальный экссудат, несмотря на 3 последовательных ИВИ, J.Y. Shin и соавт. ретроспективно обнаружили только 7,5 % глаз ($n = 267$) с нВМД, не реагирующих на анти-VEGF-терапию (ранибизумаб и бевацизумаб) [25].

Более того, ориентируясь на регрессию признаков клинической активности нВМД при оценке ответа на терапию ранибизумабом, Mine Esen Bariş не выявил межгрупповых различий в МКОЗ у хороших и плохих респондентов [46].

Slakter [32] предположил, что в ряде случаев МКОЗ может не повышаться и даже снижаться, несмотря на полную регрессию признаков активности и ремиссию заболевания при анти-VEGF-терапии. Автор объяснил это возникновением субретинального фиброза, образованием рубца или атрофией РПЭ и фоторецепторов, заявив, что именно по этим причинам МКОЗ не является надежным критерием оценки эффективности или ответа на лечение.

Как видно из представленных данных, пропорции респондентов и нереспондентов существенно разнятся в зависимости от критериев оценки результата.

Следует подчеркнуть, что не выработано также единого мнения относительно временного параметра, **когда** оценивать ответ на лечение. В подавляющем большинстве испытаний оценивали после 3 или 6 инъекций [25, 26, 30], и лишь в единичных работах их количество увеличивается до 9, 12 и более [41].

Плохие респонденты получали большее среднее количество ИВИ и более длительно наблюдались по сравнению с хорошими респондентами.

При различных критериях эффективности данные от публикации к публикации различались. Например, по данным Mine Esen Bariş распространенность преимущественно классической СНМ была выше среди респондентов, в то время как оккультная СНМ чаще встречалась в группе нереспондентов [46]. А. Lux и соавт. **не обнаружили различий в типе МНВ** на глазах, реагирующих и не реагирующих на лечение. Однако они сообщили, что площадь СНМ на исходном уровне была шире у нереспондентов [29].

T. Otsuji не согласился с ними и показал, что оккультная СНМ более распространена среди нереспондентов, тогда как ответ / отсутствие ответа не связаны с исходными размерами неоваскуляризации [30].

R. Hörster сообщил, что преимущественно классическая СНМ и минимально классическая СНМ требуют большего количества ИВИ, чем оккультная СНМ. Однако эти данные не подтверждаются результатами других исследований [47]. D. Veritti заявил, что менее удовлетворительные результаты были достигнуты в лечении скрытой СНМ по сравнению с другими типами неоваскуляризации [48].

Если анализировать ОКТ-характеристику респондентов и нереспондентов, то по данным Mine Esen Bariş утолщенная CRT и наличие IRF чаще присутствуют среди хороших респондентов по сравнению с нереспондентами, в то время как различия по SRF в подгруппах отсутствуют [46]. J.Y. Shin и соавт., разделив глаза, не ответившие на лечение, на две группы: те, у кого была только SRF, и те, у кого преобладала IRF, показали, что глаза с SRF

Таблица 3. ОКТ-характеристика подгрупп глаз с плохим ответом на Афлиберцепт**Table 3.** OCT characteristics of eye subgroups with poor response to Aflibercept

ОКТ-признак / OCT-sign	Истинные неответчики, кол-во глаз / True Non-Responders, Number of Eyes (%)	Частично неответчики, кол-во глаз / Partially non- Responders, number of eyes (%)	Зависимые от анти-VEGF, кол-во глаз / Anti-VEGF dependent, number of eyes (%)	Ухудшение анатомическое, несмотря на лечение, кол-во глаз / Anatomical deterioration, despite treatment, number of eyes (%)	Снижение ответа (тахифилаксия), кол-во глаз / Decreased response (tachyphylaxis), number of eyes (%)
	7 (9,58)	25 (34,24)	23 (31,5)	7 (9,58)	11 (15,1)
Центральная толщина сетчатки / Central thickness of the retina					
Увеличенная / Increased	7 (100)	17 (68)	17 (73,9)	6 (85,7)	6 (54,5)
Нормальная / Normal	0	8 (32)	6 (26,1)	1 (14,3)	5 (45,5)
Субретинальная жидкость / Subretinal fluid (SRF)					
SRF+	2 (28,6)	10 (40)	12 (51,2)	2 (28,6)	1 (9,1)
SRF-	5 (71,4)	15 (60)	11 (47,8)	5 (71,4)	10 (90,9)
Интраретинальная жидкость / Intraretinal fluid (IRF)					
IRF+	2 (28,6)	6 (24)	2 (8,7)	4 (57,2)	1 (9,1)
IRF-	5 (71,4)	19 (76)	21 (91,3)	3 (42,8)	10 (90,9)
Отслойка пигментного эпителия / Detachment of the pigment epithelium (PED)	7 (100)	25 (100)	23 (100)	7 (100)	11 (100)
Серозная / Serous PED	2 (28,6)	2 (8)	1 (4,35)	1 (14,3)	1 (9,1)
Фиброваскулярная / Fibrovascular PED	5 (71,4)	18 (72)	17 (73,9)	5 (71,4)	10 (90,9)
Геморрагическая / Hemorrhagic PED	0	0	0	0	0
Серозная + фиброваскулярная / Serous + fibrovascular PED	0	4 (16)	4 (17,4)	0	0
Фиброваскулярная + геморрагическая / Fibrovascular + hemorrhagic PED	0	1 (4)	1 (4,35)	1 (14,3)	0
Тип неоваскуляризации / Type of neovascularization					
Тип 1 / Type1	6 (85,7)	23 (92)	21 (91,3)	4 (57,2)	10 (90,9)
Тип 2 / Type2	1 (14,3)	0	2 (8,7)	2 (28,6)	1 (9,1)
Тип 3 / Type 3	0	2 (8)	0	1 (14,2)	0
Клинический ОКТ-фенотип / Clinical OCT Phenotype SRF+/IRF-	2	9	11	1	1

меньше отвечают на лечение по сравнению с глазами с IRF [25]. J. Guber согласился с ними, сообщив, что глаза с IRF лучше реагируют на лечение, с более выраженным снижением CRT, чем глаза с SRF или PED [49]. A. Tannan отметил, что наличие исходной SRF ассоциируется с более длительной терапией [50].

Наряду с этим Mine Esen Bariş показал, что, по сравнению с нереспондентами, глаза с хорошей реакцией на лечение реже имели исходно отслойку РПЭ (88,5 % против 47,1 %) и, в частности, фиброваскулярную отслойку РПЭ (77 % против 39,5 %) [45].

Некоторые авторы указывают на возможную связь МКОЗ с видом отслойки PED. Так, M. Inoue и соавт. наблюдали больший прирост МКОЗ в глазах с исходной серозной PED по сравнению с глазами с фиброваскулярной PED [51]. Punjabi и соавт. классифицировали PED как пустые, твердые или смешанные в зависимости от их ОКТ-характеристики, сообщив, что частота

полной или частичной регрессии при лечении составляет 3 % для твердых PED и 46 % для пустых PED [52].

Mine Esen Bariş предложил распределить пациентов с плохим ответом на анти-VEGF-терапию Ранибизумабом на 5 различных подгрупп. Наиболее частым паттерном было частичное отсутствие ответа (37,2 %), что проявлялось частичным нивелированием признаков активности на фоне лечения. Кроме того, некоторые глаза (16,7 %), хорошо реагирующие на лечение, но требующие повторных инъекций ежемесячно и не переносивших интервалы в лечении более 4 недель, были названы им «анти-VEGF-зависимыми». Приблизительно 5 % глаз в его исследовании демонстрировали хороший первоначальный ответ, снижающийся со временем из-за ослабления эффекта препарата, и были отнесены им к группе «снижение ответа с течением времени» [45], что по сути своей является проявлением феномена тахифилаксии [39].

В своем обзоре 2010 года Slakter заявил, что есть много пациентов, у которых не происходит желаемого ответа на терапию Ранибизумабом, а признаки экссудации сохраняются или даже прогрессируют [32]. Он назвал этих пациентов «нереспондентами на анти-VEGF» и описал 5 подгрупп в этой группе. Автор не привел данные о распространенности и исходных клинических особенностях выделенных им подгрупп, но 3 из описанных подгрупп приведены в исследовании 2020 года [45].

Наше исследование предлагает комплекс данных, проанализированных на протяжении 12 месяцев наблюдения методом ОКТ высокого разрешения. Распределив нереспондентов на 5 подгрупп по принципу, предложенному Mine Esen Varış, по сути, мы повторили

его исследование, но при этом применили в лечении Афлиберцепт, а не Ранибизумаб. Что мы получили в качестве «бонуса»?

Удалось довольно точно представить и описать ОКТ-фенотип глаз подгруппы частичных нереспондентов и VEGF-зависимых респондентов, а также подгруппу глаз, потенциально отвечающих снижением ответа на анти VEGF-терапию, то есть с тахифилаксией. Это раскрыло возможности прогнозирования ответа на лечение на исходном этапе диагностики [23, 24].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование;
Капкова С.Г. — написание текста;
Геворкян А.С. — техническое редактирование, сбор и анализ материала;
Некрасова Е.Ю. — сбор и статистический анализ материала, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vingerling J.R., Dielemans I., Hofman A., Grobbee D.E., Hijmering M., Kramer C.F. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology*. 1995;102(2):205–210. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)31034-2
- Vingerling J.R., Klaver C.C., Hofman A., Jong P.T. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):347–360. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036198
- Fleckenstein M., Keenan T.D.L., Guymer R.H., Chakravarthy U., Schmitz-Valckenberg S., Klaver C.C., Wong W.T., Chew E.Y. Age-related macular degeneration. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):32. DOI: 10.1038/s41572-021-00272-3
- Bloch S.B., Larsen M., Munch I.C. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):209–213.e202. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.016
- Skaat A., Chetrit A., Belkin M., Kinori M., Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):214–221.e211. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.08.035
- WHO Prevention of Blindness and Visual Impairment. Priority Eye Diseases; 2016. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html>.
- American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern* Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA, USA: American Academy of Ophthalmology; 2015. <http://www.aao.org/ppp>. [Google Scholar]
- Holz F.G., Figueroa M.S., Bandello F. Ranibizumab treatment in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration. Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *RETINA*. 2020;40:1673–1685. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002670
- Федеральные клинические рекомендации. Возрастная макулярная дегенерация, М., 2017. [Age-related macular degeneration] Moscow, 2017 (In Russ.).]
- Mehta H., Tufail A., Daien V. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;64:127–146. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
- 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;120(11):2292–2299. DOI: 10.18240/ijo.2017.01.14
- Ying G.S., Huang J., Maguire M.G. 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;120(1):122–129. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042
- IVAN Study Investigators I.S., Chakravarthy U., Harding S.P. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399–1411. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.015
- Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Schmidt-Erfurth U., VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. MARINA Study Group Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Martin D.F., Maguire M.G. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388–1398. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
- Kaiser P.K., Brown D.M., Zhang K., Hudson H.L., Holz F.G., Shapiro H., Schneider S., Acharya N.R. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):850–857. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.08.012
- 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;116 (1):57–65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
- Bressler N.M., Chang T.S., Suñer I.J., Fine J.T., Dolan C.M., Ward J., Ianchulev T.; MARINA and ANCHOR Research Groups. Vision related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*. 2010;117 (4):747–756. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.09.002
- Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., Fine S.L., Jaffe G.J.; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897–1908. DOI: 10.1056/NEJMoa1102673
- Mitchell P., Korobelnik J.F., Lanzetta P., Holz F.G., Prünke C., Schmidt-Erfurth U., Tano Y., Wolf S. Ranibizumab (lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):2–13. DOI: 10.1136/bjo.2009.159160
- Spaide R.F., Jaffe G.J., Sarraf D., Freund K.B. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*. 2019;126:1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004
- Bogunovic H., Waldstein S.M., Schlegl T. Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):3240–3248. DOI: 10.1167/iov.16-21053
- Schmidt-Erfurth U., Bogunovic H., Sadehghipour A., Schlegl T., Langs G., Gerasdas B.S., Osborne A., Waldstein S.M. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(1):24–30. DOI: 10.1016/j.oret.2017.03.015
- Shin J.Y., Woo S.J., Ahn J., Park K.H. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(6):425–432. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.6.425
- Byun Y.J., Lee S.J., Koh H.J. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(6):571–577. DOI: 10.1007/s10384-010-0866-1
- Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., Gavin M., Ghanchi F., Gibson J., Harding S., Johnston R.L., Kelly S.P., Lotery A., Mahmood S., Menon G., Sivaprasad S., Talks J., Tufail A., Yang Y. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (London)*. 2015;29(6):721–731. DOI: 10.1038/eye.2015.48
- Cohen S.Y., Mimoun G., Oubrahim H., Zourhani A., Malbrel C., Queré S., Schneider V.; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33(3):474–481. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31827b6324
- Lux A., Llacer H., Heussen F.M., Jousen A.M. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(10):1318–1322. DOI: 10.1136/bjo.2006.113902
- Otsuji T., Nagai Y., Sho K., Tsumura A., Koike N., Tsuda M., Nishimura T., Takahashi K. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1487–1490. DOI: 10.2147/OPTH.S46317
- Byun Y.J., Lee S.J., Koh H.J. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(6):571–577. DOI: 10.1007/s10384-010-0866-1
- Slakter J.S. What to do when anti-VEGF therapy fails. *Retin Physician*. 2010;(6)
- Keane P.A., Liakopoulos S., Ongchin S.C., Heussen F.M., Msutta S., Chang K.T., Walsh A.C., Sadda S.R. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49 (7):3115–3120. DOI: 10.1167/iov.08-1689

В.Г. Лихванцева, А.С. Геворкян, С.Г. Капкова, Е.Ю. Некрасова

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадьевна likhvantseva-4@yandex.ru

Клинические фенотипы пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией...

34. Ying G.S., Huang J., Maguire M.G., Grunwald J.E., Jaffe G.J., Martin D.F.; CATT Research Group. Baseline predictors of visual acuity response to ranibizumab and bevacizumab in the comparison of AMD treatment trial (CATT). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(14):3681.
35. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol.* 2012;96 (1):1–2. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301236
36. Gasperini J.L., Fawzi A.A., Khondkaryan A., Lam L., Chong L.P., Elliott D., Walsh A.C., Hwang J., Sadda S.R. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):14–20. DOI: 10.1136/bjo.2011.204685
37. Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W., Davis J.L., Flynn H.W. Jr, Esquiabro M. A Variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43–58. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.01.024
38. Jang L., Giannou C., Ambresin A., Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(8):1211–1216. DOI: 10.1007/s00417-014-2789-x
39. Eghoj M.S., Sorensen T.L. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):21–23. DOI: 10.1136/bjo.2011.203893
40. Kovach J.L., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr, Scott I.U. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol.* 2012;2012:786870. DOI: 10.1155/2012/786870
41. Krebs I., Glittenberg C., Ansari-Shahrezaei S., Hagen S., Steiner I., Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97 (11):1443–1446. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303513
42. Wang V.M., Rosen R.B., Meyerle C.B., Kurup S.K., Ardeljan D., Agron E., Tai K., Pomykala M., Chew E.Y., Chan C.C., Tuo J. 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;18:2578–2585.
43. Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S., Brill J.V., Greene L.S., Heggen C.L. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(2-a Suppl):3–15. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
44. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology.* 2008;115 (12):2199–2205. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007
45. Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2009;29(6):723–731. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a2c1c3
46. Mine Esen Barış, Menteş J., Afrashi F., Nalçaç S., Akkin C. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol.* 2020 Oct 30;50(5):275–282. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488
47. Hörster R., Ristau T., Sadda S.R., Liakopoulos S. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(5):645–652. DOI: 10.1007/s00417-010-1588-2
48. Veritti D., Macor S., Menchini F., Lanzetta P. Effects of VEGF inhibition on retinal morphology, neovascular network size, and visual acuity in patients with vascularized pigment epithelium detachment because of occult choroidal neovascularization. *Retina.* 2013;33(5):982–989. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31826d8ff4
49. Guber J., Henrich P.B., Guber I., Cybulska A., Flammer J., Josifova T. Predictive factors for poor central retinal thickness response to ranibizumab in wet AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(14):51–55.
50. Tannan A., Li C., Stevens T.S. Predicting treatment outcomes in patients with newly diagnosed exudative age-related macular degeneration based on initial presentation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(13):907.
51. Inoue M., Arakawa A., Yamane S., Kadonosone K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2013;33(5):990–997. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182755793
52. Punjabi O.S., Huang J., Rodriguez L., Lyon A.T., Jampol L.M., Mirza R.G. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1024–1031. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155. Epub 2013 Jun 12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Геворкян Арmine Сейрановна
врач-офтальмолог
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Капкина Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Некрасова Екатерина Юрьевна
Ординатор кафедры
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency

Likhvantseva Vera G.

MD, Professor

Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency

Gevorgyan Armine S.

ophthalmologist

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency

Kapikova Svetlana G.

PhD, Associate Professor of the Ophthalmology department

Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency

Nekrasova Ekaterina Y.

resident of the Department

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation