

Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации



А.Н. Куликов



В.Р. Жалимова



Д.С. Мальцев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):658–664

Цель: изучить долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) у пациентов с низкой остротой зрения. **Пациенты и методы.** В исследование включены пациенты с нВМД и максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) менее 0,1, получавшие антиангиогенную терапию с нарушением режима лечения (13 глаз, группа I), не получавшие лечение (15 глаз, группа II) и пациенты, получавшие антиангиогенную терапию с нарушением режима лечения и последующим прекращением лечения (18 глаз, группа III). В начале и в конце периода наблюдения всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование и проведена оптическая когерентная томография (ОКТ). **Результаты.** В группе I за период наблюдения $38,9 \pm 27,5$ месяца было выполнено $7,6 \pm 4,3$ инъекции. Период наблюдения в группе II составил $31,7 \pm 28,6$ месяца. В группе III за период лечения $26,9 \pm 26,4$ месяца было выполнено $4,8 \pm 2,2$ инъекции, после остановки терапии пациенты наблюдались в среднем $24,6 \pm 18,6$ месяца. За период наблюдения ни одна из групп не показала статистически значимого изменения МКОЗ или повышения центральной толщины сетчатки ($p > 0,05$). В начале периода наблюдения по данным ОКТ во всех трех группах с высокой частотой определялись тяжелые морфологические изменения в макуле в виде атрофии пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), субретинального фиброза, разрыва ПЭС или гигантских интравитреальных кист. **Заключение.** У пациентов с нВМД, низкой остротой зрения и выраженными анатомическими изменениями в макуле проведение антиангиогенной терапии с нарушением режима не позволяет улучшить функциональный статус по сравнению с естественным течением заболевания.

Ключевые слова: антиангиогенная терапия; неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация; оптическая когерентная томография

Для цитирования: Куликов А.Н., Жалимова В.Р., Мальцев Д.С. Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2022;19(3):658–664. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-658-664>

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

Конфликт интересов отсутствует



Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related Macular Degeneration

A.N. Kulikov, V.R. Zhalimova, D.S. Maltsev

Military Medical Academy named after S.M. Hiron
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):658–664

Purpose: To study long-term outcomes in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) patients with low visual acuity and nonadherence to a treatment regimen of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy. **Patients and methods.** In this study we included nAMD patients with best corrected visual acuity lower than 0.1 decimal equivalent, nonadherent to anti-VEGF therapy (13 eyes, group I), treatment-naïve (15 eyes, group II) or nonadherence to anti-VEGF therapy followed by termination of anti-VEGF treatment (18 eyes, group III). All participants received comprehensive ophthalmic examination and optical coherence tomography baseline and at the end of the follow-up period. **Results:** In group I, 7.6 ± 4.3 intravitreal anti-VEGF injections were performed over a mean period of 38.9 ± 27.5 months. In group II, a mean follow-up was 31.7 ± 28.6 months. In group III 4.8 ± 2.2 intravitreal anti-VEGF injections were performed over a mean period of 26.9 ± 26.4 months followed by treatment discontinuation for a mean period of 24.6 ± 18.6 months. None of study groups showed statistically significant changes in BCVA or an increase of central retinal thickness ($p > 0.05$). At baseline all study eyes frequently demonstrated severe morphological changes in the macula including atrophy of retinal pigment epithelium (RPE), subretinal fibrosis, RPE tear, or giant intraretinal cysts. **Conclusion:** In nAMD patients with low BCVA and severe anatomical changes in the macula nonadherence to a treatment regimen of anti-VEGF therapy results in non-superior long-term outcomes compared to natural course of the disease.

Keywords: anti-VEGF therapy, age-related macular degeneration, optical coherence tomography

For citation: Kulikov A.N., Zhalimova V.R., Maltsev D.S. Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19(3):658–664. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-658-664>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned
There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — распространенное хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание сетчатки, которое является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения и качества жизни у людей старше 60 лет. В России заболеваемость ВМД достигает 15 случаев на 1000 населения, что позволяет рассматривать данную патологию как актуальную медико-социальную проблему [1].

Неоваскулярная форма ВМД (нВМД) характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) — ростом новообразованных сосудов за пределы мембраны Бруха. Новообразованные сосуды прорастают в пространство под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и субретинальное пространство, приводя к экссудации, аккумуляции жидкости, кровоизлияниям и развитию фиброзных изменений в позднем периоде заболевания.

В настоящее время в качестве основной линии лечения данной патологии применяют интравитреальные инъекции препаратов, блокирующих сигнальный путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Как правило, такая терапия начинается с загрузочной схемы (три инъекции с интервалом в один месяц), за которой следуют ежемесячные визиты с проведением контроля и выполнением инъекций при возобновлении активности заболевания. Кроме того, существуют оптимизированные стратегии введения препарата, направленные

на сокращение числа визитов без потери эффективности лечения. В целом данное лечение является высокоэффективным, и большинство пациентов получают значительное число интравитреальных инъекций на протяжении многих лет.

Однако достижение оптимальных результатов требует строгого соблюдения режима лечения, что не всегда возможно для лиц пожилого возраста с сопутствующими хроническими заболеваниями. Трудности создают также ограничения в оказании медицинской помощи в периоды эпидемической напряженности по поводу новой коронавирусной инфекции [2]. Часть случаев может демонстрировать прогрессирующее течение даже несмотря на соблюдение режима инъекций. Все эти факторы обуславливают субоптимальные исходы антиангиогенной терапии нВМД в реальной клинической практике.

Помимо того, что антиангиогенная терапия — дорогостоящий вид лечения, собственно интравитреальные инъекции являются инвазивной процедурой, которую сопровождает риск повреждения хрусталика, появления эндофтальмита и офтальмогипертензии. Таким образом, целесообразность проведения антиангиогенной терапии определяется соотношением «риск — польза — экономическая эффективность». Польза, в свою очередь, определяется перспективами функционального восстановления или стабильностью поддержания зрительных функций. Таким образом, возникает вопрос

A.N. Kulikov, V.R. Zhalimova, D.S. Maltsev

Contact information: Zhalimova Valeria R. valeria.zhalimova@yandex.ru

Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related...

о целесообразности применения антиангиогенной терапии у пациентов с неблагоприятным функциональным прогнозом в условиях реальной клинической практики.

В настоящее время отсутствуют критерии, по которым антиангиогенная терапия может быть остановлена в связи с бесперспективностью. Существует большое число факторов прогноза антиангиогенной терапии, среди которых исходная острота зрения является ключевым предиктором [3]. Таким образом, пациенты с низкой остротой зрения являются наиболее вероятными кандидатами на приостановление терапии. Целью настоящего исследования было изучение отдаленных анатомо-функциональных исходов у пациентов с нВМД и низкой остротой зрения при существенном нарушении режима лечения или перерыве лечения на длительный срок.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное исследование было проведено на базе кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Критерием включения в исследование являлась активная нВМД с максимально корригируемой остротой зрения (МКОЗ) менее 0,1. Для пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию, критерием включения было проведение лечения в режиме *pro re nata* (PRN) без стойкого подавления активности заболевания. Критериями исключения из исследования послужило

наличие заболеваний, нарушающих прозрачность оптических сред и препятствующих выполнению оптической когерентной томографии (ОКТ), глаукомы, иной макулярной патологии за исключением нВМД, ранее перенесенные операции по поводу патологии сетчатки.

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу (13 человек) вошли пациенты с МКОЗ < 0,1, получающие антиангиогенную терапию с нарушением режима PRN, во вторую группу (15 человек) были включены пациенты с МКОЗ < 0,1, не получавшие какого-либо лечения, находящиеся только под наблюдением. Пациенты третьей группы (18 человек) первоначально получали инъекции антиангиогенных препаратов с нарушением режима PRN, имея МКОЗ > 0,1, но на фоне лечения МКОЗ снизилась ниже 0,1, а лечение было приостановлено по не зависящим от врача причинам.

Перед началом лечения, а также при каждом контрольном осмотре было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ), проведена визометрия по таблице ETDRS. ОКТ выполняли с помощью томографа RTVue-100 (Optovue, США) с использованием протокола ММ6, который позволяет получать оптические срезы сетчатки длиной 6 мм по 12 меридианам. При оценке снимков анализировали центральную толщину сетчатки (ЦТС) и морфологические изменения в центре макулы, включая субретиальный фиброз, атрофию пигментного

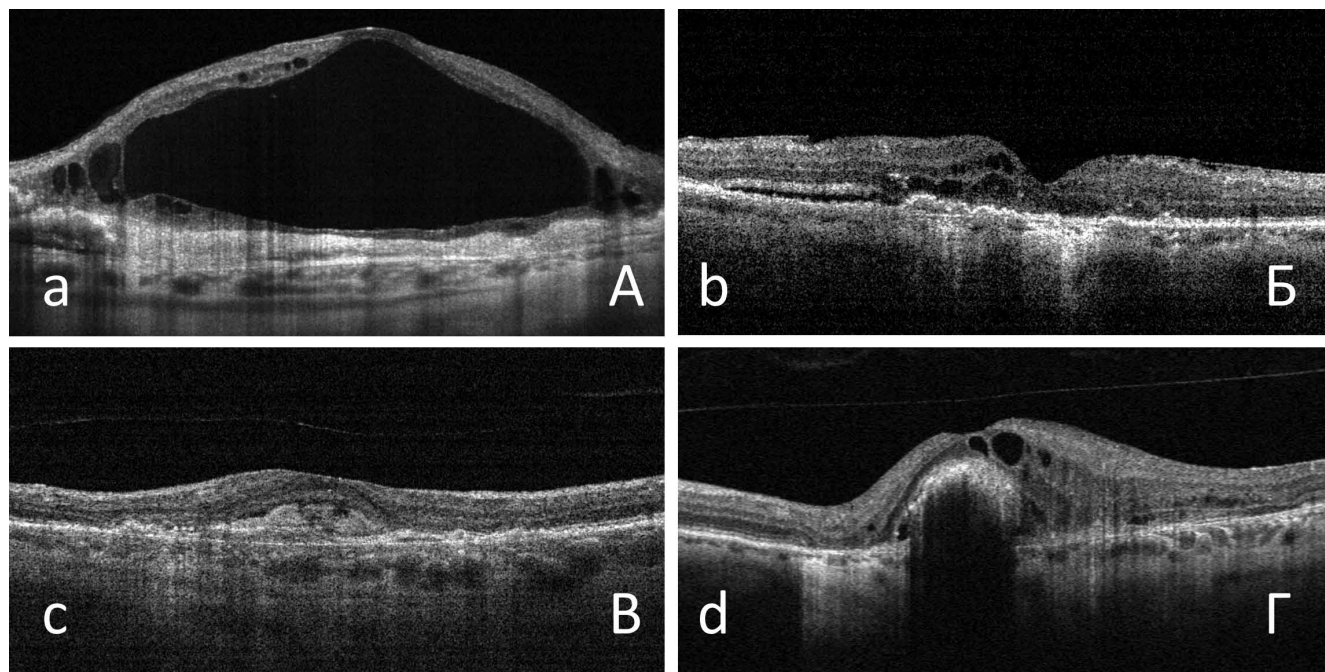


Рис. 1. Кросс-секционные сканы оптической когерентной томографии, демонстрирующие репрезентативные примеры тяжелых морфологических изменений у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и остротой зрения менее 0,1. А — гигантская интравитреальная киста; Б — атрофия пигментного эпителия сетчатки; В — субретиальный фиброз; Г — разрыв пигментного эпителия сетчатки

Fig. 1. Structural optical coherence tomography scans showing representative examples of severe morphological changes in patients with neovascular age-related macular degeneration and best-corrected visual acuity less than 0.1: a — giant intraretinal cyst; b — retinal pigment epithelium atrophy; c — subretinal fibrosis; d — retinal pigment epithelium tear

А.Н. Нуликов, В.Р. Жалимова, Д.С. Мальцев

660

Контактная информация: Жалимова Валерия Рафаэлевна valeria.zhalimova@yandex.ru

Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной...

эпителия сетчатки (ПЭС), разрыв ПЭС, интравитреальную жидкость (ИРЖ), субретинальную жидкость (СРЖ) и гигантские кисты нейросенсорной сетчатки (НСС).

Гигантская киста НСС (рис. 1А) была определена как гипорефлективная полость, расположенная интравитреально протяженностью более 400 мкм в горизонтальном измерении. Атрофия ПЭС (рис. 1Б) характеризовалась нарушением непрерывности или утратой линии ПЭС и увеличением сигнала от хориоидеи. Под субретинальным фиброзом (рис. 1В) понимали оформленный (слоистый) субретинальный гиперрефлективный материал относительно однородной рефлективности. Разрыв ПЭС (рис. 1Г) характеризовался появлением участков гипертрансмиссии в сосудистой оболочке и склере вследствие ретракции листка ПЭС. Под ИРЖ понимали гипорефлективные округлые участки в НСС, СРЖ представляла собой гипорефлективное пространство между НСС и ПЭС.

Для статистической обработки данных использовали программный пакет MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Нормальность распределения была проверена с помощью теста Колмогорова — Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных показатели представлены как медианное значение и 95 % доверительный интервал. Критерий Манна — Уитни использовали для сравнения анатомо-функциональных показателей между исследуемыми группами. Критерий Вилкоксона использовали для оценки статистической достоверности изменения анатомо-функциональных показателей в группах. Значение $p < 0,05$ считали порогом статистической значимости исследуемых различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первую группу пациентов (табл. 1) были включены 13 человек (7 мужчин, 6 женщин), получавших антиангиогенную терапию с нарушением режима PRN, средний возраст которых составил $79,3 \pm 8,2$ года, с периодом наблюдения $38,9 \pm 27,5$ месяца. За это время было выполнено $7,6 \pm 4,3$ инъекции. Медианное значение исходной МКОЗ (табл. 2) составило 0,08 (95 % ДИ 0,05–0,08) и к концу периода наблюдения изменилось статистически незначимо ($p = 0,16$) до 0,03 (95 % ДИ 0,01–0,08). Исходное медианное значение ЦТС (табл. 2) до и после терапии составило 418,0 мкм (95 % ДИ 385,9–500,5) и 318,0 мкм (95 % ДИ 272,3–493,5) соответственно, что оказалось статистически значимым ($p = 0,03$).

Вторая группа (табл. 1) пациентов без лечения включила 15 человек (6 мужчин, 9 женщин) со средним возрастом $79,6 \pm 7,8$ года и периодом наблюдения $31,7 \pm 28,6$ месяца. Показатель МКОЗ (табл. 2) изменился статистически незначимо ($p = 1,0$) и составил 0,02 (95 % ДИ 0,02–0,05) как в начале, так и в конце периода наблюдения. Изменения ЦТС (табл. 2) также оказались статистически незначимыми ($p = 0,2$) и составили 306,0 мкм (95 % ДИ 240,5–448,5) в начале наблюдения, 342,0 мкм (95 % ДИ 320,5–450,5) по окончании наблюдения.

В третью группу с остановкой антиангиогенной терапии были включены 18 пациентов (10 мужчин, 8 женщин) (табл. 1), первоначально получавших лечение с нарушением режима PRN. Средний возраст составил $80,9 \pm 7,1$ года. За период лечения ($26,9 \pm 26,4$ месяца) было выполнено $4,8 \pm 2,2$ инъекции, после остановки

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели в группах пациентов

Table 1. Baseline demographical and clinical characteristics of study groups

	Пациенты, получающие терапию / Treated patients (n = 13)	Пациенты без терапии / Patients without therapy (n = 15)	Пациенты с остановкой терапии / Patients with treatment termination (n = 18)
Число наблюдений / Eyes, n	13	15	18
Возраст, лет / Age, year	$79,3 \pm 8,2$	$79,6 \pm 7,8$	$80,9 \pm 7,1$
Мужчин/женщин / Males/females	7/6	6/9	10/8
Количество инъекций за период низкой МКОЗ / Number of injections over low-BCVA period, n	$7,6 \pm 4,3$	0	$4,8 \pm 2,2$
Период наблюдения при низкой МКОЗ, мес. / Duration of low-BCVA period, months	$38,9 \pm 27,5$	$31,7 \pm 28,6$	$24,6 \pm 18,6$

Таблица 2. Изменения анатомо-функциональных показателей в группах пациентов за весь период наблюдения

Table 2. Changes of anatomical and functional characteristics in study groups

	Пациенты, получающие терапию / Treated patients (n = 13)	Пациенты без терапии / Patients without therapy (n = 15)	Пациенты с остановкой терапии / Patients with treatment termination (n = 18)
Исходная ЦТС, мкм, медиана (95 % ДИ) / Baseline CRT, μ m median (95 % CI)	418,0 (385,9–500,5)	306,0 (240,5–448,5)	330,5 (270,4–406,1)
Финальная ЦТС, мкм медиана (95 % ДИ) / Final CRT, μ m median (95 % CI)	318,0 (272,3–493,5)	342,0 (320,5–450,5)	297,5 (264,6–394,2)
p	0,03	0,2	0,26
Исходная МКОЗ медиана (95 % ДИ) / Baseline BCVA median (95 % CI)	0,08 (0,05–0,08)	0,02 (0,02–0,05)	0,04 (0,03–0,08)
Финальная МКОЗ медиана (95 % ДИ) / Final BCVA median (95 % CI)	0,03 (0,01–0,08)	0,02 (0,02–0,05)	0,05 (0,01–0,06)
p	0,16	1,0	0,17

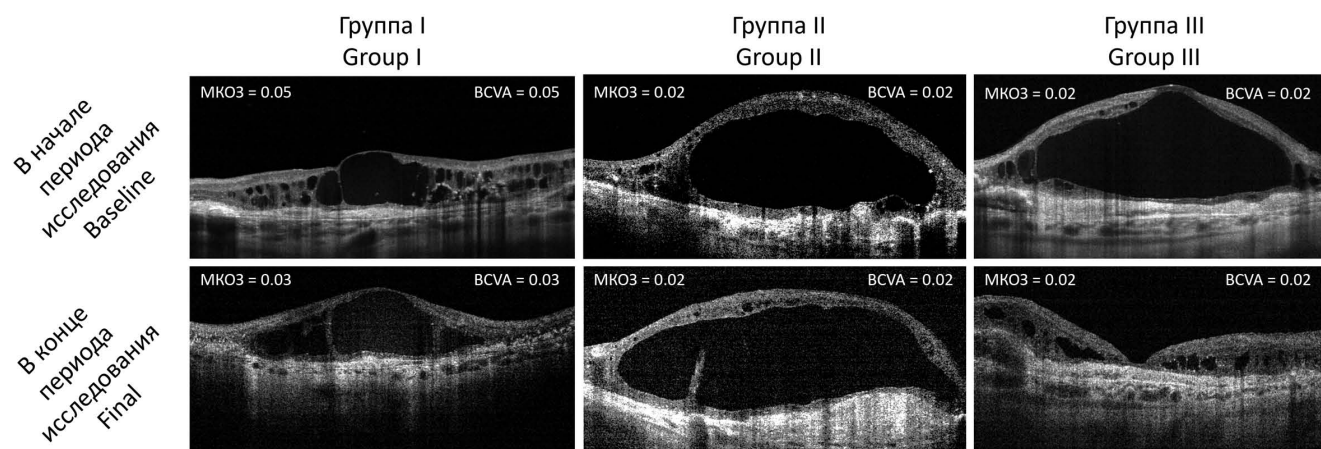


Рис. 2. Репрезентативные примеры динамики морфологических изменений макулярной области в ходе исследования у пациентов исследуемых групп по данным оптической когерентной томографии

Fig. 2. Structural optical coherence tomography scans displaying anatomical changes in study groups over follow-up period

терапии пациенты наблюдались в среднем $24,6 \pm 18,6$ месяца. Исходное медианное значение МКОЗ (табл. 2) составило 0,04 (95 % ДИ 0,03–0,08) и изменилось до 0,05 (95 % ДИ 0,01–0,06) в конце наблюдения, что оказалось статистически незначимым ($p = 0,17$). Статистически значимых различий в изменении ЦТС (табл. 2) также выявлено не было ($p = 0,2$).

В начале периода наблюдения по данным ОКТ во всех трех группах с высокой частотой определялись потенциально неблагоприятные морфологические изменения в макуле (рис. 2) в виде атрофии ПЭС, субретинального фиброза, разрыва ПЭС, гигантских кист НСС, наличия СРЖ и ИРЖ (табл. 3).

В случаях как неадекватного проведения антиангиогенной терапии, так и ее полного прекращения данные структурные изменения сохранились к концу периода наблюдения без статистически значимых изменений частоты встречаемости, за исключением СРЖ, которая появилась в 53,8 % случаев у пациентов первой группы к концу периода наблюдения, что оказалось статистически значимым ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было показано, что пациенты с МКОЗ-0,1 и ниже и выраженными анатомическими изменениями в фовеа не получают функциональной прибавки при проведении антиангиогенной терапии в условиях реальной клинической практики при несоблюдении режима инъекций. Пациенты этой группы в нашем исследовании получили около 8 инъекций за 3-летний период, что, очевидно, является недостаточным в условиях сохраняющейся активности заболевания. Мы сравнили пациентов, получавших антиангиогенную терапию в условиях несоблюдения режима лечения, и пациентов с аналогичным анатомо-функциональным статусом, не получавших лечение по не зависящим от врача причинам. Это сравнение можно интерпретировать как сравнение полной остановки лечения и антиангиогенной терапией в неадекватном режиме. Таким образом, для пациентов с низкой остротой зрения и выраженными анатомическими изменениями в макуле антиангиогенная терапия, в случае

Таблица 3. Исходная и финальная частота встречаемости анатомических изменений сетчатки в группах пациентов за весь период наблюдения

Table 3. Baseline and final prevalence of retinal changes in study groups over follow-up period

	Пациенты, получающие терапию / Treated patients (n = 13)		Пациенты без терапии / Patients without therapy (n = 15)		Пациенты с остановкой терапии / Patients with treatment termination (n = 18)	
	начало / beginning	конец / end	начало / beginning	конец / end	начало / beginning	конец / end
интравитреальная жидкость / Intraretinal fluid	53,9 %	69,2 %	40,0 %	60,0 %	44,4 %	50,0 %
Субретинальная жидкость / Subretinal fluid	7,7 %	53,8 %*	0 %	0 %	0 %	22,2 %
Гигантские кисты НСС / Giant intraretinal cysts	23,0 %	15,4 %	20,0 %	20,0 %	5,5 %	11,1 %
Субретинальный фиброз / Subretinal fibrosis	61,5 %	53,8 %	100 %	100 %	61,1 %	50,0 %
Разрыв ПЭС / RPE tear	15,4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Атрофия ПЭС / RPE atrophy	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Примечание: * $p < 0,05$.

Note: * $p < 0,05$.

невозможности проведения ее в адекватном режиме, по-видимому, может быть остановлена без существенных рисков для дальнейших функциональных потерь.

Исследования, направленные на изучение возможности остановки антиангиогенной терапии у пациентов с активной нВМД, имеют существенный этический аспект, поскольку это лечение не может быть произвольно остановлено по решению лечащего врача, если отсутствуют четкие критерии к прекращению терапии. Поэтому такие исследования представляют существенный интерес. В нашу работу мы включили пациентов, прервавших лечение по не зависящим от врача причинам, таким как тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на возможность своевременного обращения в клинику, пандемия вследствие новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2].

При анализе структурных показателей сетчатки (табл. 3) по данным ОКТ было выявлено, что низкая острота зрения и отсутствие ее прибавки связаны с выраженными морфологическими изменениями в макулярной области. Наиболее частыми из тяжелых изменений были СРФ и атрофия ПЭС. Пациенты, уже имея эти изменения, а также ряд других более редких признаков, включая гигантские кисты и разрывы ПЭС, в целом сохраняют свой низкий анатомо-функциональный статус как на фоне лечения, так и без него.

Потеря ПЭС является одним из наиболее распространенных естественных исходов нВМД, который входит в комплекс полной или частичной атрофии наружной сетчатки и СРФ. При полной атрофии ПЭС и наружных слоев сетчатки отмечают отсутствие ПЭС вместе с атрофией наружных слоев сетчатки на площади не менее 250 мкм. При неполной атрофии наблюдается фрагментарная потеря ПЭС, а протяженность поражения составляет менее 250 мкм [4]. В нашем исследовании потеря ПЭС была связана с полной наружной ретинальной атрофией.

Другой важной причиной низкого функционального прогноза является наличие субретинального фиброза. Формирование хориоидальной неоваскуляризации, которая сопровождается активной экссудацией, приводит к воспалительным и дегенеративным изменениям в пространстве под НСС в макулярной области. Данный патологический процесс при нВМД, особенно при позднем начале лечения, характеризуется кровоизлияниями, пролиферацией иммунных клеток, фибробластов, вследствие этого формируется фиброваскулярная ткань, что приводит к разрушению фоторецепторов, потере ПЭС и необратимому снижению остроты зрения [5].

Известно, что существует корреляционная связь между низкой ОЗ и наличием субретинального гиперрефлективного материала с потерей ПЭС по данным ОКТ, что соответствует субретинальному фиброзу [6]. Данные структурные изменения являются морфологическими критериями низкого функционального прогноза у пациентов с нВМД [7, 8] и были отмечены в нашем исследовании в значительном числе случаев.

Одним из осложнений нВМД является разрыв ПЭС. Некоторыми авторами предложена гипотеза, согласно которой на фоне антиангиогенной терапии происходит сокращение неоваскулярной мембраны, которая плотно сцеплена с пигментным эпителием, и под действием тракций формируется разрыв ПЭС на границе его отслойки [9–11]. В нашем исследовании данная патология, сопровождавшаяся резким снижением ОЗ, была обнаружена у 15,4 % пациентов, получавших лечение.

Гигантские кисты НСС также являются морфологическими проявлениями далекозашедшей нВМД. Из исследований, касающихся диабетического макулярного отека, известно, что большой горизонтальный диаметр кист (>450 мкм) является важным негативным прогностическим фактором. Причина, по которой гигантские кисты негативно сказываются на функциональном прогнозе, заключается в физическом разрыве нейронных связей объемом кисты и необратимым нарушением передачи сигнала между фоторецепторами и ганглиозными клетками сетчатки [12].

Несмотря на отсутствие различий между пациентами, получавшими и не получавшими лечение, нельзя однозначно говорить о том, что в каждом индивидуальном случае остановка терапии будет безопасной. С целью прояснить этот вопрос мы дополнительно включили в исследование пациентов с остановкой терапии на фоне низкой остроты зрения, что приближено к реальной судьбе пациентов, которым может быть остановлено лечение. Эти пациенты также получали лечение в неадекватном режиме, что, очевидно, стало причиной неудовлетворительного анатомо-функционального исхода. Анализируя динамику функциональных и анатомических изменений в период после остановки терапии и до конца наблюдения, можно сделать вывод об их стационарном характере. То есть результаты данной группы показали, что для пациентов с низкими функциями и тяжелыми анатомическими изменениями в макуле продолжение лечения также выглядит не вполне перспективным.

Антиангиогенная терапия является современным методом лечения нВМД и способствует стабилизации данной патологии с длительным сохранением зрительных функций. Несмотря на проведенное лечение, функциональный и анатомический исход заболевания у некоторых пациентов остается неблагоприятным. Кроме того, данная терапия требует приверженности пациента к соблюдению режима выполнения интравитреальных инъекций, что не всегда возможно в условиях реальной клинической практики ввиду возраста и отягощенного соматического статуса некоторых пациентов. Помимо этого, интравитреальные инъекции связаны с риском внутриглазных осложнений, а высокая частота инъекций увеличивает риск их возникновения. Таким образом, в настоящее время актуальным и не решенным остается вопрос о целесообразности применения антиангиогенной терапии у лиц с низкими зрительными функциями и тяжелыми необратимыми морфологическими

изменениями макулярной области, а также вопрос разработки критериев для остановки лечения. Полученные в нашем исследовании данные могут помочь в оптимизации режима назначений антиангиогенной терапии.

Это исследование имеет несколько ограничений, в частности касается относительно небольшого числа наблюдений и отсутствия группы пациентов с низкой остротой зрения, получавших адекватную антиангиогенную терапию. Последнее ограничение играет большую роль, и полученные данные не могут быть экстраполированы на пациентов с низкой остротой зрения на фоне адекватной антиангиогенной терапии. Сильной стороной этого исследования является длительный период наблюдения в условиях низкой остроты зрения во всех исследуемых группах (от 2 до 3 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что низкий функциональный статус пациентов с нВМД в исходе антиангиогенной терапии связан с необратимыми морфологическими изменениями макулярной области, которые могут быть обнаружены до начала лечения или развиться в ходе него при неадекватном режиме лечения. При существенном нарушении режима анти-VEGF-терапии долгосрочные функциональные исходы заболевания не превышают исходов естественного течения заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Жалимова В.Р. — сбор и обработка материалов, написание текста;
Мальцев Д.С. — статистическая обработка материалов, написание текста;
Куликов А.Н. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(2):4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age related macular degeneration. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2011;4(2):4–9 (In Russ.)].
2. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Влияние перерыва антиангиогенной терапии на анатомо-функциональный статус пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмологические ведомости*. 2021;14(1):35–42. [Kharakozov A.S., Kulikov A.N., Maltsev D.S. Effects of treatment interruption on anatomical and functional status of eyes with neovascular age-related macular degeneration receiving anti-VEGF therapy. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2021;14(1):35–42 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV59966
3. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Предикторы функционального результата антиангиогенной терапии влажной формы возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(4):7–13. [Kharakozov A.S., Kulikov A.N., Maltsev D.S. Predictors of functional outcome of antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti* 2020;13(4):7–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV46198
4. Spaide R.F., Jaffe G.J., Sarraf D. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616–636. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004
5. Tenbrock L., Wolf J., Boneva S., Schlecht A., Agostini H., Wieghofer P., Schlunck G., Lange C. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res*. 2022;387(3):361–375. DOI: 10.1007/s00441-021-03514-8
6. Cheung C.M.G., Grewal D.S., Teo K.Y.C., Gan A., Mohla A., Chakravarthy U., Wong T.Y., Jaffe G.J. The evolution of fibrosis and atrophy and their relationship with visual outcomes in Asian persons with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2019;3(12):1045–1055. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.002
7. Sharma S., Toth C.A., Daniel E., Grunwald J.E., Maguire M.G., Ying G.S., Huang J., Martin D.E., Jaffe G.J. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in the second year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(4):865–875. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.002
8. Okeagu C.U., Agrón E., Vitale S., Domalpally A., Chew E.Y., Keenan T.D.L. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Principal Cause of Poor Visual Acuity after Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 23. *Ophthalmology Retina*. 2021;5(1):23–31. DOI: 10.1016/j.oret.2020.09.025
9. Будзинская М.В. Риск развития разрывов ретиального пигментного эпителия на фоне анти-VEGF-терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2019;2:88–90. [Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Afanasieva M.A. The risk of developing retinal pigment epithelium tear after anti-vegf therapy in patients with the exudative form of age-related macular degeneration. Point of view. East-West = *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2019;2:88–90 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2019-2-88-90
10. Nagiel A., Freund K.B., Spaide R.F., Munch I.C., Larsen M., Sarraf D. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):981–988. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.06.02
11. Peng C.H., Cheng C.K., Chiou S.H. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal bevacizumab injection for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2009;23(11):2126–2129. DOI: 10.1038/eye.2008.401
12. Yalçın G., Özdek Ş., Baran Aksakal F.N. Defining Cystoid Macular Degeneration in Diabetic Macular Edema: An OCT-Based Single-center Study. *Turk J Ophthalmol*. 2019;49(6):315–322. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2019.22687

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова
ул. Боткинская, 21, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Жалимова Валерия Рафаэлевна
врач-офтальмолог клиники офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8024-0300>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Мальцев Дмитрий Сергеевич
доктор медицинских наук, заведующий отделением лазерной хирургии клиники офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

ABOUT THE AUTHORS

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Kulikov Alexey N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Zhalimova Valeria R.
ophthalmologist of the Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8024-0300>

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Maltsev Dmitrii S.
MD, head of Medical retina division of Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

**BAUSCH + LOMB**

**Офтальмологическая хирургическая
система Stellaris**


ТОРСОН

**Офтальмологический трехмерный
оптический когерентный томограф
DRI OCT Triton**

**A.R.C.
LASER**

**Лазерный
фотодеstructor «Q-Las»**


ТОРСОН

**Операционный микроскоп
OMS-800**

Интраокулярная линза
ENVISTA® / ENVISTA® TORIC

Линза Akreos AO

Линза Akreos AO MI60