



Терапия неоваскулярной ВМД – на шаг впереди

Терапия заболеваний сетчатки анти-VEGF-препаратами направлена на максимальное достижение и сохранение эффекта от лечения при уменьшении количества инъекций и посещений врача.

Оптимальным подходом к терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на примере препарата афлиберцепта был посвящен симпозиум, прошедший 31 мая 2022 г. в рамках XXVIII Международного офтальмологического конгресса «Белые ночи».

От q4 до q16: как подобрать наилучший вариант для каждого пациента

Как отметила Мария Викторовна БУДЗИНСКАЯ, д.м.н., заместитель директора, руководитель отдела клинических исследований в офтальмологии Научно-исследовательского института глазных болезней, на сегодняшний день анти-VEGF-терапия позволяет осуществлять персонализированный подход к ведению пациента с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД). Однако при выборе режима анти-VEGF-терапии важно соблюсти баланс между сохранением остроты зрения (ОЗ) и снижением количества инъекций¹.

Фиксированный режим подразумевает регулярное введение инъекций независимо от ответа на лечение, показателей ОЗ и анатомических характеристик. Это может привести к избыточному лечению (чрезмерное бремя и затраты, риск развития нежелательных явлений). Терапия в режиме дозирования «по потребности» (PRN), хотя и предполагает ежемесячные мониторинговые визиты с выполнением оптиче-

ской когерентной томографии (ОКТ), чревата потенциальным риском возвращения активности заболевания между проведением интравитреальных инъекций (недостаточное лечение). Наиболее оптимальным считается режим «лечить и увеличивать интервал» (Treat&Extend – T&E), который предусматривает изменение интервала между инъекциями для каждого пациента в зависимости от динамики показателей ОЗ и анатомических характеристик.

Безусловно, использование анти-VEGF-терапии на раннем этапе развития заболевания максимально эффективно². К сожалению, большинство пациентов обращаются за офтальмологической помощью поздно, хотя даже в таких ситуациях с помощью анти-VEGF-препаратов удается стабилизировать процесс, предотвратив его дальнейшее прогрессирование. Немаловажное значение в достижении и поддержании эффекта имеет соблюдение схемы режима введения анти-VEGF-препарата.

Как показывает собственный клинический опыт М.В. Будзинской, приостановка анти-VEGF-терапии способна привести к декомпенсации и снижению ОЗ. В подтверждение тому эксперт привела клинический пример.

Пациентка С. 1961 года рождения обратилась к офтальмологу по поводу снижения ОЗ на левом глазу. Данные обследования: максимально корригированная ОЗ (МКОЗ) OD 0,9, МКОЗ OS 0,3 н/к. Офтальмоскопия: OD – круглые очажки желтого цвета с четкими границами; OS – очаг с нечеткими границами, отек сетчатки, кровоизлияния по краю. Диагноз: ВМД OD – мягкие сливные друзы, OS – экссудативная форма (васкуляризованная серозная отслойка ретинального пигментного эпителия (РПЭ)).

Пациентке назначили анти-VEGF-терапию методом интравитреального введения (ИВВ) афлиберцепта в левый глаз. 16 марта 2020 г. проведено первое ИВВ афлиберцепта, которое сопровождалось хорошим морфологическим ответом без увеличения остроты зрения (МКОЗ OS 0,3 н/к).

К сожалению, пациентка из-за отсутствия увеличения ОЗ

¹ Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (7): 1259–1273.

² Adrian M.L., Vassilev Z.P., Westborg I. Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register. Acta Ophthalmol. 2018.



XXVIII Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»

после первой инъекции отказалась от дальнейшей терапии, обратилась за медицинской помощью по месту жительства и начала принимать ретиналамин, тауфон, эмоксипин.

Прекращение анти-VEGF-терапии после первой инъекции повлекло за собой развитие активности заболевания. 2 июня 2020 г. пациентка вновь обратилась в специализированную клинику: МКОЗ OS 0,1 н/к. Диагноз: ВМД OS – экссудативная форма (васкуляризованная серозная отслойка РПЭ), разрыв РПЭ, субретинальный фиброз, состояние после нарушения схемы введения анти-VEGF-препарата.

Пациентке вновь назначили анти-VEGF-терапию. В течение трех месяцев она получила три загрузочные инъекции анти-VEGF-препаратом. Отмечалось исчезновение жидкости под пигментом. Однако из-за выраженной макулярной дистрофии анти-VEGF-терапия не приостановила снижение ОЗ. С 21 сентября 2020 г. по 21 января 2021 г. пациентке провели восемь ежемесячных ИВВ анти-VEGF-препарата с постепенным увеличением межинъекционного интервала. Данные от 27 апреля 2022 г.: МКОЗ OS 0,03 н/к.

Пациентку С. при повторном обращении за офтальмологической помощью в большей степени беспокоило снижение ОЗ правого глаза. По данным проведенного 2 июня 2020 г. обследования, ОЗ правого глаза составляла 0,7 н/к. Пациентке назначили анти-VEGF-терапию афлиберцептом. На три загрузочных ИВВ афлиберцеп-

та в правый глаз, проведенных с 29 июня по 24 августа 2020 г., был получен ответ в виде резорбции субретинальной жидкости и увеличения ОЗ правого глаза до 0,8 н/к. С 29 июня 2020 г. по 14 мая 2022 г. пациентке выполнили 14 ИВВ афлиберцепта с постепенным увеличением интервала между инъекциями до 16 недель. В результате ОЗ правого глаза возросла до 0,9 н/к.

По мнению М.В. Будзинской, пациенты с нВМД и высокой ОЗ должны начинать лечение анти-VEGF-препаратами как можно раньше. Выявление признаков хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) служит основанием для инициации анти-VEGF-терапии.

Установлено, что выполнение загрузочных инъекций строго один раз в четыре недели повышает шансы на инактивацию неоваскулярной мембраны и увеличение интервала в дальнейшем³. Однако для сохранения достигнутых результатов при нВМД важны не только загрузочные инъекции, но и регулярность проведения инъекций анти-VEGF-препаратов⁴. Показано, что у 50% пациентов, которые ранее прекратили терапию из-за отсутствия признаков активности ХНВ в течение трех месяцев, через 5,5 месяца после перехода на терапию в режиме PRN отмечался рецидив заболевания. Таким образом, отсутствие активности ХНВ не отменяет необходимость проактивного использования анти-VEGF-инъекций.

М.В. Будзинская представила клинический пример пациентки, у которой 2 апреля 2021 г. во время исследования выяви-

ли фиброваскулярную отслойку пигментного эпителия в форме бугра, что предполагало наличие субретинальной жидкости (СРЖ). 5 апреля 2021 г. пациентке выполнили первую интравитреальную инъекцию (ИВИ) афлиберцепта, на которую был получен ответ в виде резорбции СРЖ и наметившегося уменьшения отслойки пигментного эпителия. Вторая ИВИ афлиберцепта, выполненная 30 апреля 2021 г., способствовала выраженному уменьшению фиброваскулярного компонента отслойки пигментного эпителия, третья ИВИ афлиберцепта, проведенная 31 мая 2021 г., – функциональному улучшению. В связи с хорошим ответом на три загрузочные инъекции афлиберцепта и открытием дачного сезона пациентка решила прервать лечение на 12 недель. Данные проведенной через 12 недель ОКТ показали возвращение активности заболевания, о чем свидетельствовало наличие большой отслойки пигментного нейроэпителия с образованием рубцовых тканей.

В проспективном исследовании PERSEUS оценивали эффективность препарата афлиберцепт у пациентов с нВМД в реальной практике. Как показали результаты, в отличие от регулярных ИВИ афлиберцепта с постепенным увеличением интервала в режиме T&E нерегулярное проведение даже большего количества ИВИ (более семи в год) не позволило достигнуть стабильно высоких функциональных результатов и значительной прибавки МКОЗ (+2,8 против +8 в группе регулярных ИВИ афлиберцепта)⁵.

³ Nguyen V, Barthelmes D, Gillies M.C. Neovascular age-related macular degeneration: a review of findings from the real-world Fight Retinal Blindness! registry. Clin. Exp. Ophthalmol. 2021; 49 (7): 652–663.

⁴ Nguyen V, Vaze A., Fraser-Bell S., et al. Outcomes of suspending VEGF inhibitors for neovascular age-related macular degeneration when lesions have been inactive for 3 months. Ophthalmol. Retina. 2019; 3 (8): 623–628.

⁵ Wachtlin J, Eter N., Hasانبasic Z., et al. Importance of continuous treatment with intravitreal aflibercept injections in patients with neovascular age-related macular degeneration – 12-month post hoc analysis of the PERSEUS real-world evidence study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2021; 259: 601–611.



М.В. Будзинская привела пример недостаточности инъекционной нагрузки при ретинальной ангиоматозной пролиферации (РАП) на первом году с перерывом после загрузки и неправильным подбором интервалов в рутинной практике. Пациенту с РАП и снижением ОЗ с 0,7 до 0,4 были проведены три загрузочные ИВИ афлиберцепта. По данным от 19 декабря 2016 г., ОЗ увеличилась до 0,5. Довольный достигнутым эффектом, пациент самостоятельно прекратил лечение. Только после снижения ОЗ до 0,2 он 28 февраля 2017 г. вновь обратился в клинику за помощью. ОКТ показала фиброваскулярную отслойку эпителия, увеличение выраженности атрофических изменений в макуле. Пациенту вновь назначили анти-VEGF-терапию. На четвертую ИВИ афлиберцепта удалось получить ответ. Между тем пациент в очередной раз нарушил предписания врача, что привело к чрезмерному увеличению интервала между инъекциями (до 3,5 месяца), которые пришлось осуществлять в режиме PRN.

За период с 3 октября 2016 г. по 3 октября 2017 г. пациент получил семь ИВИ афлиберцепта. Недостаточная нагрузка при РАП на первом году с перерывом после загрузки и неправильным подбором интервала не позволила осуществить регулярный режим лечения и предотвратить рецидив заболевания. Во втором инъекционном периоде – с 3 октября 2017 г. по

3 декабря 2018 г. – было выполнено пять ИВИ афлиберцепта, в третьем – с 3 октября 2018 г. по 3 октября 2019 г. – четыре ИВИ афлиберцепта. По данным от 14 января 2020 г., ОЗ составила 0,09.

Согласно современным международным рекомендациям, оптимальная анти-VEGF-терапия нВМД предполагает проведение такого количества инъекций, которое необходимо конкретному пациенту, с соблюдением загрузки и увеличением интервала под контролем ОКТ в отсутствие активности заболевания⁶. Большинство специалистов для терапии нВМД используют режим T&E⁷. Концепция режима T&E подразумевает после трех ежемесячных загрузочных ИВИ постепенное увеличение межинъекционных интервалов, направленное на определение максимального терапевтического интервала между инъекциями, с проактивным проведением инъекций на каждом визите.

Индивидуализированный проактивный режим терапии позволяет достигать значимой прибавки ОЗ, минимизируя риск недостаточного или избыточного лечения. Пациенты могут быть разделены на группы в зависимости от потребности в лечении: группу с инъекционным интервалом ≤ 8 недель, группу с интервалом 10–12 недель и группу с интервалом между инъекциями > 12 –16 недель. Группу с инъекционным интервалом ≤ 8 недель составляют пациенты с высокой потребностью

в лечении, а группу с инъекционным интервалом > 12 –16 недель – с более низкой потребностью в лечении.

Согласно результатам исследования ARIES, наиболее многочисленные группы были представлены пациентами с высокой потребностью в лечении (≤ 8 недель) и низкой потребностью в лечении (> 12 –16 недель), то есть те, кому можно было увеличить интервал, увеличивали его до максимальных значений, а те пациенты, которые нуждались в интенсивной терапии, оставались на минимально возможном интервале⁸. К концу второго года терапии 1/3 пациентов требовалось проведение инъекций с интервалом ≤ 8 недель. М.В. Будзинская уточнила, что к группе пациентов с высокой потребностью в лечении могут относиться пациенты с наличием персистирующей интратретинальной жидкости (ИРЖ), которые при более частом дозировании могут получать дополнительное преимущество по зрению. Важно, что пациентам с временной потребностью в более интенсивном лечении в дальнейшем интервал между инъекциями может быть значительно увеличен. Согласно субанализу ARIES, 23% пациентов получали инъекции чаще чем один раз в восемь недель по крайней мере единожды за время исследования, однако затем 60% из них удавалось вновь увеличить интервал⁹.

В клиническом примере пациента с отслойкой пигментно-

⁶ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the Retinological Society (RG) and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: Status February 2020. *Ophthalmologie*. 2020; 117 (8): 746–754.

⁷ The Great Fluid Debate: Reviewing Treatment Outcome Goals for the Wet AMD Patient. *Insert to Retina Today*. November/December, 2019.

⁸ Mitchell P, Holz Frank G., Hykin P, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES study: a randomized clinical trial. *Retina*. 2021; 41 (9): 1911–1920.

⁹ Wolf S., Holz F.G., Hykin P, et al. Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) treated with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) treat-and-extend (T&E): post-hoc analysis of injection intensive (I-I) requirement for patients in the ARIES study. 2021 ARVO Annual Meeting Abstract // iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772831.



XXVIII Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»

го эпителия сетчатки (ОПЭС) правого глаза и ОЗ 0,6 за период с октября по декабрь 2015 г. получила три загрузочные ИВИ анти-VEGF-препарата с переходом на регулярные ИВИ в режиме q8. Поскольку в режиме q8 отмечались признаки активности заболевания, пациентка была переведена на режим q6. С марта 2016 г. по март 2017 г. пациентке провели 11 ИВИ в режиме q6. Снижение активности заболевания и уменьшение ОПЭС позволили постепенно увеличить межинъекционный интервал. С марта 2018 г. пациентка получила анти-VEGF-терапию с интервалом q8, с 2020 г. интервал между инъекциями составил 12 недель.

Достаточная и регулярная инъекционная нагрузка на первом году анти-VEGF-терапии позволяет увеличить межинъекционный интервал и уменьшить количество вводимых ИВИ. В исследовании ALTAIR продемонстрировано, что в среднем на втором году терапии количество инъекций снижается почти в два раза – до 3,7, при этом более 40% пациентов достигают 16-недельного интервала между инъекциями¹⁰. Афлиберцепт – единственный анти-VEGF-препарат

«Афлиберцепт – единственный анти-VEGF-препарат с изученной в исследованиях и на практике возможностью увеличения интервала между инъекциями до 16 недель в режиме T&E»

с изученной в исследованиях и на практике возможностью увеличения интервала между инъекциями до 16 недель в режиме T&E³. У 85% пациентов, достигших на фоне терапии афлиберцептом 16-недельного интервала, этот интервал сохраняется впоследствии. При использовании других анти-VEGF-препаратов (ранибизумаб, бролуцизумаб), по данным ряда исследований, менее половины пациентов достигают 12-недельного интервала между инъекциями и поддерживают его^{11–18}.

Представленный М.В. Будзинской клинический пример продемонстрировал наиболее оптимальный подход к лечению пациентки с нВМД. С 9 июня по 15 августа 2018 г. больной провели три ежемесячные загрузочные ИВИ афлиберцепта. С 17 октября 2018 г. по 28 августа 2019 г. терапия афлиберцептом осуществлялась с вось-

минедельным интервалом. Отсутствие активности заболевания позволило с 16 декабря 2019 г. увеличить интервал между инъекциями афлиберцепта до 16 недель, а с 23 июня 2020 г. – до 24 недель.

С целью максимизации исходов терапии оптимально выбирать препарат, который можно использовать и у пациентов с высокой потребностью в лечении ($q \leq 8$), и у пациентов с меньшей потребностью в инъекциях и хорошим ответом при максимально возможном и изученном в исследованиях инъекционном интервале (q16).

«Адекватная оценка и интерпретация результатов ОКТ позволяет разумно использовать афлиберцепт и достигать достаточно больших межинъекционных интервалов при сохранении высоких зрительных функций», – подчеркнула М.В. Будзинская в заключение.

¹⁰ Ohji M., Takahashi K., Okada A.A., et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR: a randomized controlled trial. *Adv. Ther.* 2020; 37 (3): 1173–1187.

¹¹ Berg K., Pedersen T.R., Sandvik L., Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology.* 2015; 122 (1): 146–152.

¹² Berg K., Hadzalic E., Gjertsen I., et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 51–59.

¹³ Wykoff C.C., Croft D.E., Brown D.M., et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TRES-AMD 1-year results. *Ophthalmology.* 2015; 122 (12): 2514–2522.

¹⁴ Wykoff C.C., Ou W.C., Brown D.M., et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TRES-AMD study. *Ophthalmol. Retina.* 2017; 1 (4): 314–321.

¹⁵ Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., et al. Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab study. *Ophthalmology.* 2019; 126 (6): 841–848.

¹⁶ Kertes P. Treat-and-extend with ranibizumab comparable to monthly treatment for wet AMD // www.healio.com/ophthalmology/retina-vitreous/news/online/%7Bfc2a5281-8f38-4b25-b944-20cda8337e82%7D/treat-and-extend-with-ranibizumab-comparable-to-monthly-treatment-for-wet-amd. Accessed: June 2019.

¹⁷ Dugel P.U., Singh R.P., Koh A., et al. Hawk and harrier: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of Brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2021; 128: 89–99.

¹⁸ Novartis Pharmaceuticals Corporation. Beovu – Prescribing Information, October 2019.

**Нюансный подход к анализу ретинальной жидкости и определению критериев активности**

По словам Анжеллы Жановны ФУРСОВОЙ, д.м.н., заведующей офтальмологическим отделением Новосибирской областной больницы, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что интра-ретинальная и субретинальная жидкости служат маркерами активности заболевания. При этом значение имеет дифференцированный подход к интерпретации жидкости в зависимости от ее расположения в различных слоях сетчатки.

Несомненный интерес представляют данные 12-месячного исследования, в ходе которого определяли, насколько персистенция активности заболевания у пациентов с нВМД после начала анти-VEGF-терапии влияет на прибавку ОЗ. Были проанализированы данные регистра FRB за пять лет. Результаты исследования показали отсутствие зависимости между степенью активности заболевания и прибавкой ОЗ³.

Согласно *post-hoc*-анализу исследования HARBOR, исходные значения остроты зрения и их динамика считаются более сильными предикторами функциональных исходов лечения, чем различные ОКТ-маркеры. По оценкам, исходные ОКТ-маркеры объясняют 21% изменчивости показателя МКОЗ на 12-м месяце лечения, в то время как МКОЗ на третьем месяце – около 70% изменчивости МКОЗ на 12-м месяце¹⁹.

Дифференцированный анализ жидкости на ОКТ в зависимости от компартмента ее локализации важен в аспекте оценки ее влияния на ОЗ на фоне анти-VEGF-терапии нВМД. Установлено, что СРЖ (в отсутствие ИРЖ) ассоциирована с высокой исходной ОЗ и ее благоприятной положительной динамикой на фоне терапии, ИРЖ – с более низкой исходной ОЗ и худшими функциональными результатами по итогам терапии^{20–22}. Для суб-ПЭС-жидкости характерно минимальное влияние на функциональный прогноз. При этом ее наличие связано с более низкой ОЗ, если жидкость содержится в двух компартментах^{20–22}. В первом систематическом обзоре литературы, опубликованном в 2021 г. в журнале *Retina*, V. Chanchary и соавт. оценивали влияние персистирующей/новой ИРЖ, СРЖ и жидкости под ПЭС на ОЗ на фоне более чем 12-месячной анти-VEGF-терапии у пациентов с нВМД в рандомизированных клинических и наблюдательных исследованиях. Согласно обзору, ряд исследований (VIEW, CATТ, HARBOR, GEFAL, MONT BLANC) демонстрирует негативное влияние ИРЖ на ОЗ на первом году лечения. По данным *post-hoc*-анализа CATТ, в глазах с фовеолярной локализацией ИРЖ ОЗ на две строки ниже, чем без ИРЖ, во всех временных точках ($p < 0,0001$).

Между тем ни одно из исследований не показало негативного влияния СРЖ на ОЗ. Более того, в ряде исследований (VIEW, CATТ, HARBOR, GEFAL, EXCITE) наличие СРЖ ассоциировалось с хорошим функциональным результатом на первом году анти-VEGF-терапии. Был сделан вывод, что после загрузочных ИВИ при достижении стабильной ОЗ допустимо сохранение небольшого количества стабильно персистирующей СРЖ (но не ИРЖ). Подобный подход позволяет пациентам достигать максимально возможной прибавки ОЗ, снижая бремя лечения.

В последующие годы в ряде исследований наблюдалась схожая картина влияния статуса жидкости на ОЗ, как и в первый год наблюдения. Вновь был подтвержден негативный эффект ИРЖ на ОЗ. Согласно данным исследования HARBOR, при увеличении объема ИРЖ на 0,1 мм³ ОЗ снижается на четыре буквы. В то же время при увеличении объема СРЖ на 0,1 мм³ отмечается прибавка ОЗ на 1,1 буквы. Различное влияние данных жидкостей на ОЗ может быть обусловлено разными патогенетическими механизмами их образования. Наличие ИРЖ указывает на дисфункцию клеток Мюллера, которая неблагоприятно воздействует на функцию фоторецепторов, а также связана с повреждением наружной пограничной мембраны (ELM). Наличие СРЖ, наоборот, может свидетельствовать о неповрежденном слое фоторецепторов и сохранной наружной пограничной мембране²³.

¹⁹ Schmidt-Erfurth U., Bogunovic H., Sadeghipour A., et al. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol. Retina*. 2018; 2 (1): 24–30.

²⁰ Schmidt-Erfurth U., Waldstein S.M. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res*. 2016; 50: 1–24.

²¹ Jaffe G.J., Ying G.-S., Toth C.A., et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2019; 126 (2): 252–260.

²² Waldstein S.M., Simader C., Staurengi G., et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology*. 2016; 123 (7): 1521–1529.

²³ Chaudhary V., et al. Impact of fluid compartments on functional outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration: a systematic literature review. *Retina*. 2021.



XXVIII Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»

Существует несколько гипотез и наблюдений, объясняющих отсутствие негативного влияния СРЖ и ее персистенции в отношении ОЗ как на старте, так и по итогам долгосрочной терапии нВМД. Наличие небольшого количества остаточной СРЖ коррелирует с большей целостностью эллипсоидной зоны и зоны фоторецепторов²⁴. Предполагается, что СРЖ служит своеобразным буфером между нейросенсорной сетчаткой и ХНВ⁷. Кроме того, СРЖ обычно не располагается на одном уровне с ИРЖ и ассоциируется с меньшей частотой макулярной атрофии²⁵. В настоящее время СРЖ рассматривается как маркер сохранности гематоретинального барьера, но сниженной работы клеток Мюллера и насосной функции ПЭС²⁶. Однако из продемонстрированной в ряде исследований ассоциации персистирующей СРЖ с лучшими показателями ОЗ вовсе не следует, что пациенты с нВМД должны недополучать ИВИ в целях сохранения СРЖ. За последние годы подход к проведению анти-VEGF-терапии нВМД претерпел определенные изменения: на смену подходу «нулевой толерантности и жидкости» (zero tolerance to fluid) пришел подход адаптации межинъекционного интервала на основании дифференцированного анализа жидкости на ОКТ. Большинство офтальмологов допускают наличие СРЖ при терапии нВМД в режиме T&E. В представленном А.Ж. Фурсовой клиническом примере у па-

циентки в возрасте 84 лет имели место макулярная неоваскуляризация (МНВ) 1-го типа и СРЖ правого глаза. При использовании анти-VEGF-препаратов у пациентки сохранялась СРЖ на фоне нерегулярной ОПЭ. За период наблюдения (2014–2019 гг.) пациентка получила 74 ежемесячные инъекции: 14 – ранибизумаба, 60 – афлиберцепта. При этом ОЗ сохранялась на уровне МКОЗ до 0,6–0,7. В другом клиническом примере была продемонстрирована возможность увеличения интервала между инъекциями на фоне сохраняющейся СРЖ. При этом ОЗ увеличилась с 0,4 на исходном уровне до 0,9. Таким образом, приоритет в лечении пациентов с нВМД следует отдавать устойчивому подавлению VEGF, а не резорбции СРЖ. Необходимо помнить, что определение жидкости на ОКТ не всегда является следствием экссудации и маркером активности МНВ. Клиницистам нужно осуществлять более нюансный подход к оценке жидкости и в случае ее обнаружения на ОКТ не придерживаться рефлекторной инъекционной тактики. Экссудативные изменения в сетчатке важно дифференцировать от дегенеративных и других не VEGF-зависимых процессов. Так, экссудативная интратретинальная жидкость VEGF-зависима и резорбируется на фоне анти-VEGF-терапии. Дегенеративная ИРЖ не зависит от выработки VEGF и не изменяется на фоне анти-VEGF-терапии.

Зачастую она формируется над зонами атрофии и имеет многофакторное происхождение. Турбуляции, которые формируются вследствие ретинальной/фоторецепторной дезорганизации, также не зависят от выработки VEGF. Экссудативные интратретинальные кисты (ИРК) считаются маркером активности МНВ и требуют продолжения интенсивной анти-VEGF-терапии при сохраненном или меньшем интервале между инъекциями. Дегенеративные ИРК считаются следствием нейросенсорной дегенерации и не требуют активной анти-VEGF-терапии^{22, 27, 28}.

Экссудативная СРЖ ассоциируется с наличием субретинального и гиперрефлективного материала. Она является VEGF-зависимой и резорбируется на фоне анти-VEGF-терапии. Дегенеративная/неэкссудативная СРЖ может формироваться на вершине отслойки ПЭС или быть следствием вителлиформного или псевдовителлиформного поражения. Различают также СРЖ из-за механических причин, которая формируется в области угла ОПЭС. Дегенеративная СРЖ и СРЖ из-за механических причин не зависят от выработки VEGF и не изменяются на фоне анти-VEGF-терапии. Кроме того, СРЖ может быть связана с друзами или друзеноидной отслойкой пигментного эпителия в отсутствие МНВ и являться результатом декомпенсации работы ПЭС²⁹. Экссудативная суб-ПЭС-жидкость также считается VEGF-за-

²⁴ Riedl S., Cooney L., Grechenig C., et al. Topographic analysis of photoreceptor loss correlated with disease morphology in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2020; 40 (11): 2148–2157.

²⁵ Sadda S.R., Tuomi L.L., Ding B., et al. Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125 (6): 878–886.

²⁶ Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Understanding the mechanisms of fluid development in age-related macular degeneration. *Ophthalmol. Retina*. 2021; 5 (2): 105–107.

²⁷ Giuseppe Q., Coscas F., Forte R., et al. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152 (1): 100–107.e2.

²⁸ Dolz-Marco R., Litts K.M., Tan A.C.S., et al. The evolution of outer retinal tubulation, a neurodegeneration and gliosis prominent in macular diseases. *Ophthalmology*. 2017; 124 (9): 1353–1367.

²⁹ Hilely A., Au A., Freund K.B., et al. Non-neovascular age-related macular degeneration with subretinal fluid. *Br. J. Ophthalmol.* 2021.



висимой и требует агрессивного лечения. Так называемая не неоваскулярная суб-ПЭС-жидкость определяется в отсутствие признаков ХНВ или после ее разрешения, отмечается при пахихориоидальных и других состояниях и характеризуется вариабельным ответом на анти-VEGF-терапию. Еще одна форма суб-ПЭС жидкости – прехориоидальная расщелина. Природа ее формирования может быть механической или экссудативной, от чего зависит ее вариабельный ответ на анти-VEGF-терапию^{30, 31}.

Частота встречаемости неэкссудативной жидкости, не ассоциированной с активностью ХНВ, составляет от 10 до 52% у пациентов с промежуточной ВМД. Чтобы предупредить проведение нежелательных ИВИ и избежать постановки диагноза рефрактерной неоваскулярной ВМД, следует исключить наличие жидкости неэкссудативной природы.

Наличие гипорефлективных областей на ОКТ не всегда говорит об активности заболевания. Для определения терапевтической тактики и прогноза необходимо различать действительно жидкость (жидкость экссудативной природы) и оптически пустые гипорефлективные зоны, а также жидкость дегенеративной/транссудативной природы. В клиническом примере, представленном А.Ж. Фурсовой, пациенту после загрузочных ИВИ анти-VEGF-препарата, способствовавших повышению МКОЗ до 0,5, дальнейшее лечение осуществлялось с постепенным увеличением интервала до 12 недель. После проведенных с января по июнь 2021 г. двух ИВИ с 12-недельным интерва-

лом отмечались резорбция СРЖ и увеличение МКОЗ до 0,6.

В следующей части доклада эксперт рассказала, что СРЖ может наблюдаться при ряде патологических состояний, поэтому для определения тактики терапии необходима тщательная дифференциальная диагностика ее происхождения. Дифференциальная диагностика СРЖ проводится с неоваскулярными заболеваниями, центральной серозной хориоретинопатией, вителлиформными заболеваниями, глазными опухолями, воспалительными заболеваниями, регматогенной отслойкой сетчатки, тракционной отслойкой сетчатки и другими нозологиями. Лишь часть нозологий, сопровождающихся появлением СРЖ, требует проведения анти-VEGF-терапии. В частности, при центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХ) вместо выжидательной тактики зачастую необоснованно назначают анти-VEGF-терапию или проводят лазерную коагуляцию, что чревато развитием вторичной ХНВ. Между тем известно, что СРЖ может спонтанно резорбироваться при острой и хронической ЦСХ³². При вителлиформных заболеваниях вителлиформный материал накапливается за счет механического разделения слоя фоторецепторов от пигментного эпителия, что не требует применения анти-VEGF-препаратов. При меланоме хориоидеи ИВИ анти-VEGF-препарата показаны только в случае развития неоваскуляризации. Ряд воспалительных заболеваний (болезнь Харада, синдром белых точек) также может сопровождаться наличием СРЖ, но без развития субретинальной неоваскулярной

мембраны, что предусматривает назначение глюкокортикостероидов.

«Субретинальная жидкость наблюдается при целом комплексе состояний, но не все они требуют анти-VEGF-терапии. Поэтому не следует дискредитировать этот очень востребованный метод лечения, его нужно применять строго по показаниям», – пояснила А.Ж. Фурсова.

Резюмируя сказанное, эксперт констатировала, что сегодня подход к проведению анти-VEGF-терапии нВМД претерпел определенные изменения: на смену подходу zero tolerance to fluid пришел подход адаптации межинъекционного интервала на основании дифференцированного анализа жидкости на ОКТ. Не случайно такой подход прописан в современных гайдлайнах и рекомендациях экспертных сообществ по терапии нВМД. Это позволяет индивидуально подходить к лечению пациентов с неоваскулярными заболеваниями, в том числе с нВМД.

Заключение

Современные успехи в лечении нВМД связаны с использованием анти-VEGF-препаратов. Результаты исследований и накопленный клинический опыт свидетельствуют о выраженном позитивном функциональном и анатомическом исходе у пациентов с нВМД, применявших афлиберцепт. Использование афлиберцепта в режиме Т&Е призвано сократить количество необходимых инъекций и тем самым повысить эффективность лечения и снизить терапевтическую нагрузку на пациента. ●

³⁰ Kim J.M., Kang S.W., Son D.Y., Bae K. Risk factors and clinical significance of prechorioidal cleft in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2017; 37 (11): 2047–2055.

³¹ Rahimy E., Freund K.B., Larsen M., et al. Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34 (7): 1289–1295.

³² Lotery A., Sivaprasad S., O'Connell A., et al. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020; 395 (10220): 294–303.