



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17>

# Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2

Е.В. Бобыкин✉, Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев, О.В. Морозова, Н.С. Береснева

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

**Цель работы** — изучить отдаленные, в срок наблюдения 60 мес, результаты применения анти-VEGF терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. **Материал и методы.** Исследуемую группу составили 57 человек (43 женщины, 14 мужчин; медиана возраста — 62 года), остававшихся под регулярным наблюдением в течение 60 мес с «влажной» возрастной макулярной дегенерацией (вМД) — 24 случая, миопической хориоидальной неоваскуляризацией (мХНВ) — 20, макулярным отеком вследствие окклюзий вен сетчатки (МООВС) — 10, диабетическим макулярным отеком (ДМО) — 3 пациента. Характеристика группы приведена в первой части данной статьи [РОЖ, 2022; 15 (3): 11–17]. **Результаты.** Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) повысилась за время исследования с  $0,29_{0,35_{0,42}}$  до  $0,47_{0,54_{0,61}}$  ( $p < 0,00001$ ), при этом 91,2 % пациентов сохранили этот показатель или улучшили его относительно исходного уровня, а удельный вес пациентов, имевших МКОЗ 0,5, колебался в течение наблюдения от 61,4 до 73,7 %. Среднее количество интравитреальных инъекций (ИВИ), полученных пациентами, составило  $8,93_{10,84_{12,75}}$ . Выявлена и подтверждена значимая тенденция к постепенному уменьшению интенсивности лечения ( $p < 0,00001$ ). Удельный вес пациентов, получивших  $\geq 4$  ИВИ за 12 мес лечения, уменьшился с 57,9 % в первый год до 12,3 % в пятый год, а доля случаев, когда анти-VEGF терапия не возобновлялась в течение года, увеличилась с 28,1 % (второй год исследования) до 49,1 % (пятый год). Потребность в ИВИ анти-VEGF препаратов при вМД и ДМО была значительно больше, чем при МООВС и мХНВ. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают высокую эффективность анти-VEGF терапии. Для решения проблемы несвоевременного/недостаточного лечения необходимо максимально раннее начало терапии, применение наиболее эффективных (проактивных) режимов, индивидуальный подход к лечению, организационные мероприятия, направленные на повышение доступности специализированной помощи, а также изменение мышления профессионального сообщества.

**Ключевые слова:** анти-VEGF терапия; отдаленные результаты; заболевания макулы; острота зрения; толщина сетчатки; количество интравитреальных инъекций

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я., Морозова О.В., Береснева Н.С. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 7-17. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17>

# Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2

Evgeny V. Bobykin✉, Ruslan V. Buslaev, Vadim Y. Krokhaliev, Olga V. Morozova, Nadezhda S. Beresneva

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia  
oculist.ev@gmail.com

**Purpose:** to study long-term results of anti-VEGF therapy for macular diseases of patients followed up for 60 months in real clinical practice. **Materials and methods.** The research group included 57 patients (43 women, 14 men; median age 62 years) who received anti-VEGF therapy (ranibizumab, aflibercept) and remained under regular observation for 60 months. Of these, 24 patients had “wet” age-related macular degeneration (wAMD), 20 had myopic choroidal neovascularization (mCNV), 10 had macular edema due to retinal vein occlusions (MERVO), and 3 patients had diabetic macular edema (DME). Statistical analysis of demographic indicators and treatment results was carried out using STATISTICA 13.3 software: conditions of normality for variables, nonparametric and parametric criteria were determined, and rank analysis of variance was carried out. The characteristics of the study group are given in the first part of this article [ROJ, 2022; 15 (3): 11–17]. **Results.** Over the research period, the best corrected visual acuity (BCVA) increased from  $0.29_{0.35}$  to  $0.47_{0.54}$  ( $p < 0.00001$ ); 91.2 % of patients maintained the indicator or improved it with regard to the baseline. The proportion of subjects with  $BCVA \geq 0.5$  ranged from 61.4 to 73.7 % during the research period. The average number of intravitreal injections (IVI) received by the patients was  $8.93_{10.84}$ . We revealed a tendency towards a gradual decrease in the intensity of treatment and confirmed it ( $p < 0.00001$ ). The proportion of patients who received 4 IVI or more over 12 months of treatment decreased from 57.9 % in the first year to 12.3 % in the fifth year, and the proportion of cases where anti-VEGF therapy did not need to be resumed before the end of the year of treatment increased from 28.1 % (in the second year of research) to 49.1 % (in the fifth year). The need for IVI anti-VEGF drugs in wAMD and DME was significantly greater than in MERVO and mCNV. **Conclusion.** The results confirm high efficiency of anti-VEGF therapy. To solve the issue of ill-timed or insufficient treatment, it is necessary to start the therapy as early as possible, use the most effective (proactive) regimens, apply individualized approach to the treatment, take organizational measures aimed at facilitation of access to specialized care, and, generally, to change the attitude of the professional community.

**Keywords:** anti-VEGF therapy; long-term results; macular diseases; visual acuity; retinal thickness; number of intravitreal injections

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** no authors has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhaliev V.Y., Morozova O.V., Beresneva N.S. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 7-17 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17>

Характеристика исследуемой группы приведена в первой части данной статьи [1].

С учетом значительной продолжительности наблюдения представляет интерес временная динамика показателей, в частности максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ), а также количества интравитреальных инъекций (ИВИ) в каждый год лечения и коэффициента интенсивности терапии (КИТ). Для ее оценки использовали сравнение исходных значений с данными через 12, 24, 36, 48 и 60 мес с помощью рангового дисперсионного анализа (ANOVA) Фридмана и критерия Вилкоксона (относительно исходных данных). Для оценки согласованности результатов применяли коэффициент конкордантности Кендалла.

Анализ динамики МКОЗ (табл. 1, рис. 1) показал существенный прирост показателя в течение первого года лечения с последующим сохранением при диабетическом макулярном отеке (ДМО) и макулярном отеке вследствие окклюзий вен сетчатки (МООВС) или незначительным регрессом достигнутых значений при «влажной» возрастной макулярной дегенерации (вВМД) и миопической хориоидальной неоваскуляризации (мХНВ). Статистическая значимость изменений МКОЗ в группе на протяжении всего времени исследования была подтверждена как данными

анализа Фридмана ( $p < 0,00001$ ; при этом низкое значение коэффициента Кендалла — 0,261 — указывает на значительную вариабельность реакции разных пациентов), так и показателями критерия Вилкоксона ( $p < 0,00001$  относительно исходных данных по окончании каждого года исследования). Анализ отдельных нозологий не подтвердил статистически прирост показателя у пациентов с ДМО (ввиду недостаточной выборки). У пациентов с мХНВ выявлены более низкие показатели р-значения в сочетании с большими значениями коэффициента Кендалла, что указывает на более стабильные функциональные результаты.

Удельный вес пациентов с высокой МКОЗ (0,5 и выше) увеличился за первые 12 мес лечения с 28,1 % (16 пациентов) до 73,7 % (42 пациента), оставался относительно стабильным в течение 3 последующих лет и умеренно снизился до 61,4 % (35 случаев) к окончанию исследования (рис. 2). Количество пациентов с исходно низкой (не более 0,1) МКОЗ за первый год терапии уменьшилось с 9 (15,8 %) до одного (1,8 %), к 24 мес возросло до 3 (5,3 %) и оставалось стабильным до окончания пятого года лечения.

Динамика МКОЗ у пациентов с различными нозологиями представлена на рисунке 3. В целом в исследуемой группе за время исследования стабилизация остроты зрения отмечена в 19 (33,3 %) случаях, повышение показателя —

**Таблица 1.** Динамика основных морфофункциональных показателей пациентов исследуемой группы (n = 57)  
**Table 1.** Change of the main morphological and functional indicators of patients in the study group (n = 57)

Показатель, нозология Indicator, diagnosis	Срок наблюдения Observation period						
	исходно initially	12 мес 12 month	24 мес 24 month	36 мес 36 month	48 мес 48 month	60 мес 60 month	
Максимальная корригирован- ная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): среднее [95%-ный доверительный интервал] Best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): mean [95% confidence interval]	Значение Value	0,42 <sub>0,31</sub> 0,52	0,60 <sub>0,49</sub> 0,72	0,54 <sub>0,43</sub> 0,65	0,56 <sub>0,45</sub> 0,67	0,52 <sub>0,40</sub> 0,63	0,50 <sub>0,40</sub> 0,60
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient		p = 0,00028; 0,195				
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 20	Значение Value	0,28 <sub>0,18</sub> 0,38	0,58 <sub>0,49</sub> 0,67	0,62 <sub>0,53</sub> 0,70	0,55 <sub>0,45</sub> 0,65	0,56 <sub>0,46</sub> 0,66	0,52 <sub>0,41</sub> 0,62
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient		p < 0,00001; 0,386				
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3	Значение Value	0,52 <sub>-0,11</sub> 1,14	0,77 <sub>0,39</sub> 1,15	0,68 <sub>-0,12</sub> 1,49	0,78 <sub>0,22</sub> 1,34	0,83 <sub>0,31</sub> 1,35	0,77 <sub>-0,08</sub> 1,57
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient		p = 0,657; 0,219				
Макулярный отек вследствие окклюзий ven сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Значение Value	0,30 <sub>0,16</sub> 0,44	0,58 <sub>0,31</sub> 0,84	0,62 <sub>0,35</sub> 0,89	0,61 <sub>0,35</sub> 0,87	0,65 <sub>0,39</sub> 0,90	0,63 <sub>0,38</sub> 0,88
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient		p = 0,00055; 0,438				

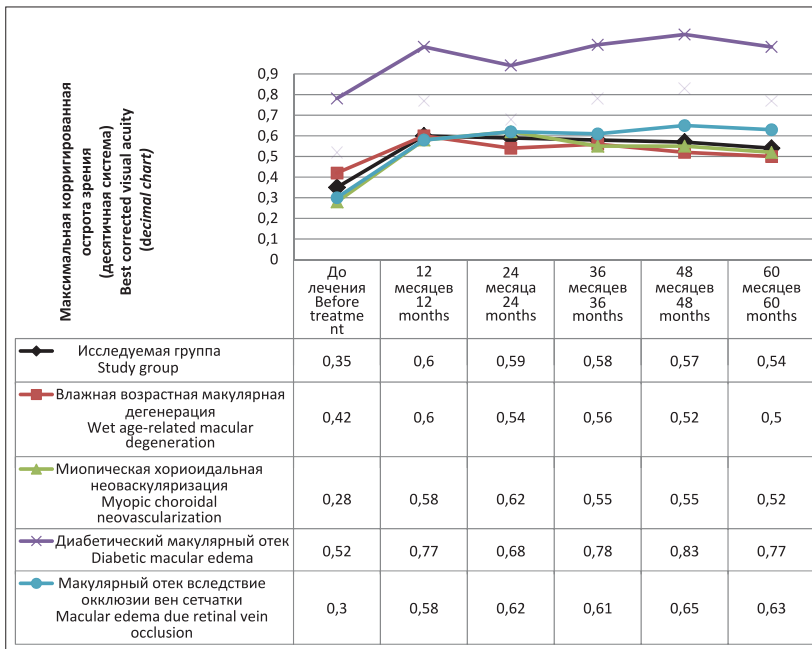
Толщина сетчатки в центральной зоне исследуемого глаза, мкм: среднее [95%-ный доверительный интервал] Central retinal thickness of the examined eye, μm: mean [95% confidence interval]	Всего Total n = 57	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	—	p = 0,0051	p = 0,012	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0077
		Значение Value	0,29 0,35 <sub>0,42</sub>	0,53 0,60 <sub>0,67</sub>	0,52 0,59 <sub>0,66</sub>	0,51 0,58 <sub>0,65</sub>	0,50 0,57 <sub>0,64</sub>	0,47 0,54 <sub>0,61</sub>
		p < 0,00001; 0,261						
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	—	p < 0,000001	p = 0,000001	p = 0,000002	p = 0,000005	p = 0,000007
«Влажная» возрастная макулярная дегенерация “Wet” age-related macular degeneration n = 24		Значение Value	304,0 343,4 <sub>382,7</sub>	245,8 284,2 <sub>322,5</sub>	227,8 265,8 <sub>303,7</sub>	226,7 261,4 <sub>296,1</sub>	207,8 237,5 <sub>267,3</sub>	190,6 209,8 <sub>229,1</sub>
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	—	p < 0,00001; 0,338				
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 20		Значение Value	292,9 324,3 <sub>355,7</sub>	259,1 273,8 <sub>288,4</sub>	260,6 286,9 <sub>313,1</sub>	229,2 246,3 <sub>263,3</sub>	234,7 251,7 <sub>268,7</sub>	235,6 264,9 <sub>294,2</sub>
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	—	p = 0,02	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,0002	p = 0,00004
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3		p = 0,00007; 0,264						
		Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	—	p = 0,0051	p = 0,070	p = 0,00010	p = 0,00068	p = 0,0036
		Значение Value	42,9 397,3 <sub>751,8</sub>	-97,9 373 <sub>843,9</sub>	120,5 288,3 <sub>456,2</sub>	140,5 239 <sub>328,5</sub>	155,6 247,3 <sub>339,0</sub>	139,2 254,7 <sub>370,2</sub>
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	—	p = 0,147; 0,545				

Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	408,1	478,1 <sub>548,1</sub>	p = 0,29	p = 0,11	p = 0,11	p = 0,11	p = 0,11	
				197,7	246,3 <sub>294,9</sub>	223,4	284 <sub>344,6</sub>	221,4	265,5 <sub>309,6</sub>
Всего Total n = 57	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	336,0	363,2 <sub>390,3</sub>	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0069	p = 0,0077	
				257,3	278,5 <sub>299,8</sub>	257,3	277,5 <sub>297,8</sub>	238,9	255,6 <sub>272,3</sub>
				p < 0,00001; 0,273					
	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)			p = 0,000004	p = 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001	
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient								
	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)								

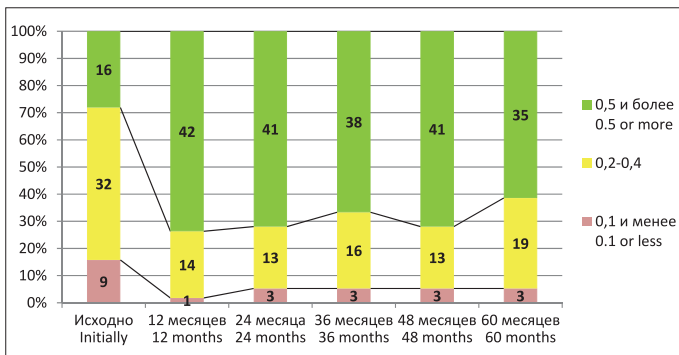
у 33 (57,9 %) пациентов, снижение — у 5 (8,8). Наиболее распространенным исходом лечения стало существенное — на 0,3 и более — повышение МКОЗ. При ВМД встречались все варианты исходов, наиболее часто (в половине случаев, 12 из 24) отмечена стабилизация показателя, а повышение МКОЗ встречалось чаще, чем снижение (9 и 3 случая соответственно). У пациентов с ДМО зафиксированы 2 случая существенного прироста МКОЗ против одного случая умеренного снижения. Из 20 пациентов с МХНВ у 15 (75 %) отмечено повышение остроты зрения, из них у 10 (50 %) на 0,3 и более; в 4 (20 %) случаях отмечена стабилизация показателя и в одном — существенное снижение из-за прогрессирования хориоретинальной атрофии. В когорте МООВС случаев снижения МКОЗ зафиксировано не было, у 3 (30 %) пациентов показатель был стабилен, а в 7 (70 %) повысился.

Изменения ТСЦЗ (см. табл. 1, рис. 4) выражались в статистически значимом уменьшении показателя в первый год лечения со стабилизацией во второй год и последующим медленным снижением до конца исследования. Такая тенденция была характерна в первую очередь для пациентов с ВМД, в то время как при других нозологиях отмечались умеренные повышения показателя (в частности, при МХНВ и МООВС на втором году лечения) с последующим повторным уменьшением. Снижение ТСЦЗ за время исследования было статистически значимым как в группе в целом, так и при всех нозологиях (исключая ДМО ввиду недостаточного объема выборки, а также показатели пациентов с МХНВ по итогам второго года лечения). Так, результат анализа Фридмана в исследуемой группе составил  $p < 0,00001$  при значении коэффициента Кендалла 0,273, а показатели критерия Вилкоксона не превышали  $p < 0,000004$  (относительно исходных данных по окончании каждого года исследования). Таким образом, можно констатировать отличные анатомические результаты анти-VEGF терапии, достигнутые уже на первом году лечения при всех заболеваниях, а продолжающееся снижение ТСЦЗ на четвертом и пятом году исследования у пациентов с ВМД и МООВС может указывать на развитие у части пациентов хориоретинальной атрофии.

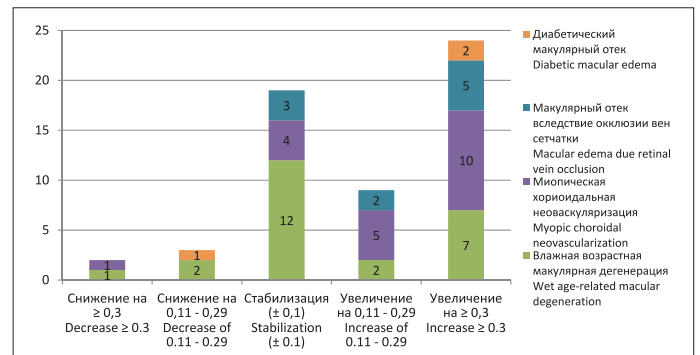
Количество ИВИ, полученных пациентами, имело тенденцию к постепенному уменьшению, однако значительно различалось в зависимости от нозологии (табл. 2, рис. 5). В группе в целом данная закономерность подтверждена результатами анализа Фридмана ( $p < 0,00001$  при значении коэффициента конкордантности Кендалла 0,528), а также показателями критерия Вилкоксона



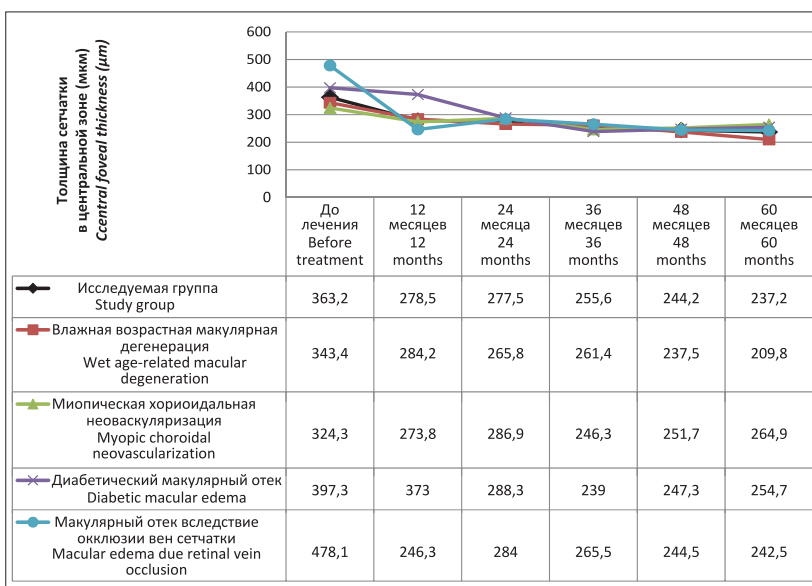
**Рис. 1.** Динамика максимальной корригированной остроты зрения исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) за время лечения  
**Fig. 1.** Change of the best corrected visual acuity of the studied eye of the patients in the study group (n = 57) during the treatment



**Рис. 2.** Динамика удельного веса различных значений максимальной корригированной остроты зрения (десятичная система) исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) за время лечения  
**Fig. 2.** Change of the specific gravity of different values of the best corrected visual acuity (decimal chart) of the studied eye of the patients of the study group (n = 57) during the treatment



**Рис. 3.** Динамика значений максимальной корригированной остроты зрения (десятичная система) исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) с различными нозологиями за время лечения  
**Fig. 3.** Change of best corrected visual acuity (decimal chart) values of the studied eye of the patients of the study group (n = 57) with different nosologies during the treatment



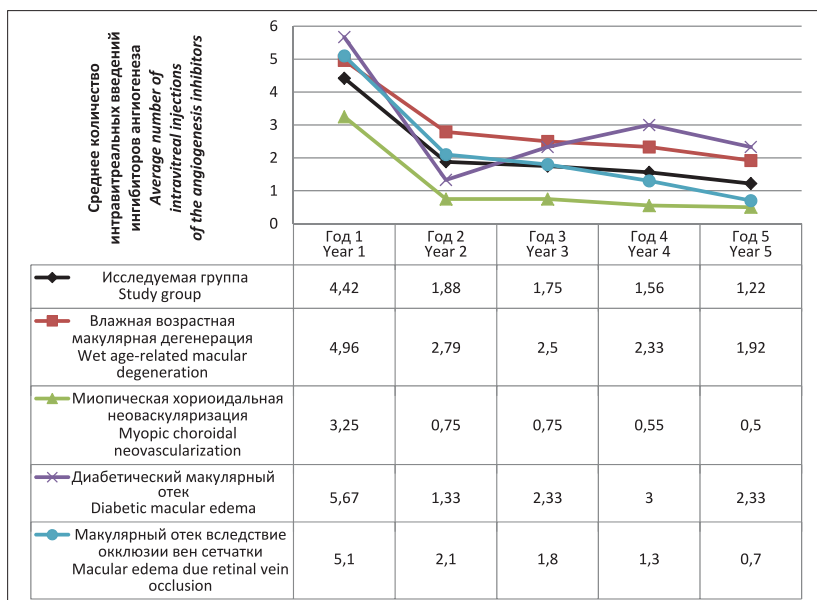
**Рис. 4.** Динамика толщины сетчатки в центральной зоне исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) за время лечения  
**Fig. 4.** Change of central retinal thickness of the studied eye of the patients of the study group (n=57) during treatment

**Таблица 2.** Динамика характеристик интенсивности антиангиогенной терапии пациентов исследуемой группы (n = 57)  
**Table 2.** Change of the characteristics of the intensity of anti-VEGF therapy in patients of the study group (n = 57)

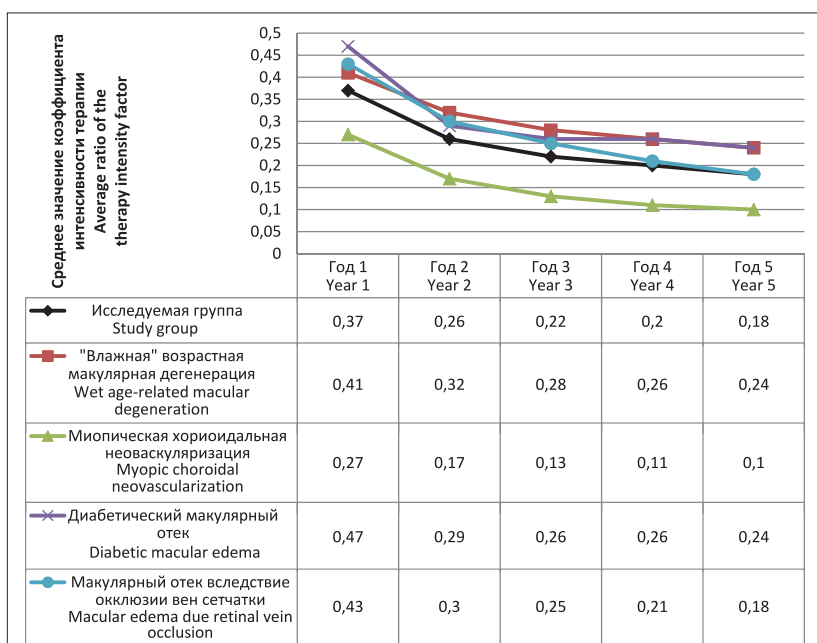
Показатель, нозология Indicator, diagnosis		Срок наблюдения Observation period				
		исходно initially	12 мес 12 month	24 мес 24 month	36 мес 36 month	48 мес 48 month
Количество ИВИ за 12 мес: среднее [95%-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections during 12 months: mean [95% confidence interval]	«Влажная» возрастная макулярная дегенерация «Wet» age-related macular degeneration n = 24	4,13 4,96 <sub>3,79</sub>	2,00 2,79 <sub>3,58</sub>	1,68 2,50 <sub>3,32</sub>	1,63 2,33 <sub>3,03</sub>	1,27 1,92 <sub>2,56</sub>
	Значение Value Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,402				
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic chorioidal neovascularization n = 20	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,00017	p = 0,46	p = 0,47	p = 0,20
	Значение Value	2,61 3,25 <sub>3,89</sub>	0,25 0,75 <sub>1,25</sub>	0,27 0,75 <sub>1,23</sub>	0,06 0,55 <sub>1,04</sub>	-0,08 0,50 <sub>1,08</sub>
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,655				
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,000089	p = 1,00	p = 0,39	p = 0,50
Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Значение Value	0,50 5,67 <sub>10,84</sub>	-2,46 1,33 <sub>5,13</sub>	-1,46 2,33 <sub>6,13</sub>	-1,97 3,00 <sub>7,97</sub>	-2,84 2,33 <sub>7,50</sub>
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,146; 0,568				
Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,11	p = 0,65	p = 0,65	p = 0,18
	Значение Value	3,69 5,10 <sub>6,51</sub>	0,61 2,10 <sub>3,59</sub>	0,30 1,80 <sub>3,30</sub>	0,04 1,30 <sub>2,56</sub>	-0,13 0,70 <sub>1,53</sub>
Всего Total n = 57	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,00001; 0,741				
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,0051	p = 0,40	p = 0,16	p = 0,11
Всего Total n = 57	Значение Value	3,90 4,42 <sub>4,94</sub>	1,39 1,88 <sub>2,37</sub>	1,27 1,75 <sub>2,24</sub>	1,22 1,56 <sub>2,01</sub>	0,82 1,23 <sub>1,64</sub>
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,528				
Всего Total n = 57	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p < 0,000001	p = 0,49	p = 0,18	p = 0,059

Коэффициенты интенсивности терапии за период с начала лечения: среднее [95%-ный доверительный интервал] Coefficient of the intensity of anti-VEGF therapy from the treatment beginning: mean [95 % confidence interval]	«Влажная» возрастная макулярная дегенерация “Wet” age-related macular degeneration n = 24	Значение Value Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	0,34 0,41 <sub>0,48</sub>	0,26 0,32 <sub>0,38</sub>	0,23 0,28 <sub>0,34</sub>	0,21 0,26 <sub>0,31</sub>	0,19 0,24 <sub>0,29</sub>
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	–	p = 0,000099	p = 0,0021	p = 0,0045	p = 0,0015	p = 0,0015
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 20	Значение Value Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	0,22 0,27 <sub>0,32</sub>	0,13 0,17 <sub>0,21</sub>	0,10 0,13 <sub>0,17</sub>	0,08 0,11 <sub>0,14</sub>	0,06 0,10 <sub>0,13</sub>	0,06 0,10 <sub>0,13</sub>
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	–	p = 0,000089	p = 0,00068	p = 0,00046	p = 0,0015	p = 0,0015
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3	Значение Value Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	0,04 0,47 <sub>0,91</sub>	-0,08 0,29 <sub>0,66</sub>	0,04 0,26 <sub>0,48</sub>	-0,01 0,26 <sub>0,52</sub>	-0,05 0,24 <sub>0,54</sub>	-0,05 0,24 <sub>0,54</sub>
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	–	p = 0,11	p = 0,42	p = 1,00	p = 0,29	p = 0,29
Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Значение Value Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	0,31 0,43 <sub>0,54</sub>	0,19 0,30 <sub>0,41</sub>	0,14 0,25 <sub>0,36</sub>	0,11 0,21 <sub>0,32</sub>	0,09 0,18 <sub>0,28</sub>	0,09 0,18 <sub>0,28</sub>
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	–	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0077	p = 0,0051	p = 0,0051
Всего Total n = 57	Значение Value Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	0,33 0,37 <sub>0,41</sub>	0,22 0,26 <sub>0,30</sub>	0,19 0,22 <sub>0,26</sub>	0,17 0,20 <sub>0,23</sub>	0,15 0,18 <sub>0,21</sub>	0,15 0,18 <sub>0,21</sub>
	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	–	p < 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001





**Рис. 5.** Динамика среднего ежегодного количества интравитреальных инъекций, полученных пациентами исследуемой группы (n = 57) за время лечения  
**Fig. 5.** Change of the average annual number of intravitreal injections received by patients of the study group (n = 57) during treatment



**Рис. 6.** Динамика коэффициента интенсивности терапии, полученной пациентами исследуемой группы (n = 57) за время лечения  
**Fig. 6.** Change of the therapy intensity factor in patients of the study group (n = 57) during treatment

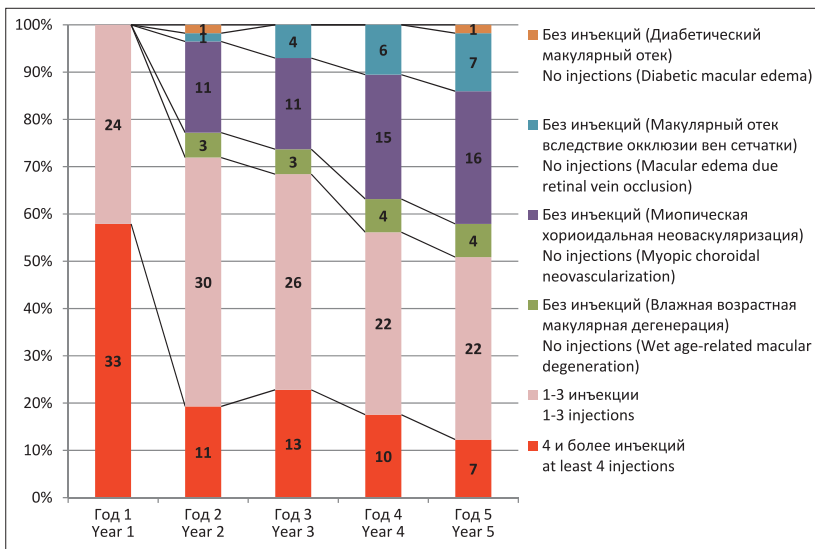
( $p < 0,000001$  за второй год относительно первого и  $p > 0,05$  относительно данных предыдущего года за все последующие). Такая особенность была характерна для всех нозологий, исключая ДМО, при этом наибольшее количество ИВИ получали пациенты с вВМД, а наименьшее — с мХНВ. У пациентов с ДМО количество процедур после резкого снижения на второй год лечения (с 5,67 до 1,33 ИВИ) увеличилось в третий (2,33) и четвертый (3,00) год с повторным снижением (до 2,33 ИВИ) на пятый году терапии (при количестве наблюдений, недостаточном для статистического анализа).

Схожие закономерности установлены при анализе КИТ, который является производным от количества ИВИ, выполненных за отрезок

времени. Показатель всей группы уменьшался в течение всего времени исследования: критерий Фридмана  $p < 0,00001$  при коэффициенте конкордантности 0,733 (высокая согласованность результатов), критерий Вилкоксона  $p < 0,000001$  за каждый последующий год относительно предыдущего (рис. 6). При этом статистически подтвержденное ежегодное снижение КИТ было характерно для всех нозологий, за исключением ДМО (недостаточное количество наблюдений).

Оценивали также удельный вес наблюдений с различным количеством ИВИ в разные годы наблюдения (рис. 7). Доля пациентов, получивших 4 и более ИВИ за 12 мес лечения, уменьшилась с 57,9 % (33 случая) в первый год до 12,3 % (7 человек) за пятый год. Количество испытуемых, получавших небольшое количество ИВИ (от 1 до 3 за 12 мес) варьировало не столь существенно: от 30 (52,6 %) на втором году наблюдения до 22 (38,6 %) в последние два года. Начиная со второго года увеличивалось количество случаев, когда анти-VEGF терапия не возобновлялась: с 16 (28,1 %) до 28 (49,1 %) к пятому году наблюдения. При этом хорошо заметно, что при мХНВ и МООВС удельный вес таких пациентов был значительно выше и достиг на пятом году исследования 80 и 70 % соответственно. При вВМД этот показатель не превышал 16,7 %, а при ДМО — 33,3 %. Таким образом, анализ количества ИВИ и КИТ продемонстрировал большую потребность в лечении, характерную для вВМД и ДМО по сравнению с МООВС и мХНВ.

Из сопутствующих заболеваний глаз, получавших лечение, наиболее распространенным была катаракта. До начала лечения помутнения хрусталика зафиксированы в 17 из 50 факических глаз, в 7 случаях диагностирована артефакция. За 60 мес исследования катаракта развилась в 11 случаях, которые мы не склонны ассоциировать с анти-VEGF терапией (средний возраст пациентов — 68,7 года); хирургия хрусталика не проводилась. Из 17 глаз, имевших катаракту исходно, на 6 была выполнена ультразвуковая факоэмульсификация с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (в одном случае у пациента, имевшего глаукому до начала исследования, — одновременно с непроникающей глубокой склерэктомией). На момент начала антиангиогенной терапии были выявлены также различные варианты периферических витреохориоретинальных дистрофий (20 случаев), глаукома (у 5 человек) и помутнения роговицы (2 глаза). За время исследования некоторые пациенты получали лазерное лечение: коагуляция сетчатки по поводу периферических дистрофий была выполнена в 7 случаях, а по поводу ретинопатий (диабетической и посттромботической) — у 4 пациентов. В 2 из 5 случаев глаукомы потребовалась коррекция медикаментозного гипотензивного лечения, в одном случае была выполнена непроникающая фистулизирующая операция с последующей медикаментозной терапией;



**Рис. 7.** Ежегодное количество интравитреальных инъекций, полученных пациентами исследуемой группы (n = 57) за время исследования  
**Fig. 7.** Annual number of intravitreal injections received by patients in the study group (n = 57) during the study

случаев выраженного прогрессирования глаукомной нейрорепарации не зафиксировано. На этом основании мы положительно оцениваем профиль безопасности анти-VEGF терапии препаратами Ранибизумаб и Афлиберцепт.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью нашей работы стало то, что по причине ограниченного количества наблюдений в исследование были включены пациенты с различными нозологиями. Такой подход позволил проанализировать некоторые аспекты применения анти-VEGF терапии в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, но нам не удалось в достаточной мере изучить отдельные нозологии (в частности, ДМО), а также сравнить применявшиеся препараты. Для сбора и анализа более значительных выборок испытываемых целесообразна организация многоцентровых исследований или регистров пациентов с различными патологиями.

Наш опыт показывает, что в рутинной практике возможно достижение благоприятных долгосрочных результатов. Примерно одна треть наших пациентов (57 из 169, 33,7 %) оказалась привержена долгосрочному наблюдению. Их удельный вес значительно отличался при разных нозологиях (80,0 % при мХНВ, 50,0 % при МООВС, 21,8 % при ВМД, 21,4 % при ДМО), что связано с комплексом причин, включающим различие в возрасте пациентов, тяжесть сопутствующей патологии, интенсивность бремени лечения и результаты терапии. Подавляющее большинство (52 (91,2 %) из 57) пациентов, оставшихся под наблюдением на протяжении 60 мес, сохранили или улучшили МКОЗ относительно исходных показателей. При этом от 61,4 до 73,7 % из них имели в ходе исследования МКОЗ  $\geq 0,5$  на фоне тенденции к уменьшению количества ИВИ ингибиторов ангиогенеза. Этот факт подчеркивает важность ранней диагностики и начала терапии для повышения приверженности пациентов лечению.

В целом результаты нашей работы согласуются с данными современных исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики и показывающих, что при постоянном регулярном лечении у части пациентов возможно повышение и долгосрочное (до 10 лет и более) сохране-

ние зрительных функций, но во многих случаях острота зрения необратимо снижается на фоне развития атрофии и фиброза в результате естественного прогрессирования заболевания [2–5].

Другой важный аспект обсуждается в обзоре исследований («свидетельств из реального мира» (Real World Evidence, RWE) об анти-VEGF терапии ВМД, опубликованном J. Monés и соавт. в 2020 г. Помимо констатации факта недостаточного лечения, связанного с бременем ИВИ и контрольных посещений, лежащим на пациентов и лиц, осуществляющих уход, и приводящего к снижению МКОЗ, авторы отметили «общую установку в офтальмологическом сообществе, в соответствии с которой долгосрочная выгода от лечения невозможна, что приводит к плохому соблюдению режима терапии и созданию порочного круга». Для решения проблемы предложено применение более эффективных/проактивных подходов, разработка новых методов лечения, требующих менее частых ИВИ / мониторинговых визитов, а также изменение мышления сообщества, которое способствует недостаточному лечению [6]. Мы солидарны с зарубежными коллегами и

полагаем, что наш опыт подтверждает как возможность успешного долгосрочного применения анти-VEGF терапии в реальной клинической практике, так и обоснованность рассмотренных способов оптимизации результатов. Мы считаем также целесообразным использовать такие инструменты, как максимально раннее выявление показаний и, соответственно, скорейшее начало антиангиогенной терапии, применение индивидуального подхода к лечению, а также организационные мероприятия, направленные на повышение доступности специализированной помощи.

## ВЫВОДЫ

1. Подтвержден статистическими методами прирост МКОЗ в исследуемой группе за время исследования ( $s_{0,29} 0,35_{0,42}$  до  $0,47_{0,54} 0,61$ ;  $p < 0,00001$ ), при этом 91,2 % пациентов сохранили или улучшили показатель относительно исходных данных, а удельный вес испытуемых, имевших МКОЗ  $\geq 0,5$ , колебался от 61,4 до 73,7 % в течение наблюдения.

2. Анатомические результаты применения анти-VEGF терапии выразились в снижении ТСЦЗ в исследуемой группе с исходных  $336,0_{363,2} 390,3$  мкм до  $257,3_{278,5} 299,8$  мкм за первый год лечения ( $p = 0,000004$ ) с дальнейшим замедлением темпов снижения показателя, сохранявшегося вплоть до окончания исследования (до  $221,7_{237,2} 252,8$  мкм).

3. Среднее количество ИВИ, полученных пациентами исследуемой группы, составило  $8,93_{10,84} 12,75$ . Выявлена и подтверждена статистически тенденция к постепенному уменьшению интенсивности лечения ( $p < 0,00001$ ). Удельный вес пациентов, получивших  $\geq 4$  ИВИ за 12 мес лечения, уменьшился с 57,9 % в первый год до 12,3 % в пятый год, а доля случаев, когда анти-VEGF-терапия не возобновлялась в течение года, увеличилась с 28,1 % (второй год исследования) до 49,1 % (пятый год). Потребность в ИВИ анти-VEGF препаратов при ВМД и ДМО была значительно больше, чем при МООВС и мХНВ.

4. Наши данные подтверждают, что в рутинной практике возможно достижение благоприятных долгосрочных результатов анти-VEGF терапии заболеваний макулы. Более трети наших пациентов (57 (33,7 %) из 169) наблюдались в течение 60 мес, при этом их удельный вес значительно отли-

чался при разных нозологиях: 80,0 % при МХНВ, 50,0 % при МООВС, 21,8 % при ВМД, 21,4 % при ДМО.

#### Литература/References

1. *Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я., Морозова О.В., Береснева Н.С.* Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 11–17. [Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhaliev V.Y., Morozova O.V., Beresneva N.S. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17>
2. *Starr M.R., Kung F.F., Mejia C.A., et al.* Ten-year follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2020; 40 (9): 1665–72. doi: 10.1097/IAE.0000000000002668
3. *Kung F.F., Starr M.R., Bui Y.T., et al.* Long-term follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-Vascular Endothelial Growth Factor injections. *Ophthalmology Retina*. 2020; 4 (11): 1047–53. doi: 10.1016/j.oret.2020.05.005
4. *Spooner K., Fraser-Bell S., Hong T., et al.* Long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. The LATAR Study Report 1: Ten-year, real-world outcomes. *Ophthalmology Retina*. 2020. Available online 29 September 2020. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.019
5. *Wolff B., Macioce V., Vasseur V., et al.* Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular disease: A single-centre French study. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2020; 48 (5): 636–43. doi: 10.1111/ceo.13742
6. *Monés J., Singh R.P., Bandello F., et al.* Undertreatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy in the real world: The Need for A change of mindset. *Ophthalmologica*. 2020; 243: 1–8 <https://doi.org/10.1159/000502747>

**Вклад авторов в работу:** Е.В. Бобыкин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи; Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; О.В. Морозова, Н.С. Береснева — сбор данных.

**Author's contribution:** E.V. Bobykin — concept and design of the study, writing of the article; A.A. Aprelev — data collection and processing; R.V. Buslaev, V.Y. Krokhaliev — concept and design of the study, data interpretation, analysis and interpretation of the results; O.V. Morozova, N.S. Beresneva — data collection.

*Поступила: 20.12.2020. Переработана: 08.01.2021. Принята к печати: 20.01.2021*  
*Originally received: 20.12.2020. Final revision: 08.01.2021. Accepted: 20.01.2021*

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

**Евгений Валерьевич Бобыкин** — д-р. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

**Руслан Вячеславович Буслаев** — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

**Вадим Яковлевич Крохалев** — канд. геол.-минерал. наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики

**Ольга Викторовна Морозова** — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

**Надежда Сергеевна Береснева** — клинический ординатор кафедры офтальмологии

**Для контактов:** Евгений Валерьевич Бобыкин,  
[oculist.ev@gmail.com](mailto:oculist.ev@gmail.com)

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia  
**Evgeny V. Bobykin** — Dr. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology

**Ruslan V. Buslaev** — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology

**Vadim Y. Krokhaliev** — Cand. of Geology-Mineralogy Sci., associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics

**Olga V. Morozova** — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology

**Nadezhda S. Beresneva** — clinical resident, chair of ophthalmology

**Contact information:** Evgeny V. Bobykin,  
[oculist.ev@gmail.com](mailto:oculist.ev@gmail.com)