

# Структурно-функциональные критерии эффективности применения нейротропной терапии после проведения анти-VEGF-терапии у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией

Н.С. Жайворонок<sup>1</sup>В.В. Егоров<sup>1,2</sup>Г.П. Смолякова<sup>1,2</sup>Л.П. Данилова<sup>1,2</sup>Л.П. Еманова<sup>1</sup>Д.А. Поваляева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация

<sup>2</sup> НГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Хабаровского края  
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(4):508–514

**Цель.** Оценить клиническую эффективность сочетанного применения афлиберцепта и мельдония при тахифилаксии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) к ранибизумабу. **Пациенты и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов лечения нВМД в 25 глазах (25 пациентов) в возрасте от 52 до 79 лет. Основным критерием включения пациентов в исследование явилось наличие у них нВМД, резистентной к интравитреальным введениям (ИВВ) ингибитора VEGF ранибизумаба, при остроте зрения не ниже 0,1. Из исследования исключены пациенты с иной офтальмологической патологией, сопровождающейся развитием макулярного отека, а также с глаукомой и после любых глазных операций, выполненных в период исследования. Перед применением афлиберцепта всем пациентам в течение 1,5–2 лет проводили терапию ранибизумабом (от 5 до 7 инъекций). Отсутствие при этом стойкого позитивного результата явилось основанием для перевода данных пациентов на курсовое лечение афлиберцептом (3 ежемесячные инъекции) для усиления антивазопротрофиативного воздействия. Пациенты были разделены на две группы — основную и группу сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, остроте зрения и типу хориоидальной неоваскуляризации. В основной группе 3-кратное ИВВ афлиберцепта было дополнено парабульбарными инъекциями 0,5 мл раствора мельдония (с концентрацией 500 мг/5 мл) ежедневно в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения мельдоний не получали. **Результаты.** Дополнительное применение мельдония в основной группе привело к увеличению в 1,5 раза максимальной скорректированной остроты зрения, в 1,2 раза — амплитуды β-волны общей электроретинографии, сохранению нейро- и пигментного эпителия сетчатки, полному регрессу неоваскуляризации относительно группы сравнения. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о клинической целесообразности дополнительного применения курсового лечения мельдонием у пациентов с резистентной к ранибизумабу нВМД при ИВВ афлиберцепта для улучшения зрительных функций и стабилизации дистрофических изменений нейросенсорной сетчатки, пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя.

**Ключевые слова:** неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, тахифилаксия, афлиберцепт, мельдоний

**Для цитирования:** Жайворонок Н.С., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П., Поваляева Д.А. Структурно-функциональные критерии эффективности применения нейротропной терапии после проведения анти-VEGF-терапии у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмология*. 2019;16(4):508–514. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-508-514>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Structural and Functional Criteria of Neuroprotection Effectiveness after Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration

N.S. Zhajvoronok<sup>1</sup>, V.V. Egorov<sup>1,2</sup>, G.P. Smoliakova<sup>1,2</sup>, L.P. Danilova<sup>1,2</sup>, L.P. Emanova<sup>1</sup>, D.A. Povalyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation

<sup>2</sup> Postgraduate Institute for Public Health Workers  
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(4):508-514

**Purpose.** Estimate of clinical efficacy of combined use of aflibercept and meldonium at tachyphylaxis of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) to ranibizumab. **Patients and methods.** Comparative analysis of treatment results of nAMD in 25 eyes (25 patients) aged from 52 to 79 years was carried out. Main criterion for the patients inclusion was presence of nAMD resistant to intravitreal injections (IVI) of VEGF inhibitor ranibizumab with visual acuity values of not less than 0.1. Patients with different ophthalmologic pathology, accompanied by development of macular edema, with glaucoma and after any eye operations, performed during study period, were excluded from study. Before using aflibercept, all patients were treated with ranibizumab for 1.5–2 years (from 5 to 7 injections). The lack of persistent positive result was cause for change of course treatment of this patients on aflibercept (3 monthly injections) for enhance anti-vasoproliferative effect. The patients were divided into two groups — main and comparison, comparable by sex, age, visual acuity and type of choroidal neovascularization. In the main group, 3 aflibercept IVI were supplemented parbulbar injections of 0.5 ml of meldonium (with concentration of 500 mg / 5 ml) daily for 10 days. Patients of the comparison group did not receive meldonium. **Results.** The supplement of meldonium in the main group, relative to the comparison group, led to increase in 1.5 times of best corrected visual acuity, in 1.2 times of b-wave amplitude of the electroretinogram, preservation of the neuro- and pigment epithelium of retina, complete regression of neovascularization. **Conclusion.** Findings results evidence about clinically advisable to use meldonium in course treatment in patients with nAMD, resistant to ranibizumab, with aflibercept IVI for increase visual functions and stabilize the degenerative changes in neurosensory retina, pigment epithelium and choriocapillary layer.

**Keywords:** neovascular age-related macular degeneration, tachyphylaxis, aflibercept, meldonium

**For citation:** Zhajvoronok N.S., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P., Povalyaeva D.A. Structural and Functional Criteria of Neuroprotection Effectiveness after Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(4):508–514. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-508-514>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) в совокупной группе пациентов с ВМД выявляется с частотой 15–20 % и характеризуется высокими темпами прогрессирующего поражения фотоактивной зоны сетчатки. В 90 % случаев нВМД вызывает необратимую и значительную потерю центрального зрения вследствие экссудации и кровоизлияний, сопровождающихся деструкцией фоторецепторов и пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки [1, 2].

Ключевую роль в происхождении нВМД играет ишемия-гипоксия, которая, вне зависимости от зоны локализации в организме, всегда вызывает дисфункции и структурные изменения эндотелия сосудистой стенки, недостаточность внутриклеточных энергосберегающих систем, активацию кислородных и липидных маркеров свободнорадикальных реакций, именуемых окислительным стрессом. Следствием окислительного стресса является снижение регулирующего влияния на хориоретинальный микрокровооток биологически активных веществ: простаглицлина, оксида азота, эндотелина и др., вызывающих наклонность к тромбообразованию, ухудшению реологических свойств крови

и тесно связанных при ВМД с развитием неоваскуляризации и пролиферации [3–6].

В системе биологически активных веществ особая роль в происхождении хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) принадлежит сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) — одному из важнейших стимуляторов ангиогенеза, повышенной сосудистой проницаемости и воспаления [7, 8]. В экспериментальных моделях на животных показано, что введение VEGF запускает каскад ХНВ, характерной для ВМД [9, 10].

Указанные исследования позволили радикально изменить стратегию лечения нВМД на современном этапе путем активного использования в клинической практике лекарственных средств, блокирующих образование сосудистым эндотелием изоформ VEGF. В настоящее время для антиангиогенной терапии нВМД в Российской Федерации зарегистрированы и используются два лекарственных средства: с 2008 года — ранибизумаб (фрагмент гуманизированного антитела к VEGF-A), с 2016 года — афлиберцепт (рекомбинантный гибридный белок, состоящий из VEGF-связывающих доменов VEGFR-1 и VEGF-2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого

иммуноглобулина G и обладающий также способностью связывать PlGF (плацентарный фактор роста) [11, 12].

Данные ингибиторы ангиогенеза показали лучшие исходы в отношении остроты зрения по сравнению с другими методами терапии и стали препаратами первого выбора в лечении нВМД.

В крупнейших международных исследованиях VIEW1 и VIEW2 была показана сопоставимая безопасность применения обоих препаратов у пациентов с нВМД. Вместе с тем исследователи отмечают, что для афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом характерно более выраженное сродство (аффинность) к эндотелиальным изоформам ангиогенеза [13], а также пролонгированная биологическая активность из-за более длительного периода его полувыведения из стекловидного тела [14, 15].

Указанные фармакологические эффекты явились предпосылкой для изменения лечения пациентов, резистентных к введению ранибизумаба, в виде использования афлиберцепта. Смена антиангиогенных средств, определяемая в медицинской литературе как *switching* (от англ. *switch* — переключение), представляется одним из перспективных путей решения проблемы тахифилаксии, которая пока еще находится в фазе активного изучения и обсуждения.

Однако, наряду с отмеченными положительными эффектами афлиберцепта при нВМД, в офтальмологической литературе имеются сведения о возможности прогрессирования в процессе его применения атрофии хориоретинального слоя и последующего изменения ПЭ сетчатки [16]. Для того чтобы избежать при введении афлиберцепта данных негативных последствий, актуальным в лечении нВМД остается комплексный подход и поиск путей, сохраняющих и восстанавливающих метаболическую и функциональную активность сосудистого эндотелия и клеток сетчатки, вовлеченных в патологический процесс.

Среди известных и разрешенных к применению в офтальмологической практике многокомпонентных фармакологических средств, блокирующих патофизиологические проявления окислительного стресса в сетчатке, особого внимания заслуживает цитопротектор мельдоний — аналог гамма-бутиробетаина, который присутствует в каждой клетке организма человека.

Фармакологическими эффектами мельдония как универсального цитонейро- и ангиопротектора являются возможность препятствовать накоплению в любых клетках активных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов и других токсических метаболитов, а также предупреждать развитие внутриклеточного ацидоза, нарушения транспорта аденозинтрифосфатсинтазы, снижать образование в эндотелии сосудов провоспалительных цитокинов, нормализовать состояние эндотелиальной и гуморальной регуляции микроциркуляции, увеличивать уровень факторов антиоксидантной защиты [17]. Отсутствие до сих пор доказательной базы, касающейся целесообразности применения мельдония

при введении афлиберцепта у больных с нВМД, резистентных к ранибизумабу, явилось основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность сочетанного применения афлиберцепта и мельдония при тахифилаксии нВМД к ранибизумабу.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ результатов лечения нВМД в 25 глазах (25 пациентов) в возрасте от 52 до 79 лет (средний возраст  $68,3 \pm 2,5$  года), 17 женщин и 8 мужчин.

Основным критерием включения пациентов в исследование явилось наличие у них нВМД, резистентной к интравитреальным введениям (ИВВ) ингибитора VEGF ранибизумаба при остроте зрения не ниже 0,1.

Из исследования были исключены пациенты с иной офтальмологической патологией, сопровождающейся развитием макулярного отека (диабетической ретинопатией, осложненной ХНВ и др.), а также с глаукомой и после любых глазных операций, выполненных в период исследования.

Перед применением афлиберцепта всем пациентам в течение 1,5–2 лет была проведена терапия ранибизумабом в режиме PRN (*pro re nata*), включавшем 3 следующих друг за другом «загрузочных» ИВВ данного препарата с последующим ежемесячным мониторингом состояния ХНВ и возобновлением поддерживающей терапии ранибизумабом в виде дополнительных ИВВ при неполном регрессе либо рецидивах экссудативно-геморрагической активности. За период диспансерного наблюдения каждому из этих пациентов было проведено от 5 до 7 инъекций ранибизумаба [18]. Отсутствие при этом стойкого позитивного результата явилось основанием для перевода данных пациентов на лечение афлиберцептом.

Вся совокупность глаз пациентов была разделена нами на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, максимальной корригированной остроте зрения (МКОЗ) и типу ХНВ (13 пациентов — основная группа, 12 пациентов — группа сравнения).

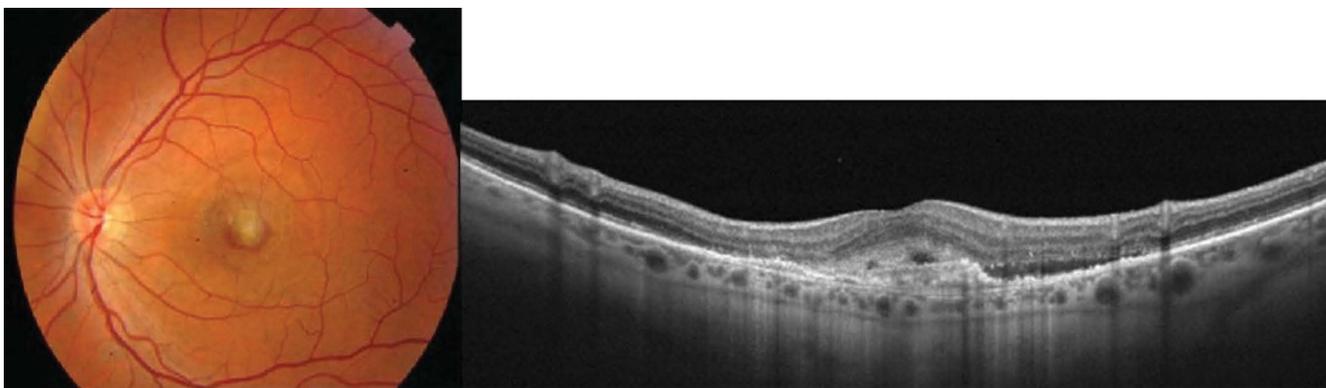
Пациентам обеих групп проводили 3 последовательные «нагрузочные» ИВВ афлиберцепта 2,0 мг (0,05 мл) с периодичностью один раз в месяц.

В основной группе 3-кратное ИВВ афлиберцепта было дополнено парабальбарными инъекциями 0,5 мл раствора мельдония (с концентрацией 500 мг/5 мл) ежедневно в течение 10 дней.

Все ИВВ афлиберцепта в ходе исследования были выполнены одним хирургом в условиях стерильной операционной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства (в дозе 2,0 мг/0,05 мл)<sup>1</sup>.

Офтальмологическое обследование пациентов, помимо стандартных методов (визометрия с максимальной коррекцией, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову, офтальмоскопия бесконтактной линзой 90 дптр),

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата «Эйлеа». Регистрационный номер: ЛП-003544-200117.



**Рис. 1.** Пациент М., 67 лет, с неоваскулярной ВМД, острота зрения 0,09. Офтальмоскопическая картина и ОКТ с классической хориоидальной неоваскуляризацией

**Fig. 1.** Patient M., 67 years old, with neovascular AMD, visual acuity 0.09. Ophthalmoscopy and OCT with classical choroidal neovascularization

включало использование специальных методов: компьютерную статическую периметрию («Humphrey», Германия), электроретинографию (ЭРГ) (многофункциональный компьютерный комплекс «Нейро-МВП», Россия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны (Cirrus HD-50, программа RETINA Map, Zeiss-Meditec, Германия); флюоресцентную ангиографию (ФАГ) глазного дна (цифровая фундус-камера Visucal Lite, Zeiss-Meditec, Германия); ангио-ОКТ (спектральный томограф RTVue XR Avanti, Optovue, США). По данным ангио-ОКТ анализировали локализацию, форму и размер сетей новообразованных сосудов. Площадь поражения рассчитывали с помощью программного обеспечения Adobe Photoshop CS6 (Adobe Systems, Inc.).

Исследования в обеих группах выполняли до лечения и ежемесячно, максимально в течение 6 месяцев после последнего введения афлиберцепта.

Для итоговой оценки эффективности лечения были выбраны показатели: МКОЗ; световая чувствительность центральной зоны сетчатки (MS), дБ; центральная толщина сетчатки (ЦТС), мкм; площадь неоваскулярной мембраны, мм<sup>2</sup>; толщина хориоидеи (ТХ) — расстояние между наружной границей ПЭ и внутренней границей склеры на срезе, проходящем через центр фовеолы, мкм; толщина нейроэпителия (ТНЭ) над хориоваскулярным комплексом, мкм.

За норму ЦТС, ТХ и ТНЭ были взяты показатели 10 глаз соматически и офтальмологически здоровых людей аналогичного возраста.

С учетом нормального характера распределения изучаемых данных для сравнительного анализа использовали парный *t*-критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

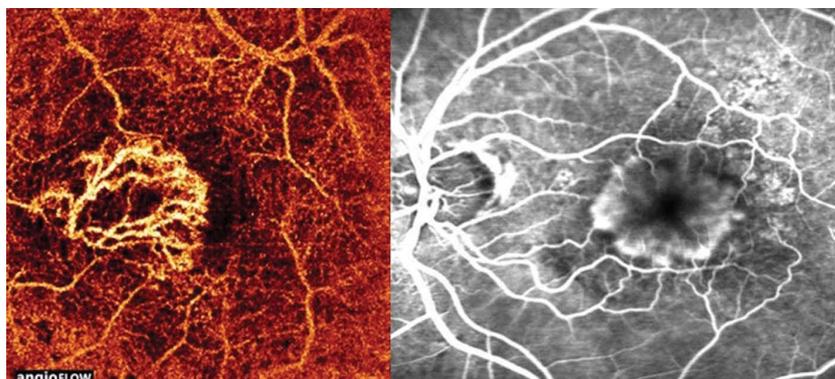
Анализ полученных данных показал, что перед введением афлиберцеп-

та в общей совокупности пациентов функциональные показатели: МКОЗ, MS, амплитуда  $\beta$ -волны общей ЭРГ, характеризующие степень ишемии сетчатки, по сравнению с контролем были снижены и по их средним показателям не имели достоверных межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ).

Офтальмоскопически у всех пациентов на фоне отечной сетчатки в центре имел место очаг серого цвета неправильной формы до 0,5–1,5 ДД, вокруг отек и геморагии различной степени выраженности (рис. 1).

Проведение специальных методов обследования (ФАГ и ангио-ОКТ) подтвердило наличие у всех пациентов, находившихся под наблюдением, ХНВ классического типа с древовидной либо петлевидной сетью новообразованных сосудов, локализованных в субретинальном пространстве. При ФАГ выявлялась ранняя «кружевная» гиперфлюоресценция и позднее — накопление красителя в субретинальном пространстве (рис. 2).

ЦТС непосредственно перед введением афлиберцепта составляла  $431,0 \pm 69$  мкм в основной группе,  $437 \pm 51$  мкм — в группе сравнения при  $265 \pm 11,9$  мкм в норме;



**Рис. 2.** Пациент М., 67 лет, с неоваскулярной ВМД, острота зрения 0,09. Ангио-ОКТ (древовидная сеть новообразованных сосудов) и ранняя фаза флюоресцентной ангиографии с «кружевной» гиперфлюоресценцией

**Fig. 2.** Patient M., 67 years old, with neovascular AMD, visual acuity 0.09. Angio-OCT (tree-like form of new blood vessels) and early phase of fluorescein angiography with lace-like hyperfluorescence

**Таблица.** Клиническая характеристика зрительных функций и изменений хориоретинального комплекса у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией сравниваемых групп,  $M \pm m$

**Table.** Clinical characteristics of visual functions and changes in chorioretinal complex in patients with neovascular age-related macular degeneration of compared groups,  $M \pm m$

Показатель Index	Группы наблюдения / Groups of observation				
	основная, $n = 13$ чел. main, $n = 13$ patients		сравнения, $n = 12$ чел. comparison, $n = 12$ patients		контроль, $n = 10$ чел. control, $n = 10$ patients
	до лечения before treatment	через 6 мес. после лечения 6 months after treatment	до лечения before treatment	через 6 мес. после лечения 6 months after treatment	
Функциональные / Functional					
Максимальная корригированная острота зрения Best corrected visual acuity	0,19 ± 0,05	0,49 ± 0,02	0,21 ± 0,05	0,32 ± 0,03	
Амплитуда β-волны ЭРГ, мкВ β-wave amplitude of the electroretinogram, μV	100,5 ± 8,5	140 ± 9,7 <sup>1,3</sup>	102,69 ± 7,4 <sup>2</sup>	113 ± 9,4 <sup>2,3</sup>	146,58 ± 15,7
Световая чувствительность центральной зоны сетчатки, дБ Light sensitivity of central zone of retina, dB	9,8 ± 3,1	25,9 ± 3,5 <sup>1,3</sup>	9,6 ± 2,2 <sup>2</sup>	13,3 ± 1,7 <sup>1,2</sup>	27,41 ± 1,77
Морфометрические / Morphometric					
Центральная толщина сетчатки, мкм Central retinal thickness, μm	431 ± 69	271 ± 12,0 <sup>1</sup>	437 ± 51,0 <sup>2</sup>	293 ± 8,0 <sup>1,2</sup>	265 ± 11,9
Толщина хориоидеи, мкм / Choroidal thickness, μm	265 ± 15	268 ± 6,0 <sup>3</sup>	270 ± 11,0	220 ± 7,0 <sup>1,2,3</sup>	269,8 ± 12,3
Толщина нейроэпителия, мкм / Neuroepithelium thickness, μm	278,0 ± 12,7	269 ± 14,5	281,5 ± 10,5	231,5 ± 14,0 <sup>1,3</sup>	295,15 ± 3,13

Примечания. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> — по сравнению с исходом; <sup>2</sup> — по сравнению с контролем; <sup>3</sup> — межгрупповые различия.  
Notes. Veracity of differences ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> — in comparison with outcome; <sup>2</sup> — in comparison with control; <sup>3</sup> — intergroup differences.

площадь неоваскулярной мембраны варьировала от 1,113 до 1,570 мм<sup>2</sup> и не имела по средним показателям (1,273 ± 1,003 и 1,177 ± 0,941 мм<sup>2</sup>) межгрупповых различий.

В таблице представлен сравнительный анализ функциональных показателей и изменений хориоретинального комплекса в обеих группах наблюдения после курсового лечения афлиберцептом ХНВ при нВМД у пациентов с недостаточным эффектом от анти-VEGF-терапии ранибизумабом.

Анализ данных, приведенных в таблице, показал, что у пациентов основной группы наблюдения, получавших дополнительно цитопротектор мельдоний, к завершающему этапу обследования средние функциональные показатели возросли по сравнению с исходными: МКОЗ — в 2,6 раза; MS — в 2,1 раза, а амплитуда β-волны общей ЭРГ — в 1,4 раза. Положительная функциональная динамика была обусловлена стабильным регрессом ХНВ с образованием небольшой аваскулярной пролиферативной мембраны у всех пациентов основной группы, получавших дополнительно с афлиберцептом парабюльбарные инъекции мельдония. К завершающему этапу обследования произошло полное восстановление нормальной ЦТС, отсутствовала явная тенденция к истончению нейроэпителия и сосудистой оболочки, свойственная ИВВ ингибиторов ангиогенеза ( $p > 0,05$ ).

У пациентов в группе сравнения, получавших лечение афлиберцептом без мельдония, степень возрастания средних показателей МКОЗ, MS, амплитуды β-волны общей ЭРГ относительно основной группы на завершающем этапе обследования была достоверно менее выраженной ( $p < 0,05$ ). Примечательно, что функциональные

расстройства находились в прямой зависимости от выявленных изменений в структуре хориоретинального комплекса. По сравнению с основной группой для пациентов группы сравнения через 6 месяцев после последней инъекции афлиберцепта характерным явилось уменьшение в 1,2 раз ТХ и ТНЭ; наличие у 3 пациентов в пролиферативной мембране неправильной формы мелких единичных сосудов, что обуславливало риск возобновления роста ХНВ и появления экссудативно-геморрагического компонента, а также снижение МКОЗ на 0,05–0,1 вследствие увеличения в макуле зоны хориоретинальной атрофии, потери нейро- и пигментного эпителия сетчатки.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного исследования показали, что курсовое применение афлиберцепта в виде 3-кратных ежемесячных интраокулярных инъекций может являться методом выбора для усиления антивазопролиферативного воздействия у пациентов с нВМД при отсутствии стойкого позитивного эффекта на введение ранибизумаба.

2. При сопоставлении функциональных и морфометрических показателей хориоретинального комплекса в основной группе на фоне применения мельдония достигнуто увеличение в 1,5 раза МКОЗ, в 1,2 раза амплитуды β-волны общей ЭРГ; сохранение нейро- и пигментного эпителия сетчатки, полный регресс неоваскуляризации по сравнению с группой сравнения, в которой мельдоний не использовали.

3. Полученные данные свидетельствуют о клинической целесообразности дополнительного применения

курсового лечения с использованием мельдония у пациентов с резистентной к ранибизумабу нВМД при ИВВ афлиберцепта для увеличения зрительных функций и стабилизации дистрофических изменений нейросенсорной сетчатки, ПЭ и хориокапиллярного слоя.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Жайворонок Н.С. — проведение операций, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка, подготовка текста;  
Егоров В.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;  
Смолякова Г.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;  
Данилова Л.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;  
Еманова Л.П. — анализ полученных данных;  
Поваляева Д.А. — анализ полученных данных.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Либман Е.С., Калева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмопатологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн*. 2012;5. URL: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10314> (доступно 30 октября 2018). [Libman E.S., Kaleeva E.V., Ryzanov D.P. Comprehensive characteristics of disability due to ophthalmic pathology in the Russian Federation. *Russian ophthalmology online = Rossijskaya oftalmologiya onlajn*. 2012;5 URL: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10314> (available to October 30, 2018). (In Russ.)]
2. Stahl A. Anti-angiogenic therapy in ophthalmology. Germany: Springer; 2016. 193 p.
3. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. *Возрастная макулярная дегенерация*. М.: Апрель; 2013. 196 с. [Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L. *Age-related macular degeneration*. Moscow: April; 2013. 196 p. (In Russ.)]
4. Бойко Э.В., Журавлева Л.В., Сосновский С.В. *Возрастная макулярная дегенерация (факторы риска, классификация, диагностика, профилактика, лечение)*. М.; 2009. 44 с. [Boiko E.V., Zhuravleva L.V., Sosnovsky S.V. *Age-related macular degeneration (risk factors, classification, diagnosis, prevention, treatment)*. Moscow; 2009. 44 p. (In Russ.)]
5. Егоров Е.А., Романенко И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2009;10(1):42–45. [Egorov E.A., Romanenko I.A. Age-related macular degeneration. Issues of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2009;10(1):42–45 (In Russ.)]
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. *Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты*. М.; 2001. 343 с. [Zenkov N.K., Lankin V.Z., Mentshchikova E.B. *Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects*. Moscow; 2001. 343 p. (In Russ.)]
7. Das A., Friberg T. *Therapy for ocular angiogenesis: principles and practice*. Philadelphia: LWW; 2011. 377 p.
8. Stewart M.W. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87(1):77–88. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.10.001
9. Панова И.Е., Тонких Н.А., Прокопьева М.Ю., Бухтиярова Н.В. Возрастная макулярная дегенерация с неоваскулярным ответом: особенности клинического течения, характеристика клеточного иммунитета. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;38:246–248. [Panova I.E., Tonkikh N.A., Prokopieva M.Yu., Bukhtiyarova N.V. Ages central degeneration with neovascular answer: peculiarities of clinical course, characteristics of cellular immunity. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2004;38:246–248 (In Russ.)]
10. Miller J.W., Adamis A.P., Shima D.T. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am. J. Pathol.* 1994;145(3):574–584.
11. Rakic J.M., Lambert V., Devy L., et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(7):3186–3193. DOI: 10.1167/iovs.02-1092
12. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):549–580. DOI: 10.1124/pr.56.4.3
13. VEGF Trap-Eye (aflibercept ophthalmic solution) briefing document — Ophthalmologic Drugs Advisory Committee. 2011 (updated June 17, 2011; available to October 30, 2018). URL: [https://www.retina3000.it/nuoveterapie\\_eylea\\_uk.html](https://www.retina3000.it/nuoveterapie_eylea_uk.html)
14. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171–185. DOI: 10.1007/s10456-011-9249-6
15. Stewart M.W. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and preclinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(2):167–180. DOI: 10.1586/17512433.2014.884458
16. Young M., Chui L., Fallah N., et al. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after antivascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(7):1308–1315. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000081
17. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. *Офтальмофармакология*. М.: ЭГОТАР-Медиа; 2009. 592 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. *Ophthalmopharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 592 p. (In Russ.)]
18. Жайворонок Н.С., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П., Поваляева Д.А. Отдаленные результаты антиангиогенной терапии неоваскулярных форм возрастной макулярной дегенерации. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;2:198–200. [Zhajvoronok N.S., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P., Povalyaeva D.A. Long-term results of antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;2:198–200 (In Russ.)]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Жайворонок Наталья Сергеевна  
врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация  
ORCID 0000-0001-5515-4099

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края  
Егоров Виктор Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор, директор; заведующий кафедрой офтальмологии  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация  
ORCID 0000-0002-9888-7353

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края  
Смолякова Галина Петровна  
доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела; профессор кафедры офтальмологии  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация  
ORCID 0000-0002-6943-5518

## ABOUT THE AUTHORS

Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Zhajvoronok Natalya S.  
ophthalmologist of the rehabilitation treatment department  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation  
ORCID 0000-0001-5515-4099

Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Postgraduate Institute for Public Health Workers  
Egorov Victor V.  
MD, professor, head of the department of ophthalmology  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation  
ORCID 0000-0002-9888-7353

Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Postgraduate Institute for Public Health Workers  
Smoliakova Galina P.  
MD, professor, ophthalmologist of the clinical-expert department; professor of the department of ophthalmology  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation  
ORCID 0000-0002-6943-5518

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края  
Данилова Любовь Петровна  
врач-офтальмолог, заведующий отделением комплексно-реабилитационного лечения; ассистент кафедры офтальмологии  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация  
ORCID 0000-0003-0665-1755

Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Postgraduate Institute for Public Health Workers  
Danilova Lubov P.  
ophthalmologist, head of the rehabilitation treatment department; assistant of the ophthalmology department  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation  
ORCID 0000-0003-0665-1755

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Еманова Людмила Петровна  
врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация  
ORCID 0000-0002-1813-4213

Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Emanova Lyudmila P.  
ophthalmologist of the rehabilitation treatment department  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation  
ORCID 0000-0002-1813-4213

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Поваляева Дарья Александровна  
врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения  
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация  
ORCID 0000-0001-5944-486X

Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Povalyeva Daria A.  
ophthalmologist of the department rehabilitation treatment  
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation  
ORCID 0000-0001-5944-486X