



# Терапия нВМД – неизведанные тропы или проторенные дороги?

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) является одной из основных причин стремительного снижения зрения среди возрастного населения. В течение долгого периода времени лечение нВМД сводилось к паллиативным методам, однако разработка и внедрение в широкую практику анти-VEGF-препаратов позволили существенно улучшить зрительный прогноз у больных нВМД.

## Пути снижения бремени лечения нВМД – от сомнительных к проверенным

По мнению Марии Викторовны БУДЗИНСКОЙ, д.м.н., заместителя директора, руководителя отдела клинических исследований в офтальмологии Научно-исследовательского института глазных болезней, при выборе режима анти-VEGF-терапии специалисту приходится балансировать между недостаточным лечением (недостаточная инъекционная нагрузка, худший результат, снижение остроты зрения) и избыточным лечением (чрезмерное бремя и затраты, риск развития нежелательных явлений). Она проанализировала четыре основных сомнительных способа снижения бремени лечения, первым из которых является невыполнение полного курса загрузочных инъекций. Ситуации, когда одной инъекции достаточно, крайне редки. Ретроспективный анализ электронных карт пациентов ( $n = 471$ ; 568 глаз) показал, что только у 10% пациентов имело место полное разрешение заболевания после одной инъекции анти-VEGF-препарата. При этом такие пациенты обладали рядом характеристик, указывавших на легкое течение заболевания, – юкстафове-

олярной локализацией хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), толщиной центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) < 300 мкм, классическим типом ХНВ и т.д.<sup>1</sup>

Согласно результатам исследования AURA, проведение загрузочных инъекций играет важную роль для первоначального повышения остроты зрения при терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД)<sup>2</sup>.

Собственный клинический опыт М.В. Будзинской подтверждает необходимость регулярных инъекций больным неоваскулярной ВМД (нВМД). Пациент в течение 2015–2016 гг. хаотично, от случая к случаю, получил три интравитреальные инъекции (ИВИ) анти-VEGF-препарата. Непоследовательное лечение не дало стойкого положительного эффекта. После обращения в клинику в 2021 г. у него отмечались фиброз и снижение остроты зрения (0,01).

Еще один сомнительный способ снижения бремени лечения – прекращение терапии после загрузочных инъекций. Необходимо помнить, что нВМД, характеризующаяся патологической ХНВ, счи-

тается хронической. Поэтому загрузочные инъекции нельзя рассматривать в качестве завершеного курса лечения нВМД. Достижение максимальной остроты зрения и ее поддержание должно быть целью анти-VEGF-терапии у всех пациентов, а не только у тех, кто демонстрирует хороший ответ на лечение<sup>3,4</sup>.

При нВМД важны не только загрузочные инъекции, но и регулярность инъекций анти-VEGF-препаратов для поддержания достигнутого эффекта. Через 5,5 месяца после перехода на терапию в режиме дозирования «по потребности» (PRN) у 50% пациентов, у которых терапия была прекращена из-за отсутствия признаков активности ХНВ в течение трех месяцев до этого, отмечался рецидив заболевания. Таким образом, отсутствие признаков активности ХНВ не отменяет проактивного проведения анти-VEGF-инъекций. В представленном экспертом клиническом случае у пациента во время исследования выявлена фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия в форме бугра, что предполагало наличие интравитреальной или субретинальной жидкости. 5 апреля 2021 г. ему была проведена первая ИВИ афлиберцепта, на которую получен ответ в виде

<sup>1</sup> Bilgic A. Choroidal neovascular membranes: single injection response rate. Abstract and presentation at Euretina 2020, nAMD session.

<sup>2</sup> Van Asten F, de Jong-Hesse Y, van Lith-Verhoeven J.J.C. et al. Achieving balance in the treatment and monitoring of neovascular age-related macular degeneration in the real world: lessons from the Netherlands cohort of the AURA study // Acta Ophthalmol. 2019. Vol. 97. № 2. P. e323–e324.

<sup>3</sup> Vision Academy Viewpoint Fundamental Principles of an Anti-VEGF Treatment Regimen // www.visionacademy.org/recommendations-and-resources.

<sup>4</sup> 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. Vol. 255. № 7. P. 1259–1273.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

наметившейся резорбции пигментного нейроэпителия. Вторая ИВИ афлиберцепта, выполненная 30 апреля 2021 г., способствовала значимому уменьшению отслойки пигментного эпителия, а третья ИВИ афлиберцепта (31 мая 2021 г.) ассоциировалась с функциональным улучшением. Хороший ответ на нагрузочные инъекции афлиберцепта дал пациенту основание для прекращения лечения на целых 12 недель. Данные проведенной через 12 недель оптической когерентной томографии (ОКТ) показали наличие рецидивирования мембраны, связанного с недостаточной блокадой VEGF из-за неоправданно большого увеличения интервала между инъекциями.

Нерегулярное лечение – еще один сомнительный способ снижения его бремени. Неоваскулярная ВМД в отсутствие должного контроля характеризуется поэтапным развитием декомпенсации. После прекращения ингибирующего действия анти-VEGF-препарата начальный этап декомпенсации ассоциируется с ростом VEGF в глазу. Дальнейшие признаки возврата активности заболевания на втором этапе декомпенсации можно выявить с помощью ОКТ или флуоресцентной ангиографии. Наличие, по данным ОКТ, таких признаков, как увеличенная ТЦЗС, скопление интратетинальной (ИРЖ) и субретинальной жидкости (СРЖ), отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), кровоизлияние, свидетельствует о переходе к третьему этапу декомпенсации. Выраженная декомпенсация (IV этап) связана со снижением остроты зрения.

Перспективное исследование PERSEUS показало, что нерегу-

лярное проведение даже большого количества ИВИ ( $\geq 7$  в год) не позволяет достичь стабильно высоких функциональных результатов<sup>5</sup>. Ведение пациентов в режиме PRN чревато потенциальным риском возврата активности заболевания между проведением ИВИ. В реальной клинической практике на фоне анти-VEGF-терапии в режиме PRN не удавалось поддерживать улучшение зрения, достигнутое после трех ежемесячных инъекций<sup>6</sup>.

М.В. Будзинская представила клинический случай возможного применения PRN при юкстафовеолярной локализации ХНВ. Пациентка, правый глаз – 0,01, левый – 1,0. Находилась под наблюдением, регулярно проходила диагностическое обследование, подтвердившее небольшую отслойку пигментного эпителия. ОКТ и ангиография от 25 октября 2018 г. выявили увеличение неоваскуляризации хориоидеи экстрафовеолярной локализации, мембрану 1-го типа. Первая ИВИ анти-VEGF-препарата позволила нивелировать все нарушения. Последующий ежемесячный мониторинг с проведением ОКТ демонстрировал отсутствие активности заболевания, вплоть до 20 июня 2019 г. Пациентка получила две ежемесячные ИВИ анти-VEGF-препарата, что позволило добиться хороших функциональных результатов. Дальнейший длительный мониторинг не выявил реактивации. Таким образом, успешный PRN в реальной практике возможен только при постоянном тщательном мониторинге пациента.

К сомнительным способам снижения бремени лечения относят преждевременное прекращение терапии. Приостановка анти-

VEGF-терапии, даже у пациентов с неактивной ХНВ, способна привести к декомпенсации и снижению остроты зрения. Реактивация ХНВ наблюдается в 41% случаев уже на первом году после отмены терапии<sup>7</sup>. Прекращение терапии возможно на более поздних стадиях заболевания, у пациентов, которые уже не отвечают на терапию или имеют фиброз<sup>8</sup>. Недостаточность инъекционной нагрузки при ретинальной ангиоматозной пролиферации (РАП) на первом году с перерывом после загрузки и неправильном подборе интервалов М.В. Будзинская рассмотрела на клиническом примере. Пациенту с сформировавшейся РАП и снижением остроты зрения с 0,7 до 0,4 с 3 октября по 15 декабря 2016 г. были проведены три ИВИ афлиберцепта. В результате острота зрения увеличилась до 0,5. Пациент, довольный эффектом, самостоятельно прекратил лечение. Только после снижения остроты зрения до 0,2 пациент в конце февраля 2017 г. вновь обратился в клинику за помощью. По данным ОКТ, выявлены фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия, увеличение выраженности атрофических изменений в макуле. Пациенту вновь назначили анти-VEGF-терапию. На четвертую ИВИ афлиберцепта удалось получить ответ. Однако пациент вновь нарушил предписания врача, что привело к чрезмерному увеличению интервала между инъекциями, которые приходится осуществлять в режиме PRN. Это опасно прогрессированием фиброза с последующим разрывом ПЭС. За период с 3 октября 2016 г. по 3 октября 2017 г. пациент получил семь ИВИ афлиберцепта. Недостаточная инъекционная нагрузка при

<sup>5</sup> Wachtlin J., Eter N., Hasanbasic 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 // Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2021. Vol. 259. № 3. P. 601–611.

<sup>6</sup> Frennsson C.I., Nilsson S.E. A three-year follow-up of ranibizumab treatment of exudative AMD: impact on the outcome of carrying forward the last acuity observation in drop-outs // Acta Ophthalmol. 2014. Vol. 92. № 3. P. 216–220.

<sup>7</sup> 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 // Ophthalmology Retina. 2019. Vol. 3. P. 623–628.

<sup>8</sup> Ross A.H., Downey L., Devonport H. et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration // Eye (Lond.). 2020. Vol. 34. № 10. P. 1825–1834.



## XIV Российский общенациональный офтальмологический форум

РАП на первом году с перерывом после загрузки и неправильным подбором интервала не позволили осуществить регулярный режим лечения и предотвратить рецидив заболевания. Каждый раз пациент, почувствовав улучшение, прекращал лечение и возобновлял его после ухудшения зрения. Во второй инъекционный период – с 3 октября 2017 г. по 3 декабря 2018 г. пациенту провели пять ИВИ афлиберцепта, в третий – с 3 октября 2018 г. по 3 октября 2019 г. – только четыре ИВИ афлиберцепта. По данным ОКТ от 14 января 2020 г., острота зрения – 0,09.

Согласно современным международным рекомендациям, оптимальная анти-VEGF-терапия нВМД предусматривает такое количество инъекций, которое необходимо конкретному пациенту, с соблюдением загрузки и увеличения интервала под контролем ОКТ в отсутствие активности заболевания. Большинство специалистов при нВМД используют режим TREAT&EXTEND (T&E). Концеп-

ция режима T&E подразумевает после трех ежемесячных загрузочных ИВИ постепенное увеличение межинъекционных интервалов с проактивным проведением инъекций на каждом визите.

В исследовании F. Horner и соавт. показано, что у пациентов, использующих афлиберцепт в режиме T&E, к концу второго года прибавка остроты зрения значительно больше (+10,2), чем у пациентов, получающих ранибизумаб в режиме T&E (+4) и режиме PRN (+1)<sup>9</sup>. При этом афлиберцепт – единственный анти-VEGF-препарат с изученной в исследованиях возможностью увеличения интервала между инъекциями до 16 недель в режиме T&E<sup>10</sup>. При использовании других анти-VEGF-препаратов, по данным различных исследований, 12-недельного интервала между инъекциями достигали и поддерживали менее половины пациентов.

М.В. Будзинская привела клинический пример оптимального подхода к лечению ХНВ. С 9 июня по 15 августа 2018 г. пациентке прове-

ли три ежемесячные загрузочные ИВИ афлиберцепта. В связи с отсутствием активности заболевания 17 октября 2018 г. была начата терапия афлиберцептом с восьмидельным интервалом и последующим увеличением интервала между инъекциями до 16 недель. В настоящее время интервал составляет 24 недели, что в принципе можно считать хорошим показателем.

Резюмируя сказанное, М.В. Будзинская перечислила основные рекомендации по ведению пациентов с нВМД:

- ✓ регулярное лечение – минимум семь инъекций в первый год лечения;
- ✓ своевременное обнаружение возврата активности ХНВ – до ухудшения функциональных показателей;
- ✓ использование препаратов с большей продолжительностью действия;
- ✓ мониторинг даже после прекращения лечения во избежание возвращения активности заболевания.

### Оценка активности заболевания – роль дифференцированного подхода к анализу жидкости

Грамотный анализ экссудативных изменений сетчатки является ключевым фактором контроля активности заболевания. При этом важно понимать, что разные анатомические изменения обладают различной ценностью и точностью. По словам Анжеллы Жановны ФУРСОВОЙ, д.м.н., заведующей офтальмологическим отделением Новосибирской областной больницы, долгое время ТЦЗС считалась важным критерием оценки активности заболе-

вания. Однако со временем стало понятно, что уменьшение ТЦЗС не всегда коррелирует с улучшением остроты зрения.

Проведенный на основании результатов исследования EXCITE анализ значений ТЦЗС в качестве анатомического параметра показал слабую взаимосвязь с клинически важным функциональным показателем максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ). По оценкам, ТЦЗС обуславливает лишь 3% изменчивости показа-

теля МКОЗ на исходном уровне<sup>11</sup>. Между тем суммарный анализ данных по всем препаратам позволяет говорить о взаимосвязи между колебаниями ТЦЗС и остротой зрения у пациентов с нВМД.

Post-hoc-анализ результатов исследования HAWK&HARRIER<sup>12</sup> показал, что значимые колебания ТЦЗС могут ассоциироваться с худшей прибавкой МКОЗ за два года. Расхождение кривых МКОЗ для Q3 (44–68 мкм) и Q4 (> 68 мкм) наблюдалось уже на четвертой неделе после первой инъекции, когда колебания были невозможны. Данные наблюдения могут указывать на то, что большая вариабельность

<sup>9</sup> Horner F, Lip P.L., Mohammed B.R. et al. Comparing effectiveness of three different anti-VEGF treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration: two years' real-world clinical outcomes // Clin. Ophthalmol. 2021. Vol. 15. P. 1703–1713.

<sup>10</sup> 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. Vol. 37. № 3. P. 1173–1187.

<sup>11</sup> Simader C., Ritter M., Bolz M. et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 6. P. 1237–1245.

<sup>12</sup> Monés J., Srivastava S.K., Jaffe G.J. et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolicizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER // Ophthalmology. 2021. Vol. 128. № 7. P. 1050–1059.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ТЦЗС служит маркером популяции пациентов, которые хуже отвечают на терапию, а не причиной низкой прибавки остроты зрения. Большая вариабельность ТЦЗС является маркером популяции более тяжелых пациентов, хуже отвечающих на терапию. Согласно post-hoc-анализу исследования SATT&IVAN<sup>13</sup>, исходная острота зрения у пациентов с колебаниями ТЦЗС > 80 мкм (Q4) составляла 54,6 буквы в отличие от пациентов с колебаниями 34 мкм (Q1), у которых исходная острота зрения равнялась 66,8 буквы (по шкале ETDRS). Следует отметить, что при общем анализе ассоциации риска развития фиброза сделан вывод, что большие колебания ТЦЗС связаны с большим риском развития фиброза, который определяется в том числе рядом других факторов.

А.Ж. Фурсова представила два клинических случая.

Пациенту с ТЦЗС 326 мкм и МКОЗ 0,3 в марте 2019 г. назначена анти-VEGF-терапия в виде пяти загрузочных ИВИ, способствовавших повышению МКОЗ до 0,5 (по данным ОКТ от июля 2019 г.). Дальнейшее лечение осуществлялось в режиме T&E с проактивным проведением инъекций с постепенным увеличением межинъекционных интервалов до 12 (октябрь 2019 г.) и 16 недель (сентябрь 2020 г.). Результатом подобного терапевтического подхода стало снижение ТЦЗС с 326 до 170 мкм, а также повышение остроты зрения до 1,0.

Пациент с ТЦЗС 394 мкм и МКОЗ 0,3 после ответа на терапию в октябре 2020 г. неоднократно прерывал лечение, что не позволило добиться повышения МКОЗ. ОКТ, проведенная в марте 2021 г., показала наличие субретинального фиброза и отсутствие прибавки остроты зрения (МКОЗ 0,3) на фоне снижения ТЦЗС до 213 мкм. Таким образом, более значимые колебания ТЦЗС ассоциируются с меньшей прибавкой остроты зрения и служат маркером популяции пациентов, хуже отвечающих на терапию. Причем колебания ТЦЗС отмечаются на фоне применения всех существующих анти-VEGF-препаратов.

Использование только ТЦЗС как маркера активности ХНВ считается недостаточным. Согласно post-hoc-анализу исследования HARBOR<sup>14</sup>, исходные значения остроты зрения и их динамика являются наиболее сильным предиктором функциональных исходов лечения, чем различные ОКТ-маркеры.

Дифференциальный анализ жидкости на ОКТ в зависимости от ее локализации важен с позиции оценки ее влияния на остроту зрения на фоне анти-VEGF-терапии нВМД. Так, СРЖ (в отсутствие ИРЖ) ассоциируется с высокой исходной остротой зрения и ее благоприятной положительной динамикой на фоне терапии, ИРЖ – с более низкой исходной остротой зрения и худшими функциональными результатами по итогу терапии. Для суб-ПЭС-жидкости характерно

минимальное влияние на функциональный прогноз. При этом она ассоциируется с более низкой остротой зрения при наличии жидкости в других компартаментах<sup>15-17</sup>. Согласно данным регистра FRB!, глаза с персистирующей СРЖ дают сопоставимую прибавку к финальной остроте зрения по сравнению с глазами, у которых отсутствовала жидкость в фазе поддерживающих ИВИ<sup>18</sup>. Вследствие появления данных о разнонаправленном влиянии различных видов жидкости на остроту зрения с 2017 г. в регистр FRB! введен дифференцированный подход к репортированию активности нВМД. Так, в отсутствие жидкости определяется неактивная нВМД. Помимо этого выделяют активную нВМД только с СРЖ и активную нВМД с кровоизлиянием или наличием любой жидкости, за исключением случаев наличия только СРЖ, поскольку различные типы жидкости по-разному влияют на зрение.

Существует несколько гипотез и наблюдений, объясняющих отсутствие негативного влияния СРЖ и ее персистенции на остроту зрения на исходе и к концу долгосрочной терапии нВМД.

В зонах локализации субретинальной жидкости отмечается большая целостность эллипсоидной зоны, фоторецепторного слоя по сравнению с зонами ИРЖ и отслойки ПЭС<sup>19</sup>. Предполагается также, что СРЖ может служить буфером между нейросенсорной сетчаткой и ХНВ, предотвращать контакт

<sup>13</sup> Evans R.N., Reeves B.C., Maguire M.G. et al. Associations of variation in retinal thickness with visual acuity and anatomic outcomes in eyes with neovascular age-related macular degeneration lesions treated with anti-vascular endothelial growth factor agents // JAMA Ophthalmol. 2020. Vol. 138. № 10. P. 1043–1051.

<sup>14</sup> Khurana R.N., Hill L., Ghanekar A., Gune S. Agreement of spectral-domain OCT with fluorescein leakage in neovascular age-related macular degeneration: post hoc analysis of the HARBOR study // Ophthalmol. Retina. 2020. Vol. 4. № 11. P. 1054–1058.

<sup>15</sup> Schmidt-Erfurth U., Waldstein S.M. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration // Prog. Retin. Eye Res. 2016. Vol. 50. P. 1–24.

<sup>16</sup> Jaffe G.J., Ying Gui.-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. Vol. 126. № 2. P. 252–260.

<sup>17</sup> Waldstein S.M., Simader C., Staurenghi G. et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 7. P. 1521–1529.

<sup>18</sup> Nguyen V., Puzo M., Sanchez-Monroy J. et al. Association between anatomical and clinical outcomes of neovascular age-related macular degeneration treated with antivascular endothelial growth factor // Retina. 2021. Vol. 41. № 7. P. 1446–1454.

<sup>19</sup> 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. Vol. 40. № 11. P. 2148–2157.



## XIV Российский общенациональный офтальмологический форум

фоторецепторов с поврежденными клетками пигментного эпителия и предохранять непосредственно фоторецепторы от прямого инфильтративного повреждения мембраной<sup>20</sup>. Кроме того, СРЖ имеет тенденцию не располагаться совместно с ИРЖ и отслойкой ПЭС на одном уровне. Поэтому при субфовеальном расположении СРЖ неоваскулярные деструктивные процессы могут протекать экстрафовеально, в меньшей степени влияя на остроту зрения<sup>21</sup>. Однако из продемонстрированной в ряде исследований ассоциации персистирующей СРЖ с лучшими показателями остроты зрения не следует, что пациенты с нВМД должны недополучать ИВИ с целью сохранения СРЖ.

В представленном А.Ж. Фурсовой клиническом случае у пациентки в возрасте 84 лет имели место макулярная неоваскуляризация (МНВ) 1-го типа и СРЖ правого глаза. Наличие СРЖ не стало препятствием для назначения ей анти-VEGF-терапии в режиме Т&Е. За время наблюдения (2014–2019 гг.) пациентка получила 74 ежемесячные инъекции: 14 – ранибизумаба, 60 – афлиберцепта. Такой терапевтический подход позволил повысить МКОЗ до 0,7–0,6. Следовательно, приоритет в лечении пациентов с нВМД нужно отдавать устойчивому подавлению VEGF, а не резорбции СРЖ.

Важно помнить, что определение жидкости на ОКТ не всегда является следствием экссудации и маркером активности МНВ. Клиницистам необходимо осуществлять более «нюансный» подход к оценке жидкости и в случае ее обнаружения на ОКТ не придерживаться рефлекторной инъекционной тактики.

Безусловно, экссудативные изменения в сетчатке необходимо дифференцировать от дегенеративных и других не VEGF-зависимых процессов. Например, экссудативная интратетинальная жидкость является VEGF-зависимой и резорбируется на фоне анти-VEGF-терапии. Дегенеративная ИРЖ не зависит от выработки VEGF и не изменится 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 интратетинальные кисты (ИРК) считаются маркером активности МНВ и требуют продолжения интенсивной анти-VEGF-терапии при сохраненном или меньшем интервале. Дегенеративные ИРК являются следствием нейросенсорной дегенерации и не требуют активной анти-VEGF-терапии<sup>15, 22, 23</sup>.

Экссудативная СРЖ ассоциируется с наличием субретинального и гиперрефлективного материала. Она считается VEGF-зависимой и резорбируется на фоне анти-VEGF-терапии. Дегенеративная/неэкссудативная СРЖ формируется на вершине отслойки ПЭС или становится следствием вителлиформного или псевдовителлиформного поражения. Различают также СРЖ, обусловленную механическими причинами и формирующуюся в области угла отслойки ПЭС. Дегенеративная СРЖ и СРЖ, вызванная механическими причинами, не зависят от выработки VEGF и не изменяются на фоне анти-VEGF-терапии. Кроме того, СРЖ может ассоциироваться с друзами или друзеноидной отслойкой пигментного эпителия в отсутствие МНВ и являться результатом декомпенсации работы ПЭС<sup>15, 24, 25</sup>.

Экссудативная суб-ПЭС-жидкость также считается VEGF-зависимой и требует интенсивного лечения. Так называемая не неоваскулярная суб-ПЭС-жидкость определяется в отсутствие признаков ХНВ или после ее разрешения, может быть при пахиориоидальных и иных состояниях и характеризуется вариабельным ответом на анти-VEGF-терапию. Природа формирования прехориоидальной расщелины может быть механической или экссудативной, в связи с чем наблюдается ее вариабельный ответ на анти-VEGF-терапию<sup>26–28</sup>.

<sup>20</sup> 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. Vol. 126. № 2. P. 252–260.

<sup>21</sup> Klmscha S., Waldstein S.M., Schlegl T. et al. Spatial correspondence between intraretinal fluid, subretinal fluid, and pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017. Vol. 58. № 10. P. 4039–4048.

<sup>22</sup> Giuseppe Q., Coscas F., Forte R. et al. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol*. 2011. Vol. 152. № 1. P. 100–107.e2.

<sup>23</sup> 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. Vol. 124. № 9. P. 1353–1367.

<sup>24</sup> Hilely A., Au A., Freund K.B. et al. Non-neovascular age-related macular degeneration with subretinal fluid // *Br. J. Ophthalmol*. 2021.

<sup>25</sup> Lek J.J., Caruso E., Baglin E.K. et al. Interpretation of subretinal fluid using OCT in intermediate age-related macular degeneration // *Ophthalmol. Retina*. 2018. Vol. 2. № 8. P. 792–802.

<sup>26</sup> Kaseewat T., Phasukkijwatana N. Non-neovascular pachychoroid disease mimicking exudative age-related macular degeneration // *J. Curr. Ophthalmol*. 2021. Vol. 33. № 1. P. 82–87.

<sup>27</sup> 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. Vol. 37. № 11. P. 2047–2055.

<sup>28</sup> Rahimy E., Freund K.B., Larsen M. et al. Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration // *Retina*. 2014. Vol. 34. № 7. P. 1289–1295.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

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

наличие жидкости неэкссудативной природы.

Завершая выступление, А.Ж. Фурсова констатировала, что постепенно на смену подходу «нулевой толерантности к жидкости» (*zero tolerance to fluid*) приходит подход адаптации межинъекционного интервала на

основании дифференциального анализа жидкости. Не случайно гибкое изменение межинъекционного интервала с учетом дифференцированного анализа на ОКТ прописано в современных гайдлайнах и рекомендациях экспертных сообществ по терапии нВМД.

### Пара слов о безопасности

**З**аведующая кафедрой офтальмологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, д.м.н., профессор Мария Александровна КОВАЛЕВСКАЯ сфокусировала свое выступление на внутриглазных нежелательных явлениях (НЯ) анти-VEGF-терапии и способах предупреждения их развития.

Внутриглазные НЯ анти-VEGF-терапии можно подразделить на невоспалительные (разрыв ПЭС, тракционная отслойка сетчатки, субконъюнктивальное кровоизлияние, ятрогенная катаракта, повышение внутриглазного давления, плавающее помутнение стекловидного тела и др.) и воспалительные (инфекционные и неинфекционные, или асептические). С внедрением в широкую практику новых анти-VEGF-агентов, в частности бролуцизумаба, возникла потребность в детальной дифференцировке асептических воспалительных реакций, которые могут проявляться в виде эндофтальмита, раннего асептического воспаления, ретиноваскулита.

Основная причина эндофтальмита заключается в нарушении правил асептики. Симптомы появляются через два-три дня, максимум через шесть дней после оперативного лечения или введения ингибиторов ангиогенеза. Пациенты предъявляют жалобы на снижение зрения и боль. В основе раннего асептического воспаления лежит многофакторная причина. Асептическое воспаление развивается через 1–7 дней после

ИВИ, при этом жалобы больных неспецифичны: размытое зрение, мушки, достаточно редко – боль. Ретиноваскулит – результат системной реакции. Это отсроченное асептическое воспаление, которое развивается в среднем через 25 дней и более после введения ИВИ и характеризуется неспецифичными жалобами, в частности нарушением зрения. Признаки окклюзии отмечаются в 67–85% случаев.

Результаты исследования HAWK&HARRIER позволяют оценить частоту развития ретиноваскулита на фоне терапии бролуцизумабом. Показано, что ретиноваскулит имеет место в 3,3% случаев, ретиноваскулит совместно с окклюзией сосудов сетчатки – в 2,1% случаев.

Комитет по анализу данных безопасности SRC по итогу рецензирования результатов исследования HAWK&HARRIER подтвердил возможность развития ретиноваскулита и/или окклюзии сосудов сетчатки, способных приводить к потере зрения на фоне терапии бролуцизумабом. В настоящее время бролуцизумаб – единственный анти-VEGF-агент, в инструкцию которого внесены такие нежелательные явления, как ретинальный васкулит и ретинальная сосудистая окклюзия.

Известно, что ретиноваскулит сопровождался изменением средней максимальной корригированной остроты зрения. Основные клинические проявления ретиноваскулита, развившегося вследствие ИВИ бролуцизума-

ба: реакция стекловидного тела; передняя камера – клетки, преципитаты на роговице, складки десцементовой оболочки; артерии сетчатки – сужение просвета и/или окклюзия, очаговое утолщение сосудистой стенки; вены сетчатки – изменение калибра вен с наличием расширенных и склеротических сегментов перивенулярных кровоизлияний и очагов флебита; признаки ретинальной ишемии; отек зрительного нерва; флуоресцентная ангиография сетчатки глаза (ФАГ) – задержка наполнения артерий красителем, развитие сосудистой неперфузии, ликедж красителя из пораженных сосудов и сосудов диска зрительного нерва (ДЗН).

Профессор М.А. Ковалевская рассмотрела три клинических случая.

*Клинический случай 1.* Пациентка, 74 года. Перед ИВИ бролуцизумаба: МКОЗ -0,5 (70 букв по ETDRS); отслойка ПЭС, 18 инъекций анти-VEGF-препарата в анамнезе. Через три недели после ИВИ бролуцизумаба: МКОЗ -0,1 (35 букв по ETDRS); плавающие мушки, дискомфорт в глазу, уменьшение четкости фотографии. Терапия: преднизолон в форме глазных капель. Через девять дней манифестация внутриглазного воспаления, резкое уменьшение остроты зрения до «движения руки у лица», множественные ватобразные очаги по границе ДЗН, белесоватость сетчатки в области фовеа в виде звездочки, васкулит – поражение артерий вокруг ДЗН и небольших артерий, артериовенозные перекресты и изменение калибра вен по ходу верхней височной аркады. Терапия:



## XIV Российский общенациональный офтальмологический форум

преднизолон (перорально), триамцинолон (субтенозная инъекция), глюкокортикостероид (ГКС) (глазные капли).

Спустя пять дней от предыдущего мониторинга отмечались прогрессирование признаков васкулита – большее количество ва-тообразных очагов, белесоватость и изменение калибра сосудов; ретиальная артериальная окклюзия; ФАГ (ранняя фаза) – диффузный артериальный окклюзивный васкулит с задержкой наполнения ретиальных артерий; ФАГ (поздняя фаза) – задержка наполнения артерий и изменение калибра инфраназальных ретиальных вен. Терапия: витрэктомия с диагностической биопсией, которая не выявила никаких бактериальных и грибковых культур; вирусная ПЦР и окраска по Граму – без патологии. Таким образом, спустя восемь недель после единственной ИВИ бролуцизумаба МКОЗ у пациентки оставалась низкой – на уровне «счета пальцев у лица». Комитет по анализу данных безопасности по итогу рецензирования результатов HAWK&HARRIER отметил, что практикующим врачам важно понимать, что, хотя риск воспалительного нежелательного явления вследствие применения бролуцизумаба наибольший в течение начального периода после инициации терапии, необходимо сохранять бдительность в дальнейшем, поскольку подобные эпизоды НЯ могут возникнуть и через год регулярных ИВИ.

**Клинический случай 2.** Пациентка, 77 лет, с неоваскулярной формой ВМД, длительное время находилась на анти-VEGF-терапии с положительным ответом на обоих глазах, была переведена на бролуцизумаб. После второй серии билатеральных ИВИ отмечала резкое снижение остроты зрения. Пациентка поступила в глазную клинику со снижением зрения до 0,1 (OD) и 0,5 (OS). К ней была применена максимально агрессивная терапевтическая тактика:

витрэктомия (для удаления триггерных агентов), ИВИ ГКС, местная терапия и системная терапия ГКС. Через четыре недели после операции признаки воспаления отсутствовали. Вследствие возвращения активности нВМД была возобновлена анти-VEGF-терапия другим агентом. МКОЗ стабилизировалась на уровне 0,32.

Отечественными специалистами также признается иммуноопосредованный механизм развития ретиноваскулита на фоне бролуцизумаба. Подтверждение тому – опубликованное 18 августа 2021 г. на сайте Росздравнадзора обращение к специалистам здравоохранения, касающееся новых данных о безопасности бролуцизумаба. Общее заключение: ретиноваскулит и/или окклюзия сосудов сетчатки являются НЯ, специфичными для бролуцизумаба, и характеризуются системным иммунным ответом, опосредованным зрелыми В- и Т-лимфоцитами, который может усиливать агрегацию тромбоцитов (*in vitro*).

Профессор М.А. Ковалевская привела данные исследования HAWK&HARRIER по оценке выработки антител к анти-VEGF-препаратам. Показано, что самый низкий показатель антител к препарату (всего 1–3%) отмечался в группе афлиберцепта. В группе ранибизумаба он составлял 1–8%, в группе бролуцизумаба достигал 72%. Их титр мог увеличиваться на фоне проводимой терапии. «На эти показатели мы должны ориентироваться при выборе метода анти-VEGF-терапии, особенно пациентам с историей аутоиммунного воспаления, с наличием ревматоидных факторов», – пояснила эксперт.

**Клинический случай 3.** У пациентки с нВМД после множественных ИВИ анти-VEGF-терапии сохранялись отслойка ПЭС и персистирующая СРЖ. Ей были выполнены три ИВИ бролуцизумаба, в ответ на которые отмечались признаки иммунного воспалительного ответа, характерные для

реакций гиперчувствительности 3-го и 4-го типов. ИВИ ранибизумаба после разрешения воспаления вызвало рецидив васкулита, что потребовало проведения витрэктомии. Но острота зрения у пациентки не восстановилась до прежних значений.

Многие зарубежные эксперты отмечают значительный риск развития воспалительных реакций на фоне бролуцизумаба и худшее соотношение «польза – риск» по сравнению с другими анти-VEGF-препаратами. Кроме того, внедрение бролуцизумаба в практику может потребовать от клиники дополнительных диагностических и терапевтических возможностей. Завершая выступление, профессор М.А. Ковалевская подчеркнула, что ретиноваскулит и/или окклюзия сосудов являются специфичными для бролуцизумаба НЯ, однако зафиксированные в клинической практике НЯ для отдельных препаратов не должны повлечь за собой отказ в целом от анти-VEGF-терапии, которая признана единственным лечебным методом, способствующим повышению качества жизни пациентов с нВМД.

### Заключение

**Н**а сегодняшний день патогенетически оправданным методом лечения неоваскулярной ВМД считается терапия анти-VEGF-препаратами. Результаты исследований и клинический опыт показывают, что афлиберцепт позволяет сокращать количество необходимых инъекций, а также следовать гибким проактивным режимам дозирования, в частности режиму T&E, способствуя значимому повышению функциональных параметров. Своевременное назначение афлиберцепта и регулярность его применения – одни из главных параметров, влияющих на исходы лечения нВМД в условиях реальной клинической практики. ●