

ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Гудиевская И. Г., Марченко Л. Н., Далидович А. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье описаны изменения структурных (ОКТ-биомаркеров) и функциональных показателей сетчатки глаз 53 пациентов (81 глаз) с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД), находившихся на лечении в кабинетах ретиальной патологии УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» и проходивших курс интравитреальной терапии препаратами против фактора роста эндотелия сосудов (анти-ФРЭС) с 2019 по 2023 г. Проведены анализ и оценка динамики ответа наиболее важных ОКТ-биомаркеров неоваскулярной ВМД при долговременной анти-ФРЭС терапии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, фактор роста эндотелия сосудов, хориоидальная (макулярная) неоваскуляризация, максимально корригируемая острота зрения.

Введение. Возрастная макулярная дегенерация сетчатки глаза (ВМД) — это ведущая причина слепоты у населения старше 50 лет в развитых странах [1].

Из двух форм заболевания — сухой и влажной ВМД (неоваскулярной, нВМД) — последняя характеризуется хориоидальной/макулярной неоваскуляризацией (ХНВ/МНВ) трех типов с сопутствующими экссудацией, кровоизлияниями и фиброзом в сетчатке. Такие изменения глазного дна характеризуются снижением центральной остроты зрения. Появление препаратов, подавляющих фактор роста эндотелия сосудов, изменило течение неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и дало шанс пациентам на сохранение и даже улучшение зрительных функций.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет оценить форму среза, толщину и объем ткани (морфологические особенности), а также внутреннюю архитектуру

(структурные особенности) сетчатки [2]. Накопление данных по ОКТ с преобразованием Фурье (SD-ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) у пациентов с ВМД позволило определить ОКТ-биомаркеры — структурные изменения сетчатки, которые могут быть использованы для контроля за развитием заболевания [3]. ОКТ-биомаркеры при нВМД можно разделить на две категории: с одной стороны, биомаркеры, основанные на распределении жидкости в сетчатке, а с другой — структурные биомаркеры, основанные на наличии или отсутствии специфических признаков, которые могут наблюдаться в слоях сетчатки, сосудистой оболочке или витреомакулярном интерфейсе [4]. Ретинальные жидкости наблюдаются при экссудативной ВМД и подчеркивают наличие ХНВ/МНВ, в то время как структурные биомаркеры могут наблюдаться как при экссудативной, так и при сухой ВМД и являться маркерами прогрессирования заболевания [5].

Подобран набор из 13 структурных биомаркеров нВМД, который отражает широкий спектр патологических изменений, связанных с ХНВ/МНВ, и может быть использован в клинической практике для диагностики и оценки состояния пациентов, мониторинга течения заболевания и анализа результатов терапевтических вмешательств, включая интравитреальные инъекции анти-ФРЭС препаратов.

Цель работы — оценка динамики ответа наиболее важных ОКТ-биомаркеров нВМД на долговременную анти-ФРЭС терапию, анализ их связи с показателями максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ).

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе кафедры глазных болезней УЗ «Белорусский государственный медицинский университет». В проспективное исследование были включены 53 пациента (81 глаз, из них мужчины — 32 %, женщины — 68 %) с неоваскулярной ВМД, находившихся на лечении в кабинетах ретиальной патологии УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» с 2019 по 2023 г. Средний возраст пациентов составил $70,1 \pm 7,2$ года. Для мониторинга частоты встречаемости ОКТ-биомаркеров нВМД в популяции Республики Беларусь использовали спорадический контроль — группу сравнения из 42 человек (81 глаз) сопоставимой возрастной группы, в анамнезе которых отсутствовали указания на патологию макулы.

Критериями включения в исследование было наличие неоваскулярной формы ВМД с показателями к лечению: наличие активной ХНВ/МНВ, выполнение загрузочной фазы анти-ФРЭС терапии, период наблюдения за течением анти-ФРЭС не менее 48 месяцев с промежуточной контрольной точкой. Критериями исключения были наличие в анамнезе офтальмологических заболеваний, таких как отслойка сетчатки, воспалительные за-

болевания глаз, витреомакулярный тракционный синдром, эпиретинальная мембрана, окклюзия сосудов сетчатки, глаукома, катаракта, влияющая на остроту зрения.

В офтальмологическое обследование пациентов включали данные визометрии, максимально корригированной остроте зрения (МКОЗ), при наличии искривления линий на сетке Амслера, внутриглазном давлении (БТМ, Non-Contact Tonometer, K0039, Huvitz Co.), результатах осмотра глазного дна с фотофиксацией на фундус камере (Visucam 524, Zeiss), данных оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (REVO 80, Optopol Technology).

В представленной работе оценка эффективности терапии проводилась по динамике функциональных результатов (визометрии и выравнивании линий на сетке Амслера) и структурных показателей (изменение толщины сетчатки в макулярной зоне и динамике ангиографических показателей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0.1011 Russian (StatSoft, США). Полученные результаты обработаны с вычислением медианы (Me), выборочного среднего (\bar{x}), среднеквадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации (CV), максимального (max) и минимального (min) значений. Значимость различий между количеством исходов в группе пациентов с нВМД и группе сравнения оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для проверки гипотезы о равенстве медиан в двух связанных выборках использовали критерий знаков (Z).

Результаты и их обсуждение. Мы проанализировали частоту встречаемости 13 биомаркеров нВМД у 53 пациентов (81 глаз) исследуемой группы и группы сравнения (таблица 1). С использованием критерия χ^2 Пирсона оценили значимость выявленных различий.

Таблица 1 — Частота встречаемости ОКТ-биомаркеров в глазах пациентов группы исследования и группы сравнения

ОКТ-биомаркер нВМД	Статус признака	Группа исследования (с нВМД)		Группа сравнения		χ^2 (исследование vs сравнение)
		2019	2023	2019	2023	
Отслойка НЭС/ПЭС	–	12	69	80	1	75,76**
	+	23	58	79	2	
	Z (– vs +)	2,34**		0		

Окончание табл. 1

ОКТ-биомаркер нВМД	Статус признака	Группа исследования (с нВМД)		Группа сравнения		χ^2 (исследование vs сравнение)
		2019	2023	2019	2023	
Стадия друзообразования	–	19	61	64	17	30,42**
	+	29	52	64	17	
	Z (– vs +)	2,06**		0		
Активность ХНВ	–	12	69	81	0	79,06**
	+	27	54	81	0	
	Z (– vs +)	3,25**		0		
Скрытая ХНВ	–	41	40	81	0	40,31**
	+	44	37	81	0	
	Z (– vs +)	0,89		0		
Классическая ХНВ	–	58	23	81	0	26,75**
	+	59	22	81	0	
	Z (– vs +)	0		0		
РАП ретинальная ангиоматозная пролиферация	–	72	9	81	0	7,69**
	+	74	7	81	0	
	Z (– vs +)	0,42		0		
Стадия фиброзного рубца	–	67	14	81	0	35,56**
	+	53	28	81	0	
	Z (– vs +)	2,91**		0		
Стадия дисковидного рубца	–	77	4	81	0	12,40**
	+	70	11	81	0	
	Z (– vs +)	2,26**		0		
Географическая атрофия ПЭ и хориокапилляров	–	80	1	78	3	0,16
	+	79	2	78	3	
	Z (– vs +)	0		0		
Субфовеальная атрофия/фиброз с разрывом РПЭ	–	80	1	81	0	14,85**
	+	81	0	81	0	
	Z (– vs +)	0				
Кистозная дегенерация	–	79	2	81	0	12,29**
	+	68	13	81	0	
	Z (– vs +)	3,02**		0		
Отсутствие/истончение РПЭ/сетчатки	–	74	7	78	3	127,88**
	+	61	20	78	3	
	Z (– vs +)	3,10**		0		

Примечание – «–» — биомаркер отмечен; «+» — биомаркер не отмечен.

** Значимо при $p \leq 0,01$.

В обеих группах не было отмечено случаев редкой идиопатической патологии — полипоидной хориоидальной васкулопатии (ПХВ). Все остальные биомаркеры, за исключением географической атрофии ПЭС и хориокапилляров ($\chi^2 = 0,16$), значимо чаще отмечались в сетчатке глаза с диагностированной влажной формой ВМД. Таким образом, показано, что для мониторинга течения нВМД можно использовать сокращенный набор из 11 биомаркеров. Однако для

точной диагностики и выявления редких форм заболевания, таких как ПХВ, может потребоваться использование всех 13 биомаркеров и дополнительных методов исследования.

Для сравнения частоты встречаемости ОКТ-биомаркеров в глазах пациентов с нВМД на момент постановки на учет (2019 г.) и после пятилетней анти-ФРЭС терапии (2023 г.) использовали критерий знаков Z. Статистически значимые разли-

чия показаны по признакам: отслойка НЭС/ПЭС, стадия друзообразования, активность ХНВ/МНВ, стадия фиброзного рубца, стадия дисковидного рубца, кистозная дегенерация, атрофия/истончение ПЭС. При этом с терапией ассоциированы: снижение частоты отслоек НЭС/ПЭС, активности ХНВ/МНВ и уменьшение количества друз, однако количество фиброзных и дисковидных рубцов, кист и степень истончения сетчатки в процессе лечения выросло. Эти данные могут указывать как на связанное с прогрессированием заболевания ухудшение состояния глазного дна пациентов, так и на последствия купирования васкулярного отека сетчатки, приводящие к образованию рубцов и кист. Полученные результаты демонстрируют значимое влияние анти-ФРЭС терапии на наличие и клиническую выраженность семи биомаркеров. Однако следует отметить, что пациенты могут по-разному реагировать на лечение и возможно получение менее выраженных результатов, зависящих от генетических и средовых факторов.

В некоторых глазах отмечено наличие нескольких биомаркеров нВМД (максимум

6). Каждому анализируемому глазу в соответствии с количеством отмеченных биомаркеров был присвоен ОКТ-балл от 0 до 6 (таблица 2). Частота встречаемости глаз с определенным значением ОКТ-балла в группах пациентов с нВМД и группе сравнения значимо различаются ($\chi^2 = 127,88$). В макуле 77,8 % глаз из группы сравнения мы не отметили наличия какого-либо из биомаркеров нВМД, при этом максимальное значение ОКТ-балла составило 3 и было отмечено для двух глаз в 2023 г. (наблюдалось сочетание друзообразования с отслойками НЭС/ПЭС и истончением ПЭС). До начала анти-ФРЭС терапии у пациентов с нВМД медианное и модальное значения ОКТ-балла составляли 4 (45 глаз). Лечение не оказало значимого влияния как на меры центральной тенденции выборки ($Me = 4$), так и на распределение частот встречаемости ОКТ-баллов ($Z = 1,03, p = 0,3$). Однако после пятилетней терапии отмечено увеличение частот встречаемости высоких ОКТ-баллов (5–6), при этом большинство таких изменений связаны с появлением кистозной дегенерации и рубцов макулы.

Таблица 2 — ОКТ-баллы глаз пациентов с нВМД и пациентов группы сравнения до (2019 г.) и после (2023 г.) проведения анти-ФРЭС терапии

Группа/дата обследования	ОКТ-балл						
	0	1	2	3	4	5	6
Группа сравнения/2019 г.	63	13	4	1	0	0	0
Группа сравнения/2023 г.	63	13	3	2	0	0	0
Группа исследования/2019 г.	0	7	2	14	45	11	2
Группа исследования/2023 г.	0	4	13	17	20	19	8
Всего глаз/2019 г.	63	20	6	15	45	11	2
Всего глаз/2023 г.	63	17	16	19	20	19	8

В дополнение к анализу пятилетней динамики встречаемости ОКТ-биомаркеров в сетчатке пациентов с нВМД изучили сопутствующие изменения МКОЗ и толщины пяти зон макулы (центр, верхняя, нижняя, назальная, темпоральная). Эти параметры предоставляют дополнительную информацию о состоянии макулы и остроты зрения. Описательная статистика толщины зон макулы, МКОЗ до и после анти-ФРЭС терапии представлена в таблице 3. Разница средних значений толщины зон макулы на ОКТ снимках до и после терапии статистически незначима

($t = 0,5$). При этом после прохождения терапии наблюдается увеличение размаха изменчивости ($max - min$) и коэффициента вариации исследуемых ОКТ-признаков, что может отражать различия в индивидуальном ответе пациентов на анти-ФРЭС препараты, различия в динамике развития заболевания или иные генетико-средовые факторы патогенеза.

Средневыборочные показатели МКОЗ у пациентов с нВМД в 2019 и 2023 гг. статистически значимо различаются ($t = 8,97; p = 0,05$). На фоне лечения наблюдается значимое снижение МКОЗ, что отражает про-

грессирование заболевания. Коэффициенты вариации превышают 80 %, что опять же указывает на значительное разнообразие значений внутри когорты пациентов и индивидуальные различия в отклике на лечение.

При снижении средневыборочной МКОЗ наблюдаются случаи восстановления остроты зрения до значений, которые пациент имел до появления первых признаков заболевания.

Таблица 3 — Показатели толщины зон макулы, МКОЗ у группы исследования с нВМД до начала и после прохождения анти-ФРЭС терапии

Зона макулы	До начала терапии (2019 г.)				После терапии (2023 г.)			
	\bar{x}	min	max	CV, %	\bar{x}	min	max	CV, %
Центр	296,85	192,00	578,00	25,11	291,14	80,00	629,00	33,05
Темпоральная	318,41	174,00	552,00	17,15	317,44	200,00	484,00	20,05
Верхняя	323,76	197,00	559,00	17,96	315,73	203,00	604,00	22,87
Назальная	315,39	195,00	543,00	16,84	315,06	210,00	606,00	25,02
Нижняя	318,44	178,00	600,00	17,31	306,75	200,00	529,00	20,61
МКОЗ	0,38	0,01	1,00	81,30	0,30	0,01	1,00	99,05

Сравнили толщину пяти зон макулы у пациентов с разным ОКТ-баллом морфологических изменений сетчатки (рисунок). При значении ОКТ-балла от 1 до 3 толщина на всех пяти зон макулы составила около 300 мкм, что может указывать на относительную сохранность макулярной зоны. Более высокий ОКТ-балл (4–5) ассоциирован с увеличением толщины макулярной зоны

свыше 320 мкм, т. е. с более выраженными изменениями в макулярной области и возможным прогрессированием нВМД. Увеличение толщины макулярной зоны может быть связано с накоплением жидкости, отеком, интравитреальными дегенеративными кистами или другими патологическими процессами, приводящими к снижению остроты зрения.

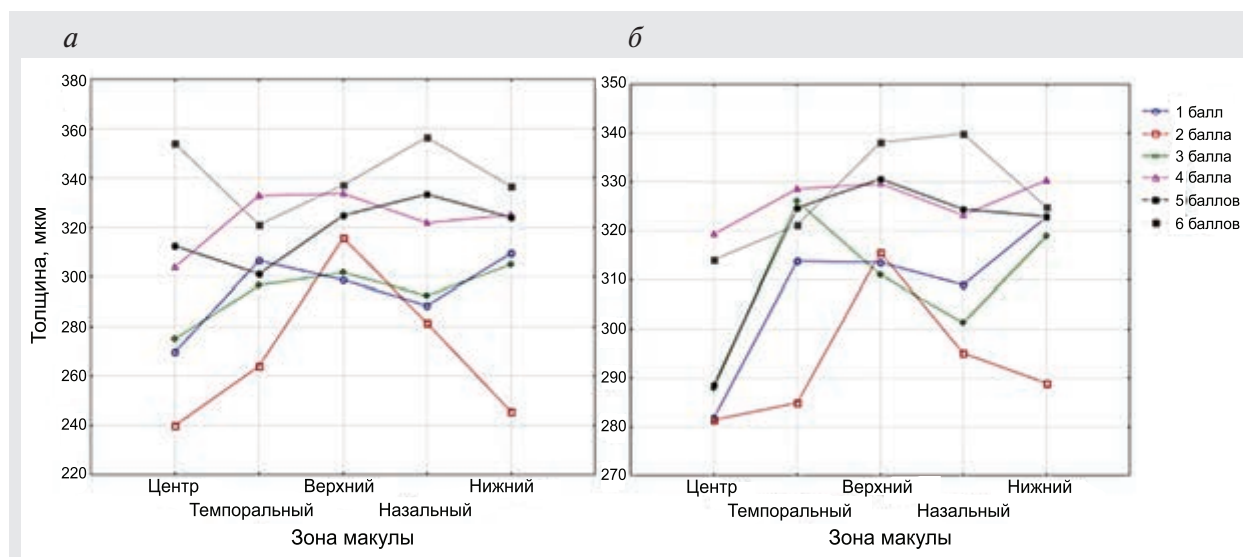


Рисунок — Толщина зон макулы (мкм) пациентов с нВМД в зависимости от ОКТ-балла морфологических изменений сетчатки: а — 2019 г.; б — 2023 г.

Заключение. Анти-ФРЭС терапия оказывает значимое влияние на встречаемость и клиническую выраженность биомаркеров при нВМД. Однако ответ пациентов на лечение

вариабелен, что может быть обусловлено генетическими и средовыми факторами.

Для диагностики и мониторинга течения нВМД можно использовать сокращенный

набор из 11 ОКТ-биомаркеров, но для редких форм заболевания, таких как ПХВ, может потребоваться использование дополнительных методов исследования.

В группе пациентов с нВМД после проведения пятилетней анти-ФРЭС терапии показаны статистически значимые отличия частоты встречаемости семи биомаркеров от их уровня зарегистрированного до начала лечения: снижение частоты отслоек НЭС/ПЭС, активности ХНВ/МНВ; увеличение количества дисковидных и фиброзных рубцов, дегенеративных кист, атрофии/истончения ПЭ сетчатки.

При диагностированной нВМД низкое значение ОКТ-балла (от 1 до 3) ассоцииро-

вано с относительной сохранностью макулярной зоны (средняя толщина около 300 мкм), накопление 4–6 биомаркеров связано с ростом толщины макулярной зоны (>320 мкм), что отражает более выраженные изменения сетчатки с прогрессированием нВМД.

Анализ изменений толщины пяти зон макулы не выявил статистически значимых различий до и после пятилетней терапии, однако возросшая вариация исследуемых признаков указывает на эффективность анти-ФРЭС терапии и стабилизацию структурных изменений сетчатой оболочки при нВМД.

Список цитированных источников

1. Age-related macular degeneration: emerging pathogenetic and therapeutic concepts / K. Gehrts [et al.] // *Ann. Med.* — 2006. — Vol. 38. — P. 450–471.
2. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes / H. E. Grossniklaus [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126. — P. 59–69.
3. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration // L. Kuehlewein [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 160. — P. 739–748.
4. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review / C. Metrangolo [et al.] // *J. of Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 2. — P. 42–58.
5. Hyperreflective dots: a new spectraldomain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration / G. Coscas [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 229. — P. 32–33.

Dynamics of biomarkers of optical coherence tomography in long-term intravitreal therapy with drugs against vascular endothelial growth factor in patients with age-related macular degeneration

Gudievskaya I. G., Marchenko L. N., Dalidovich A. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents changes in the structural and functional parameters of visual organ under the influence of intravitreal therapy with drugs against vascular endothelial growth factor in 81 eyes of 53 patients with age-related macular degeneration who were treated in the offices of retinal pathology of the 3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumov from 2019 to 2023. The analysis and evaluation of the response dynamics of the most important OCT biomarkers of neovascular AMD in long-term anti-VEGF therapy was carried out.

Keywords: age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, choroidal (macular) neovascularization, maximally corrected visual acuity.

Поступила 30.06.2023