

Изучение роли персонализированных факторов риска неудовлетворительного ответа на ангиостатическую терапию на основе регрессионных моделей заболевания



В.Г. Лихванцева^{1,2} С.Г. Капкива^{1,2,3}

Е.Б. Третьяк¹, В.И. Наумова^{1,3}, Х.М. Плиева^{1,3}, Т.Е. Борисенко⁴

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

² 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

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(1):136–142

Цель исследования: изучить роль персонализированных факторов риска неудовлетворительного ответа на ангиостатическую терапию на основе регрессионных моделей заболевания. **Пациенты и методы.** Исследование имело ретроспективный когортный дизайн, включало 84 пациента (92 глаза) с диагнозом «макулярная неоваскуляризация» (МНВ, активная форма). У 18 (19,5 %) человек процесс был двусторонним. Изучали персонализированные морфометрические показатели сетчатки и внутриглазного давления (ВГД) на глазах пациентов с МНВ, получавших интравитреальные инъекции (ИВИ) Эйлеа в фиксированном режиме, в корреляции с ответом на лечение. Ответ ранжировали на пять типов. Результаты оценивали клинически и морфометрически оптической когерентной томографией (ОКТ). Строили логистические регрессионные модели заболевания и на них изучали роль различных факторов в лечении заболевания и силу их связи с неблагоприятным исходом. **Результаты.** Представлены два логистических регрессионных уравнения с формулами расчета прогноза эффективности лечения ангиостатиками. Проанализирована сила связи факторов риска неблагоприятного ответа, таких как высота отслойки пигментного эпителия, наличие интравитреального отека, персонализированные показатели внутриглазного давления больного глаза, принадлежность заболевания пациента к наследственной форме ВМД, наличие вредных привычек (курение). Показано, что увеличение высоты отслойки пигментного эпителия (маркер PED_H = 170 микрон) на 1 микрон при прочих неизменных предикторах увеличивает отношение шанса отрицательного исхода к положительному на 1 %. При таком значении маркер чувствительности плохого ответа на лечение ангиостатиками составил 0,493, а специфичности — 0,737. При возникновении интравитреального отека отношение шанса отрицательного исхода к положительному увеличивалось на 68 %. В условиях повышения внутриглазного давления риск плохого ответа возрастал в 4 раза. Прогноз для курящего на 30 % хуже по сравнению с некурящим пациентом. Наследственная форма ВМД повышает риск развития плохого ответа на лечение на 25 %. **Заключение.** Представлена логистическая регрессионная модель заболевания, предсказывающая правильно 94 % нереспонденции, что делает прогноз достоверным, надежным и точным. Проанализированы модифицируемые (курение, PED_H > 170 микрон, наличие IRF, повышение ВГД) и немодифицируемые (наследственная норма заболевания) факторы риска, имеющие важное значение в практической офтальмологии и повышающие вероятность развития неблагоприятного исхода ангиостатического лечения.



Ключевые слова: макулярная неоваскуляризация, отслойка ретинального пигментного эпителия, антиангиогенная терапия, фактор риска, внутриглазное давление, курение

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Капкина С.Г., Третьяк Е.Б., Наумова В.И., Борисенко Т.Е. Изучение роли персонализированных факторов риска неудовлетворительного ответа на ангиостатическую терапию на основе регрессионных моделей заболевания. *Офтальмология*. 2025;22(1):136-142. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-136-142>

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

Конфликт интересов отсутствует.

To Study the Role of Personalized Risk Factors for Poor Response to Angiostatic Therapy Based on Regression Models of the Disease

V.G. Likhvantseva^{1,2}, S.G. Kapkova^{1,2}, E.B. Tretyak¹, V.I. Naumova^{1,3}, H.M. Plieva^{1,3}, T.E. Borisenko⁴

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

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

³ Medico-biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center —
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
15 Gamalei Str., Moscow, 123098, Russian Federation

⁴ Research Institute of eye diseases named after M.M. Krasnov
Rossolimo str., 11A, B, Moscow 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(1):136–142

Purpose: to study the role of personalized risk factors for poor response to angiostatic therapy based on a regression model of the disease. **Patients and methods.** The study had a retrospective cohort design, including 84 patients (92 eyes) with a newly diagnosed MNV and evidence of disease activity. In 18 (19.5 %) people, the process was bilateral. Personalized retinal morphometrics and intraocular pressure (IOP) in eyes with MNV treated with fixed intravitreal injections (IVI) of Eylea in correlation with treatment response were studied. Treatment response was ranked into five types. Treatment results were assessed clinically and morphometrically by optical coherence tomography (OCT). Based on the results of correlations, logistic regression models of the disease were built. They studied the role of various factors in the treatment of the disease and the strength of their association with an adverse outcome.

Results. 2 models of the disease have been developed and presented in the form of logistic regression equations with formulas for calculating the prognosis of the effectiveness of treatment with angiostatics. The strength of the risk factors association for an adverse response was analyzed, such as the height of pigment epithelial detachment, the presence of intraretinal edema, personalized intraocular pressure indicators of the affected eye, the patient's disease belonging to the hereditary form of AMD, the presence of bad habits (smoking). It is shown that an increase in the height of pigment epithelial detachment (marker PED_H = 170 microns) by 1 micron, with other unchanged predictors, increases the ratio of the chance of a negative outcome to a positive one by 1%. At this marker value, the sensitivity of the poor response to angiostatic treatment was 0.493 and the specificity was 0.737. When intraretinal edema occurs, the ratio of the chance of a negative outcome to a positive outcome increases by 68 %. In conditions of increased intraocular pressure, the risk of a poor response increases by 4 times. The prognosis for a smoker is 30% worse compared to a non-smoking patient. Hereditary AMD increases the risk of developing a poor response to treatment by 25 %. Conclusion. A logistic regression model of the disease is presented, which correctly predicts 94 % of non-response, which makes the prognosis reliable, reliable and accurate. Modifiable (smoking, PED_H > 170 microns, presence of IRF, increased IOP) and non-modifiable (hereditary norm of the disease) risk factors that are important in practical ophthalmology and increase the likelihood of developing an unfavorable outcome of angiostatic treatment were analyzed.

Keywords: macular neovascularization, retinal pigment epithelial abruption, antiangiogenic therapy, risk factor, intraocular pressure, smoking

For citation: Likhvantseva V.G., Kapkova S.G., Tretyak E.B., Naumova V.I., Borisenko T.E. To Study the Role of Personalized Risk Factors for Poor Response to Angiostatic Therapy Based on Regression Models of the Disease. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(1):136–142. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-136-142>

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

There is no conflict of interests.

V.G. Likhvantseva, S.G. Kapkova, E.B. Tretyak, V.I. Naumova, H.M. Plieva, T.E. Borisenko

Contact information: Likhvantseva Vera G. likhvantseva-4@yandex.ru

To Study the Role of Personalized Risk Factors for Poor Response to Angiostatic Therapy Based...

Макулярная неоваскуляризация (МНВ) как поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации (ВМД) является основной причиной слепоты пожилых людей в Европе, Великобритании, США, Израиле и России [1–6]. В отсутствие лечения МНВ приводит к потере центрального зрения в течение 2–5 лет [5]. Согласно федеральным российским и международным рекомендациям «золотым» стандартом лечения признана ангиостатическая терапия [7]. Анти-VEGF-терапия МНВ становится все более популярной. Арсенал ангиостатиков, появляющихся на российском фармацевтическом рынке, постоянно расширяется [8–10]. Выбрать оптимальный препарат для конкретного больного становится все сложнее. Постоянно растет количество исследований по оценке эффективности различных ангиостатиков. Однако имеется когорта пациентов, не отвечающих на ИВИ анти-VEGF-препаратов — так называемые нереспонденты. Системный (*post hoc*) метаанализ исследований, проведенных в различных регионах мира и этнических группах, показал высокую распространенность первичной резистентности (18,0–22,2 %), тахифилаксии (8,9–12,7 %) и толерантности (2,0–10,0 %) к анти-VEGF-терапии [3, 11–20]. Применение анти-VEGF-терапии у таких нереспондентов приводит к неоправданной потере времени и финансовым затратам, уменьшает шансы людей на сохранение зрительных функций.

Между тем исход заболевания зависит не только от ранней диагностики заболевания, своевременности лечения или выбора адекватной терапевтической стратегии, но и от сложившегося комплекса персонализированных факторов. В связи с этим чрезвычайно актуальным становится задача прогнозирования ответа на лечение и серьезного отбора пациентов на ангиостатическую терапию. Другим направлением работы врача-клинициста становится оценка роли главных персонализированных факторов риска, определяющих ответ на лечение, и оценка возможностей их устранения или снижения (модификация).

Цель работы: анализ роли персонализированных факторов риска неудовлетворительного ответа на ангиостатическую терапию на основе регрессионных моделей заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование вошли 84 больных (29 мужчин, 55 женщин, 92 глаза) с МНВ в возрасте от 55 до 97 лет. Пациенты имели активную форму МНВ.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд-2; № 10.020.21.800) и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения: пациенты старше 55 лет; все экссудативные формы ВМД (1, 2, 3-й тип МНВ); вери-

фикация МНВ методами ОКТ/ОКТ-А, ФАГ; отсутствие предшествующего лечения (лазеротерапия, фотодинамическая терапия, интравитреальная и антиоксидантная терапия, биологические активные добавки, витамины, ретробульбарные инъекции пептидов); острота зрения не выше 20/30 и не ниже 20/320 (ETDRS).

Критерии невключения: наличие МНВ иного генеза, отличного от ВМД (осложненная миопия высокой степени); наличие сопутствующей макулопатии, приводящей к потере зрения (ЦСХ, диабетический отек макулы); лазерное или хирургическое вмешательство на глазу с МНВ по поводу витреоретинальной патологии или катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; серозная отслойка РПЭ без других признаков МНВ; хирургическое лечение катаракты за 6 месяцев до настоящего исследования; наличие в анамнезе коронарного шунтирования, операций на опорно-двигательном аппарате, требующих приема антикоагулянтов; трансплантации органа, перорального приема химиотерапевтических агентов или иммунодепрессантов, а также применения моноклональных антител или иммуноглобулинов; наличие противопоказаний к введению ангиостатиков; наличие любой патологии сетчатки или зрительного нерва со снижением зрения; любое снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на функциональный результат.

Диагностику проводили по МКБ-10 (H35.3). Выполняли полное офтальмологическое обследование: определяли максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, измеряли внутриглазное давление (ВГД) бесконтактным методом, выполняли биомикроскопию переднего и заднего сегмента глаза, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию сетчатки ОКТ (DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source; скорость сканирования 100 000 А-сканов в сек, 1050 нм). По данным ОКТ верифицировали тип МНВ в соответствии с последней международной классификацией [21]. Выделяли тип 1 МНВ (сосуды под пигментным эпителием сетчатки), тип 2 (сосуды расположены субретинально) и тип 3 (сосуды расположены интратретинально). Активность заболевания верифицировали по данным ОКТ (центральная толщина сетчатки (CRT), суб- и интратретинальная жидкость (SRF, IRF) и отслойка пигментного эпителия (PED)), по свежим кровоизлияниям при офтальмоскопии и протечке красителя на ФАГ. Фоторегистрацию глазного дна, ангиографию с красителями и аутофлуоресценцию, морфометрические параметры CRT, SRF, IRF и PED выполняли на каждом визите пациента. Были проанализированы 281 показатель у каждого пациента на «входе» и «выходе» из исследования.

Глаза со свежими офтальмоскопическими кровоизлияниями, ОКТ-признаками жидкости в виде SRF, IRF или sub-RPE и ФАГ-признаками протечки красителя классифицировали как имеющие активную МНВ [8, 19].

Всех пациентов лечили ангиостатическим препаратом Эйлеа в фиксированном режиме.

Полную регрессию МНВ после 3-х загрузочных ИВИ классифицировали как «хорошая респонденция» (респондент). Рецидивы, флуктуации экссудации, прогрессирующее ухудшение после 3 ИВИ классифицировали как «плохая респонденция» (нереспондент). Истинных респондентов оказалось 19 человек. Все остальные имели разные виды нереспонденции, которые классифицировали на 5 типов [22].

Все 84 пациента (92 глаза, 100 %) завершили исследование и были включены в оценку результатов. Продолжительность исследования составила 12 месяцев.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале и имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. При сравнении групп по количественным показателям использовался критерий Стьюдента (*t*-критерий), коэффициенты корреляции рассчитывали по методу Пирсона.

С помощью корреляционного анализа были найдены и идентифицированы прогностически важные количественные показатели, на их основе были составлены 2 уравнения логистической регрессии, позволяющие оценить влияние независимых предикторов на вероятность развития плохого ответа на лечение больных МНВ. Для определения маркерных значений независимых предикторов применялся ROC-анализ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Полученное нами в результате проведенных исследований уравнение логистической регрессии имело вид:

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-z_i}},$$

где p_i — вероятность того, что произойдет интересующее событие (в данном случае событием был отклик на лечение); если $p_i < 0,5$, то отклик на лечение отрицательный, если $p_i \geq 0,5$, то отклик на лечение положительный;

e — основание натурального логарифма,

z_i — линейная комбинация предикторов;

$$z_i = b_0 + b_1x_i^{(1)} + b_2x_i^{(2)} + \dots + b_kx_i^{(k)}$$

где $x_i^{(j)}$ — значения j -го предиктора для i -го наблюдения ($j = 1, \dots, k; i = 1, \dots, n$).

Значения коэффициентов B приведены в соответствующей графе таблицы 1.

В данном уравнении статистически значимым предиктором является только высота отслойки пигментного эпителия PED_H ($P = 0,024$, 95 % ДИ для $\exp(B) = [0,986; 0,999]$). Значимость двух других параметров (IOP и IRF)

Таблица 1. Переменные и их коэффициенты в линейной комбинации

Table 1. Variables and their coefficients in a linear combination

Независимые предикторы Independent Predictors	Коэффициент B Coefficient B	Значение P P value	$\exp(B)$	95 % ДИ для $\exp(B)$ 95 % CI for $\exp(B)$
IOP	-0,198	0,053	0,820	[0,671; 1,003]
PED_H	-0,007	0,024	0,993	[0,986; 0,999]
IRF	-1,134	0,065	0,322	[0,097; 1,073]
Константа Constant	3,434	0,027	30,999	

оказалась близкой к достоверной значимости, поэтому они тоже были включены в дальнейший анализ.

Все три показателя (IOP, PED_H, IRF) имеют отрицательные коэффициенты, это означает, что при их снижении увеличивается шанс положительного исхода (снижение активности заболевания, положительный отклик на лечение), и наоборот, при увеличении значений показателей уменьшается шанс положительного отклика.

В приведенном логистическом уравнении важное значение имеет также четвертая графа — $\exp(B)$, которая свидетельствует о прогнозировании вероятности события при изменении текущего, независимого показателя на 1 и при условии, что все другие независимые показатели остаются неизменными.

Таким образом, наше регрессионное уравнение приняло следующий вид:

$$Z_i = 3,43 - 0,198IOP - 0,007PED_H - 1,134IRF,$$

где IOP — внутриглазное давление, выраженное в мм рт. ст. и измеренное бесконтактным тонометром;

PED_H — истинная высота отслойки ретиального пигментного эпителия в микронах;

IRF — интратретинальный отек, в уравнении является бинарным показателем, 0 ставится при отсутствии признака, 1 — в его присутствии.

Что можно понять из полученного регрессионного уравнения?

В этой модели МНВ достоверно следующее: при увеличении высоты отслойки пигментного эпителия (PED_H) на 1 единицу измерения (1 микрон) при прочих неизменных предикторах отношение шанса отрицательного исхода к положительному увеличивается на 1 %, соответственно, при увеличении на 10 мкм — на 10 %.

При возникновении интратретинального отека отношение шанса отрицательного исхода к положительному увеличивается на 68 %. Из этого следует, что нельзя допускать повышение высоты отслойки РПЭ (PED_H) и/или развитие интратретинального отека (IRF), а надо прилагать усилия к раннему выявлению этих качественных и количественных морфометрических изменений и своевременно вводить препарат. Это одна из главных мотиваций пациента для регулярного посещения им окулиста и выполнения ОКТ, а также мотивация для хирурга, выполняющего ИВИ препарата.

Таблица 2. Частота обнаружения неблагоприятного маркера ВГД (маркер IOP выше 12,5 мм) и отслойки пигментного эпителия (маркер PED_H > 170 мкм) в группах респондентов и нереспондентов

Table 2. Incidence of detection of unfavorable IOP marker (IOP marker above 12.5 mm) and pigment epithelial detachment (marker PED_H > 170 μm) in respondent and non-respondent groups

Маркер Marker	Группа нереспондентов Non-respondent group n = 73	Группа респондентов Respondent group n = 19	Р критерия хи-квадрат Пирсона, отношение шансов OR, 95 % доверительный интервал Pearson's Chi-square P test, odds ratio OR, 95% Confidence Interval
IOP > 12,5 мм	44 (60 %)	5 (26%)	0,008 OR = 4,2, ДИ (CI) = [1,4; 13,1]
IOP ≤ 12,5 мм	29	14	
PED_H > 170 мкм	36 (49 %)	5 (26 %)	0,072 OR = 2,7, ДИ (CI) = [0,9; 8,3]
PED_H ≤ 170 мкм	37	14	

Мы оценили влияние ВГД — третьего модифицируемого фактора, включенного в уравнение — на исход лечения антиангиогенными препаратами. Было установлено по данным 92-х проанализированных глаз, что среднegrupповое значение ВГД равно 14,3 мм рт. ст., а коридор вариабельности значений составляет: 9–26 мм рт. ст. При этом в группе респондентов коридор вариабельности значений менее широкий и не выходит за рамки 10,7–21 мм рт. ст. при среднем значении 12,5 мм рт. ст. Таким образом, если говорить о количественном показателе ВГД (маркере), к которому следует стремиться клиницисту, практикующему ИВИ ангиостатиков, то таким значением следует считать 12,5 мм рт. ст. При более высоком персонализированном значении ВГД риск плохого ответа возрастает в 4 раза.

Нами был проведен ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности ВГД в качестве маркера неблагоприятного ответа на лечение (код 0 для лечения) и оценена его связь с лечением (рис. 1).

Площадь области под кривой ВГД составила 0,645, что свидетельствует о значимом, умеренном влиянии

ВГД на исход. В качестве маркера было выбрано ВГД = 12,5 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадали. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов (больные с плохим ответом на лечение) с ВГД ≤ 12,5 мм рт. ст. было 40 % наблюдений, а в группе респондентов — 74 %. Таким образом, если исходное ВГД превышает 12,5 мм рт. ст., то шансы плохого ответа на лечение увеличиваются примерно в 4 раза (табл. 2). Границы ДИ не пересекаются, что свидетельствует о высокой достоверности полученных результатов: $p = 0,00784$ ($p < 0,01$).

Площадь области под кривой PED_H составила 0,638, что также свидетельствует о значимом, но умеренном влиянии маркера на исход лечения. В качестве маркера была выбрана высота отслойки пигментного эпителия PED_H = 170 микрон. При таком количественном значении маркера чувствительность плохого ответа составила 0,493, а специфичность — 0,737; при этом значимость критерия Хи-квадрат была наиболее приближена к статистически достоверной ($p = 0,072$). В группе нереспондентов с PED_H > 170 мкм было 49 % наблюдений, а в группе респондентов — 26 %.

Построенная логистическая модель по значимым переменным объясняла 23 % изменений дисперсии ($R^2 = 23$ %) и предсказывала правильно 94 % нереспонденции и 32 % респонденции. Недостаточно высокую прогнозируемость респонденции мы объясняем влиянием других переменных, которые не вошли в выше представленное регрессионное уравнение. Поэтому в аспекте продолжения изучения роли разных персонализированных факторов в отношении эффективности лечения мы разработали другой тип регрессионной модели МНВ с другими переменными показателями и проанализировали другие неблагоприятные факторы, такие как «курение» и «наследственная форма ВМД». В эту модель, наряду с тремя уже известными показателями, вошли два анамнестических фактора риска — фактор курения и фактор наследственного заболевания. Формула представлена ниже:

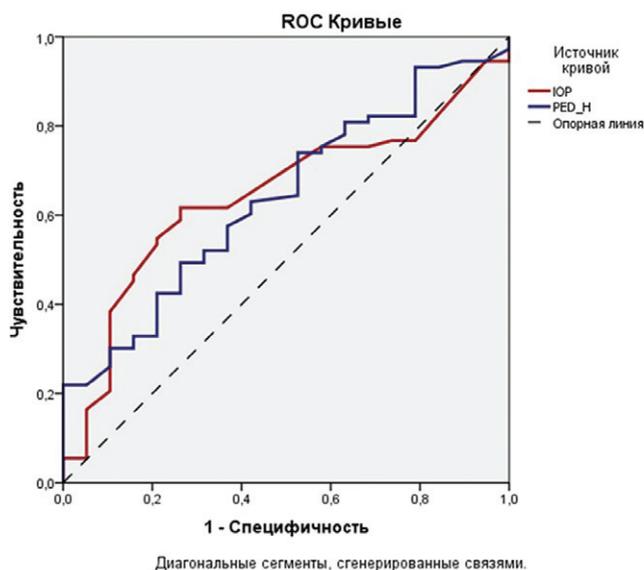


Рис. 1. ROC-кривая с оценкой специфичности и чувствительности ВГД и отслойки РПЭ в качестве фактора риска плохого ответа на лечение

Fig. 1. ROC-curve assessing the specificity and sensitivity of IOP and RPE detachment as a risk factor for poor response to treatment

$$\text{RESP}_0 = -0,18056 + 0,01384\text{IOP} + 0,00036 \text{ PED}_H - 0,10146\text{SRF} + 0,25954\text{HERED}_D + 0,30187\text{SMOKE},$$

где прогнозируемый показатель RESP_0 в уравнении является бинарным и также имеет смысл «вероятность ухудшения при лечении МНВ»;

IOP — внутриглазное давление, выраженное в мм рт. ст. и измеренное бесконтактным тонометром;

PED_H — высота отслойки ретиального пигментного эпителия в микронах;

SRF — интратретинальный отек, в уравнении является бинарным показателем, 0 ставится — при отсутствии признака, 1 — при его присутствии;

HERED_D — является бинарным показателем, ставится 0 в отсутствие наследственных заболеваний; ставится 1 при их наличии;

SMOKE — бинарный показатель, которому ставится 1 в случае, если пациент является курильщиком, и ставится 0, если он не курит.

Для прогнозирования ответа на лечение с помощью этого уравнения необходимо подставить в приведенную формулу числовые значения вышеуказанных пяти предикторов, измеренных у конкретного пациента: IOP; PED_H; SRF; HERED_D и SMOKE. Если при подстановке в это уравнение числовых значений пяти предикторов, характеризующих конкретного пациента, расчетное значение показателя RESP_0 окажется ближе к единице и будет выше 0,5, то это будет означать, что для данного конкретного пациента лечение завершится ухудшением заболевания.

Если при подстановке в это уравнение числовых значений пяти предикторов расчетное значение показателя RESP_0 окажется в диапазоне значений до 0,5 (ближе к нулю, чем к единице), то это будет означать, что у данного конкретного пациента будет хороший ответ на лечение.

В аспекте изучения силы влияния разных факторов риска, вошедших в регрессионное уравнение, можно говорить о следующем.

Числовые коэффициенты, являющиеся множителями при пяти влияющих факторах, прямо указывают на сколько сотых долей увеличивается или уменьшается вероятность ухудшения исхода лечения в том случае, когда каждый из пяти прогнозирующих факторов изменится на одну единицу своего измерения.

Так, например, представленная выше формула демонстрирует, что показатель курение (SMOKE) является более значимым фактором, влияющим на лечебный ответ, чем остальные показатели, входящие в уравнение (такие как IOP, PED_H, SRF и HERED_D) и прогнозирующие исход лечения. Присутствие этого фактора риска следует расценивать как ухудшение прогноза для курящего на 30 % по сравнению с некурящим пациентом. Сложно поверить, что достаточно человеку бросить курить (то есть изменить значение фактора SMOKE с единицы до нуля), чтобы вероятность ухудшения исхода лечения сразу понизилась на целых 30 %, поскольку числовой коэффициент в регрессионном уравнении при факторе SMOKE равен 0,30187. Тем не менее, судя по полученным

данным, теоретически улучшить прогноз путем отказа от курения возможно. Необходимо только направить вектор внимания пациента в этом направлении и мотивировать его на «действие».

Таким образом, мотивировав пациента на отказ от курения, мы можем снизить не только скорость прогрессирования заболевания в условиях состоявшейся манифестации на одном глазу, но и уменьшить риск развития заболевания на парном глазу. Заметим, блокировка интервенционными таргетными препаратами одного патогенного механизма не столь эффективна. Требуется целый арсенал терапевтических агентов, чтобы достичь одновременно ремиссии воспаления и/или устранения окислительного стресса (антиоксидантная терапия), и/или восстановления плотности макулярных пигментов (нутрицевтические препараты, БАДы), и/или прерывания патологического ангиогенеза в глазу путем ангиостатической терапии. На исход лечения, безусловно, влияет и наличие наследственного фактора. В базе наблюдений из 92 пациентов у 5 человек МНВ носила наследственный характер, при этом 4 из них попали в группу нереспондентов.

Таким образом, судя по полученной формуле, роль генетики становится вторым по значимости фактором, определяющим исход лечения. Числовой коэффициент перед показателем HERED_D (наследственное заболевание), представленный в уравнении, составляет 0,25954. Это означает, что вероятность неблагоприятного исхода лечения в случае, если ВМД у конкретного пациента носит наследственный характер, повышается на 26 %. К сожалению, наследственность — немодифицируемый фактор риска, и сбросить ее «со счетов» пока невозможно [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факты, которые мы проанализировали с помощью нашей регрессионной модели заболевания, были упомянуты и в других клинических исследованиях [11–20]. Достоинством нашего исследования являются уникальные модели заболевания с возможностями точного прогнозирования исхода лечения ангиостатиками и идентификации количественных показателей — маркеров, наглядно демонстрирующих, как и в какой степени (на сколько процентов) ухудшается эффективность лечения заболевания или повышается вероятность попадания в нереспонденты, если допустить отклонения от установленных «рамок». Мы использовали в качестве маркеров традиционно высоту отслойки пигментного эпителия сетчатки (170 мкм) и наличие интратретинального отека (бинарный показатель 0/1) и впервые применили исходный показатель внутриглазного давления (12,5 мм рт. ст.). Таким образом, благодаря нашим исследованиям раскрыта роль исходных персонализированных показателей внутриглазного давления и показан коридор значений, ассоциированных с хорошим ответом на ангиостатику. Ранее во взаимосвязи с ответом на лечение изучали флуктуацию ВГД после ИВИ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — идея, написание статьи;
 Капкова С.Г. — осмысление, написание статьи;
 Наумова В.И. — подготовка архивной базы данных, анализ данных;

Борисенко Т.Е. — статистический анализ, помощь в осмыслении статистических данных и их интерпретации;
 Третьяк Е.Б. — сборка и занесение данных в архивную базу и подготовка списка литературных источников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
- Eyetech Study Group. Preclinical and phase IA clinical evaluation of anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22(2):143–152. doi: 10.1097/00006982-200204000-00002.
- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, 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: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier J.S. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431. doi: 10.1056/nejmoa054481.
- Samanta A, Aziz AA. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)*. 2020;9:250–259. doi: 10.1097/APO.0000000000000291.
- Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831–839. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.004.
- Нероев ВВ, Коротких СА, Бобыкин ЕВ., Зайцева ОВ. Информационный лист для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». Российский офтальмологический журнал. 2021;14(S2):7–19.
- Нероев ВВ, Short SA, Bobykin EV, Zaitseva O.V. Information leaflet for patients receiving treatment with intravitreal drug administration. Recommendations of the Expert Council on Diseases of the Retina and Optic Nerve of the All-Russian Public Organization “Association of Ophthalmologists”. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(S2):7–19 (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-7-19.
- Файзрахманов РР. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;6:105–113.
- Fayzrahmanov RR. Prescribing regimens of anti-VEGF drugs in the therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Vestnik oftalmologii*. 2018;6:105–113 (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105.
- Файзрахманов РР. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):97–105.
- Fayzrahmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to real clinical practice. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(2):97–105 (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105.
- Файзрахманов РР, Воропаев ВЮ, Суханова АВ, Шагалова ЕО. Антиангиогенная терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):83–93.
- Fayzrahmanov RR, Voropaev VYu, Sukhanova AV, Shatalova EO. Antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(1):83–93 (In Russ). doi: 10.17116/oftalma202113701183.
- Brown DM, Tuomi L, Shapiro H; Pier Study Group. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013 Jan;33(1):23–34. doi: 10.1097/LAE.0b013e318263cedf.
- Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, Kundi M, Schmidt-Erfurth UM. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1237–1245. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.029.
- Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):60–69. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.013.
- Bontzos G, Bagheri S, Ioanidi L, Kim I, Datsis I, Gragoudas E, Kabanarou S, Miller J, Tsilimbaris M, Vavvas DG. Nonresponders to Ranibizumab Anti-VEGF Treatment Are Actually Short-term Responders: A Prospective Spectral-Domain OCT Study. *Ophthalmol Retina*. 2020 Dec;4(12):1138–1145. doi: 10.1016/j.oret.2019.11.004.
- Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Harding S, Johnston RL, Kelly SP, Lotery A, Mahmood S, Menon G, Sivaprasad S, Talks J, Tufail A, Yang Y. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015 Oct;29(10):1397–1398. doi: 10.1038/eye.2015.159. Erratum for: *Eye (Lond)*. 2015 Jun;29(6):721–731. Kelly S [corrected to Kelly SP].
- Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration—a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016;3:16–31. doi: 10.1186/s12886-016-0207-3.
- Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(2):120–133.
- Pastore MR, Milan S, Cirigliano G, Tognetto D. Functional and anatomical outcomes of brolicizumab for nAMD in a real-life setting. *Sci Rep*. 2024;14(1):1441.
- Chandra S, Gurudas S, Pearce I, Mckibbin M, Kotagiri A, Menon G, Burton BJL, Talks J, Grabowska A, Ghanchi F, Gale R, Giani A, Chong V, Chen CNT, Nicholson L, Thottarath S, Chandak S, Sivaprasad S. Baseline characteristics of eyes with early residual fluid post loading phase of aflibercept therapy in neovascular AMD: PRECISE study report 3. *Eye (Lond)*. 2024 May;38(7):1301–1307. doi: 10.1038/s41433-023-02886-1.
- Зайцева ОВ, Нероева НВ, Охотимская ТД, Бобыкин ЕВ. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: причины недостаточной эффективности. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):152–159.
- Zaitseva OV, Neroeva NV, Okhotsimskaya TD, Bobykin EV. Anti-VEGF Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Causes of Insufficient Efficacy. *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):152–159 (In Russ). doi: 10.17116/oftalma2021137051152.
- Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, Waheed NK, Chakravarthy U, Rosenfeld PJ, Holz FG, Souied EH, Cohen SY, Querques G, Ohno-Matsui K, Boyer D, Gaudric A, Blodi B, Baumal CR, Li X, Coscas GJ, Brucker A, Singerman L, Luthert P, Schmitz-Valckenberg S, Schmidt-Erfurth U, Grossniklaus HE, Wilson DJ, Guymer R, Yannuzzi LA, Chew EY, Csaky K, Monés JM, Pauleikhoff D, Tadayoni R, Fujimoto J. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020 May;127(5):616–636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
- Barış ME, Menteş J, Afrashi F. 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;50(5):275–282. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:598–614. doi: 10.1001/archoph.122.4.598.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лихванцева Вера Геннадьевна
 доктор медицинских наук, консультант клинично-диагностического центра офтальмологии; профессор кафедры офтальмологии
<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

Капкова Светлана Георгиевна
 заведующая офтальмологическим отделением;
 доцент кафедры офтальмологии

Наумова Виктория Игоревна
 врач-офтальмолог отделения офтальмологии

Плиева Хава Магамедовна
 ассистент кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог

Третьяк Евгения Борисовна
 кандидат медицинских наук, офтальмолог

Борисенко Татьяна Евгеньевна
 статистик

ABOUT THE AUTHORS

Likhvantseva Vera G.
 MD, consultant of the Clinical and diagnostic center of ophthalmology,
 Professor of the Ophthalmology Department
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

Kapкова Svetlana G.
 Head of the Ophthalmology Department, PhD, Assistant Professor
 of the Ophthalmology Department

Naumova Victoria I.
 ophthalmologist, Department of Ophthalmology

Plieva Khava M.
 assistant at the Department of Eye Diseases, Ophthalmologist

Tretyak Evgeniya B.
 PhD, ophthalmologist

Borisenko Tatyana E.
 statistician