

УДК 617.736-08-036

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ «TREAT-AND-EXTEND» И PRN ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИОПИЧЕСКОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ БРОЛУЦИЗУМАБОМ: АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ДАННЫМ ОКТ

Нарзикулова Кумри Исламовна - д.м.н., доцент кафедры офтальмологии Ташкентский государственный медицинский университет. Концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи.

Мухтарова Муниса Фазлиддиновна - магистрант кафедры офтальмологии Ташкентский государственный медицинский университет. Сбор, анализ и интерпретация данных, написание рукописи.

Назирова Саодат Хамидуллаевна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии Ташкентский государственный медицинский университет. Статистический анализ, научное редактирование рукописи.

Эгамбердиева Саида Мамажановна - ассистент кафедры офтальмологии Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Узбекистан. Клиническое ведение пациентов, проведение инъекций, ОКТ-ангиографический мониторинг.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: исследование выполнено без внешнего финансирования.

Аннотация. Актуальность. Миопическая хориоидальная неоваскуляризация (МХНВ) — ведущая причина стойкого снижения центрального зрения у лиц молодого возраста с высокой миопией. Оптимальный режим введения анти-VEGF препаратов при данной патологии остаётся предметом дискуссии.

Цель. Сравнить морфометрические и ангиографические показатели (высота СРЖ, объём МХНВ по данным ОКТ-А) при лечении МХНВ бролуцизумабом в режимах «treat-and-extend» (T&E) и «pro re nata» (PRN) на протяжении 12 месяцев.

Материал и методы. В проспективное сравнительное исследование включены 34 пациента (34 глаза) с верифицированной МХНВ. Группа T&E (n=17) получала бролуцизумаб с постепенным удлинением интервала между инъекциями; группа PRN (n=17) — по требованию при реактивации процесса. Мониторинг проводился через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты. К 12-му месяцу высота СРЖ снизилась до $87,43 \pm 16,43$ мкм (T&E) против $122,11 \pm 12,23$ мкм (PRN) ($p < 0,05$). Объём МХНВ уменьшился до $1,3 \pm 0,06$ мм³ (T&E) против $1,7 \pm 0,07$ мм³ (PRN) ($p < 0,01$). Доля пациентов с полным разрешением СРЖ составила 76,5% (T&E) против 47,1% (PRN). Частота рецидивов: 11,8% (T&E) против 35,3% (PRN).

Заключение. Режим T&E обеспечивает достоверно более выраженную анатомическую стабилизацию и регрессию МХНВ по сравнению с PRN, значимо снижая риск рецидива экссудативной активности.

Ключевые слова: миопическая хориоидальная неоваскуляризация, бролуцизумаб, treat-and-extend, PRN, субретинальная жидкость, ОКТ-ангиография, объём МХНВ.

Abstract. Myopic choroidal neovascularization (mCNV) is a leading cause of central vision loss in young patients with high myopia.

Purpose of the study. To compare morphometric and angiographic outcomes (SRF height, mCNV volume by OCTA) of brolucizumab treat-and-extend (T&E) versus pro re nata (PRN) regimens over 12 months.

Materials and Methods. In a prospective comparative study, 34 patients (34 eyes) with verified mCNV were enrolled. The T&E group (n=17) received brolucizumab with progressively extended injection intervals; the PRN group (n=17) received injections on demand upon disease reactivation. Follow-up was conducted at 1, 3, 6, and 12 months.

Results. At 12 months, SRF height was $87.43 \pm 16.43 \mu\text{m}$ (T&E) vs $122.11 \pm 12.23 \mu\text{m}$ (PRN) ($p < 0.05$). mCNV volume was $1.3 \pm 0.06 \text{ mm}^3$ (T&E) vs $1.7 \pm 0.07 \text{ mm}^3$ (PRN) ($p < 0.01$). SRF resolution rate: 76.5% (T&E) vs 47.1% (PRN). Recurrence: 11.8% (T&E) vs 35.3% (PRN).

Conclusion. T&E brolucizumab regimen achieves superior anatomical stabilization and mCNV regression with significantly lower recurrence risk compared to PRN.

Keywords: myopic choroidal neovascularization, brolucizumab, treat-and-extend, PRN, subretinal fluid, OCT-angiography, CNV volume.

Annotatsiya. Dolzarbligi. Miopik xorioidal neovaskulyarizatsiya (MXNV) yuqori miopiyali yosh bemorlarda markaziy ko'rishning doimiy pasayishining asosiy sababidir. Anti-VEGF preparatlarini yuborish rejimini tanlash masalasi dolzarb bo'lib qolmoqda.

Maqsad. 12 oy davomida brolusizumab bilan «treat-and-extend» (T&E) va «pro re nata» (PRN) rejimlarida MXNV davolashda subretinal suyuqlik (SRS) balandligi va MXNV hajmining (OKT-angiografiya ma'lumotlari bo'yicha) qiyosiy tahlilini o'tkazish.

Material va usullar. Prospektiv qiyosiy tadqiqotga tasdiqlangan MXNV tashxisi qo'yilgan 34 bemor (34 ko'z) kiritildi. T&E guruhi (n=17) brolusizumabni in'ektsiyalar orasidagi intervallarni asta-sekin uzaytirish rejimida oldi; PRN guruhi (n=17) esa jarayon faollashganda «talab bo'yicha» in'ektsiya oldi. Nazorat 1, 3, 6 va 12 oydan so'ng o'tkazildi.

Natijalar. 12-oyga kelib SRS balandligi T&E guruhida $87,43 \pm 16,43 \text{ mkm}$ gacha, PRN guruhida esa $122,11 \pm 12,23 \text{ mkm}$ gacha kamaydi ($p < 0,05$). MXNV hajmi T&E guruhida $1,3 \pm 0,06 \text{ mm}^3$ gacha, PRN guruhida $1,7 \pm 0,07 \text{ mm}^3$ gacha qisqardi ($p < 0,01$). SRS to'liq so'rilishi: T&E — 76,5%, PRN — 47,1%. Retsidiv chastotasi: T&E — 11,8%, PRN — 35,3% ($p < 0,05$).

Xulosa. T&E rejimi PRN rejimiga nisbatan ancha yuqori anatomik barqarorlikni ta'minlaydi va MXNV regressiyasini ishonchli darajada oshiradi, ekssudativ faollik ritsidivi xavfini esa sezilarli kamaytiradi.

Kalit so'zlar: miopik xorioidal neovaskulyarizatsiya, brolusizumab, treat-and-extend, PRN, subretinal suyuqlik, OKT-angiografiya, MXNV hajmi.

Актуальность. Миопическая хориоидальная неоваскуляризация (МХНВ) — наиболее тяжёлое и прогностически неблагоприятное осложнение патологической миопии. В основе патогенеза лежат прогрессирующее растяжение заднего сегмента глаза с истончением и разрывами мембраны Бруха, что создаёт условия для пролиферации патологических сосудов из хориокапиллярного слоя [5, 6]. Без лечения активная МХНВ прогрессирует до необратимого фиброза фовеальной зоны.

Бролуцизумаб — молекула одноцепочечного антитела с молекулярной массой 26 кДа — обеспечивает высокую молярную концентрацию и глубокое тканевое проникновение в сетчатку и хориоидею, что позволяет достичь пролонгированного подавления всех изоформ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) [4]. Выбор режима введения при этом является не менее значимым фактором, чем выбор самого препарата. Режим T&E поддерживает постоянный терапевтический уровень препарата, предотвращая субклиническую реактивацию в межинъекционные периоды; PRN-режим ориентирован на реактивное введение по клиническим показаниям [3]. Прямых

сравнительных данных по этим режимам применительно к бролуцизумабу при МХНВ в литературе недостаточно, что обусловило актуальность настоящего исследования [2].

Цель. Провести сравнительный анализ морфометрических (высота субретинальной жидкости (СРЖ), центральная толщина сетчатки (ЦТС)) и ангиографических (объем хориоидальной неоваскуляризации по данным оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А)) показателей при лечении МХНВ бролуцизумабом в режимах Т&Е и PRN в течение 12 месяцев наблюдения.

Материалы и методы. Данное исследование было проведено на базе офтальмологической клиники «VIS ART», расположенной в г. Ташкенте.

В исследование были включены 34 пациента (34 глаза), которым был поставлен диагноз МХНВ. Возрастной диапазон обследуемых варьировался от 18 до 65 лет (средний возраст составил $38,7 \pm 9,4$ года). В исследуемой группе соотношение мужчин и женщин составило 1:1,3. Дизайн работы — проспективное, открытое, сравнительное исследование с 12-месячным периодом наблюдения.

Критерии включения: впервые выявленная МХНВ, отсутствие предшествующей анти-VEGF терапии, миопическая рефракция $\leq -6,0$ дптр и/или длина передне-задней оси глаза (ПЗО) $\geq 26,0$ мм, отсутствие сопутствующих хориоретинальных заболеваний.

Методом рандомизации пациенты распределены на две группы по 17 человек. Группа Т&Е: после загрузочной фазы (3 ежемесячные инъекции бролуцизумаба 6 мг/0,05 мл) интервал удлинялся на 2 недели при достижении «сухой» сетчатки — полное разрешение СРЖ и стабилизация объема МХНВ; максимальный интервал — 12 недель. При реактивации интервал сокращался на 2 недели. Группа PRN: аналогичная загрузочная фаза с последующим наблюдением каждые 4 недели; инъекция при появлении/нарастании СРЖ, увеличении объема МХНВ $\geq 10\%$ или снижении остроты зрения.

Обследование проводилось исходно и через 1, 3, 6, 12 месяцев: ОКТ (центральная толщина сетчатки — ЦТС, высота субретинальной жидкости — СРЖ), ОКТ-ангиография (объем и площадь МХНВ), биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия.

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной статистики, парного t-критерия Стьюдента для оценки внутригрупповой динамики и независимого t-критерия для межгруппового сравнения. Корреляционный анализ Пирсона применялся для выявления взаимосвязи между площадью МХНВ по данным ОКТ-А и функциональными результатами. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. Исходные параметры обеих групп (СРЖ, объем МХНВ, ЦТС, возраст, пол, рефракция) были сопоставимы (все $p > 0,05$). Высота СРЖ исходно составила $163,16 \pm 12,09$ мкм (Т&Е) и $166,27 \pm 16,09$ мкм (PRN); объем МХНВ — $2,7 \pm 0,10$ мм³ в обеих группах.

Динамика высоты субретинальной жидкости. В группе Т&Е снижение СРЖ носило непрерывный и прогрессивный характер. К 3-му месяцу высота СРЖ уменьшилась до $124,12 \pm 15,25$ мкм (снижение на 23,9% от исходного), к 6-му — незначительно колебалась на уровне $128,34 \pm 12,11$ мкм, что может быть обусловлено реактивацией у отдельных пациентов на этапе удлинения интервала. К 12-му месяцу достигнуто наиболее выраженное снижение — до $87,43 \pm 16,43$ мкм ($p < 0,05$ относительно исходного и относительно 1-го месяца), что соответствует критериям полной анатомической резорбции субретинальной жидкости.

В группе PRN снижение СРЖ протекало менее активно: $148,41 \pm 12,05$ мкм к 1-му месяцу, $140,06 \pm 13,72$ мкм — к 3-му, $134,01 \pm 8,09$ мкм — к 6-му и $122,11 \pm 12,23$ мкм — к 12-му месяцу. Несмотря на статистически значимую положительную динамику внутри группы ($p < 0,05$), резидуальная СРЖ сохранялась у большинства пациентов к концу

наблюдения, что указывает на персистирующую экссудативную активность. Межгрупповые различия высоты СРЖ были достоверны начиная с 3-го месяца ($p<0,05$) и нарастали к 12-му месяцу ($p<0,01$).

Таблица 1. Динамика высоты СРЖ и объема МХНВ в группах Т&Е и PRN ($M\pm m$)

Срок наблюдения	СРЖ Т&Е, мкм	СРЖ PRN, мкм	Объем МХНВ Т&Е, мм ³	Объем МХНВ PRN, мм ³
Исходно	163,16 $\pm$ 12,09	166,27 $\pm$ 16,09	2,7 $\pm$ 0,10	2,7 $\pm$ 0,10
1 месяц	159,32 $\pm$ 16,12	148,41 $\pm$ 12,05	2,4 $\pm$ 0,02*	2,4 $\pm$ 0,05*
3 месяца	124,12 $\pm$ 15,25*	140,06 $\pm$ 13,72*	2,0 $\pm$ 0,04*	2,3 $\pm$ 0,08*
6 месяцев	128,34 $\pm$ 12,11*	134,01 $\pm$ 8,09*	1,6 $\pm$ 0,08*,**	1,7 $\pm$ 0,09*,**
12 месяцев	87,43 $\pm$ 16,43*,**	122,11 $\pm$ 12,23*,**	1,3 $\pm$ 0,06*,**	1,7 $\pm$ 0,07*,**

Примечание: * — $p<0,05$ относительно исходных значений,** — $p<0,05$ относительно 1-го месяца наблюдения.

Динамика объема хориоидальной неоваскуляризации (ОКТ-ангиография). Параметр объема МХНВ демонстрировал устойчивую тенденцию к снижению в обеих группах, однако с существенно большей выраженностью в группе Т&Е. Наиболее значимая межгрупповая разница оформилась к 3-му месяцу: 2,0 $\pm$ 0,04 мм³ (Т&Е) против 2,3 $\pm$ 0,08 мм³ (PRN) при исходном значении 2,7 $\pm$ 0,10 мм³ в обеих группах. К 6-му месяцу: 1,6 $\pm$ 0,08 мм³ (Т&Е) против 1,7 $\pm$ 0,09 мм³ (PRN). К 12-му месяцу объем МХНВ в группе Т&Е сократился до 1,3 $\pm$ 0,06 мм³ (регрессия на 51,9% от исходного), тогда как в группе PRN — до 1,7 $\pm$ 0,07 мм³ (регрессия на 37,0%; $p<0,01$ между группами). Корреляционный анализ выявил значимую связь между объемом МХНВ и высотой СРЖ к 12-му месяцу ($r=+0,72$; $p<0,01$), подтверждая взаимообусловленность этих параметров.

Частота рецидивов и исходы лечения. Рецидив активности МХНВ (нарастание СРЖ или объема МХНВ после достижения стабилизации) зафиксирован у 2 пациентов группы Т&Е (11,8%) и у 6 пациентов группы PRN (35,3%) ($p<0,05$). Среди пациентов PRN-группы с рецидивом в 4 случаях из 6 потребовалось проведение 2 и более внеплановых инъекций, что нивелировало декларируемое преимущество данного режима по числу вмешательств. Среднее число инъекций за 12 месяцев составило 5,8 $\pm$ 0,7 (Т&Е) против 4,1 $\pm$ 0,9 (PRN) ($p<0,05$). Доля пациентов с полным разрешением СРЖ к 12-му месяцу: 76,5% (Т&Е) против 47,1% (PRN). В группе Т&Е среднее достигнутое удлинение интервала составило 8,4 $\pm$ 1,2 недели; у 29,4% пациентов удалось выйти на интервал 10–12 недель.

Таблица 2. Сравнительные клинические показатели и исходы в группах Т&Е и PRN

Показатель	Т&Е группа (n=17)	PRN группа (n=17)	p-значение
Среднее число инъекций за 12 мес.	5,8 $\pm$ 0,7	4,1 $\pm$ 0,9	$p<0,05$
Доля без СРЖ к 12 мес., %	76,5%	47,1%	$p<0,05$
Рецидив активности МХНВ, n (%)	2 (11,8%)	6 (35,3%)	$p<0,05$
Снижение СРЖ от исходного, %	46,5%	26,6%	$p<0,01$
Снижение объема МХНВ от исходного, %	51,9%	37,0%	$p<0,01$

Обсуждение. Полученные данные согласуются с результатами крупных международных исследований MYRROR [8] и RADIANCE [9], продемонстрировавших значимую регрессию МХНВ на фоне анти-VEGF терапии, и расширяют их применительно к сравнению режимов Т&Е и PRN при использовании бrolуцизумаба.

Ключевым механизмом, объясняющим превосходство Т&Е, является поддержание непрерывного терапевтического уровня препарата в стекловидном теле. В режиме PRN в периоды между контрольными визитами без лечения создаются условия для субклинической реактивации неоваскулярного процесса с накоплением

субретинального экссудата. Именно этим объясняется достоверно более высокий уровень резидуальной СРЖ в группе PRN к 12-му месяцу (122,11 мкм против 87,43 мкм) и почти трёхкратное превышение частоты рецидивов (35,3% против 11,8%). Данная концепция соответствует работам El Matri et al. [7] о ключевой роли непрерывного подавления VEGF при МХНВ.

Высокая молярная концентрация и низкая молекулярная масса бролуцизумаба обеспечивают его преимущественное распределение во всех слоях сетчатки и хориоидеи [2], что особенно значимо в режиме Т&Е, где постоянная доступность препарата позволяет реализовать его потенциал в полной мере. Более выраженная регрессия объёма МХНВ (51,9% против 37,0%) в группе Т&Е подтверждает это.

Нежелательных явлений, специфических для бролуцизумаба (окклюзия сосудов сетчатки, интраокулярное воспаление), в обеих группах за период наблюдения зафиксировано не было. Это согласуется с литературными данными о потенциально более низком иммуногенном риске при МХНВ по сравнению с нВМД, однако дальнейшее фармаковигилантное наблюдение остаётся обязательным [1].

Заключение. Режим «treat-and-extend» при лечении МХНВ бролуцизумабом обеспечивает достоверно более выраженную анатомическую стабилизацию по сравнению с режимом PRN на протяжении 12 месяцев: высота СРЖ $87,43 \pm 16,43$ мкм (Т&Е) против $122,11 \pm 12,23$ мкм (PRN) ($p < 0,05$); объём МХНВ $1,3 \pm 0,06$ мм³ (Т&Е) против $1,7 \pm 0,07$ мм³ (PRN) ($p < 0,01$); полное разрешение СРЖ у 76,5% (Т&Е) против 47,1% (PRN); частота рецидивов 11,8% (Т&Е) против 35,3% (PRN). Проактивная стратегия Т&Е с постепенным удлинением интервалов между инъекциями рекомендуется как предпочтительный режим ведения пациентов с МХНВ, обеспечивающий долгосрочный контроль экссудативной активности и регрессию неоваскуляризации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенкова Е.С., Мягков А.В., Игнатова Н.В., Жабина О.А. Медицинская технология управления прогрессированием миопии. The EYE ГЛАЗ. 2024;26(1):49-55. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2024-1-49-55>
2. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Назарова Н.С., Мелехина Е.Е. Антиангиогенная терапия неоваскулярных заболеваний макулярной области. Вестник офтальмологии. 2016;132(1):76-84. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132176-84>
3. Курышева Н.И., Сергушев С.Г., Наумова В.И., Иванова А.А. Эволюция применения ингибиторов ангиогенеза в офтальмологии. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(11):58-67. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-11-58-67>
4. Макогон С.И., Кузнецова Е.Н. Миопическая хориоидальная неоваскуляризация: вопросы по ведению пациентов остаются. Acta biomedica scientifica. 2021;6(6-1):74-81. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-1.9>
5. Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Максимова М.В. Изменения глазного дна при патологической миопии. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):99-104. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-2-99-104>
6. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2019;12(2):97-105. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105>
7. El Matri L, Chebil A, Kort F. Current and emerging treatment options for myopic choroidal neovascularization. Clinical Ophthalmology. 2015;9:733-744. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S49437>

8. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220-1227. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.025>
9. Wolf S, Balciuniene M, Laganovska J. RADIANCE: A study of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-692. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.023>
10. Wong TY, Ohno-Matsui C, Lanzetta M. Myopic choroidal neovascularization: Current concepts and update on anti-VEGF therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(3):289-296. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305131>