

# Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы риска плохого ответа на антиангиогенную терапию препаратами 1-й линии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

V.G. Лихванцева<sup>1,2</sup>A.S. Геворкян<sup>2</sup>С.Г. Капкова<sup>1,2</sup>С.И. Рычкова<sup>3,4</sup>Т.Е. Борисенко<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
Федерального медико-биологического агентства  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»  
Федерального медико-биологического агентства  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «Федеральный  
медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):117–127

**Цель исследования:** оценка системной артериальной гипертензии и офтальмогипертензии в качестве факторов риска плохого ответа на антиангиогенную терапию. **Пациенты и методы.** Изучали системное артериальное давление у 84 пациентов (92 глаза) с возрастной макулярной дегенерацией, которых лечили интравитреальными инъекциями Эйлеа в фиксированном режиме.

**Результаты.** Установлено, что достоверно чаще плохой ответ на лечение в виде частичной нереспонденции или прогрессирования заболевания, несмотря на лечение, ассоциируется с повышенными показателями диастолического артериального давления (ДАД,  $p = 0,01$ ). Повышение систолического (САД) артериального давления у больных с артериальной гипертензией и нВМД сопровождается повышением глазного перфузионного давления ( $p < 0,01$ ), что, по-видимому, ухудшает всасывание ангиостатика и обуславливает плохой ответ на лечение. По результатам исследования наиболее благоприятный коридор значений САД, ассоциированный с идеальной респонденцией, находится в диапазоне значений 104–140 мм рт. ст., а ДАД — в диапазоне 68–80 мм рт. ст., что следует принять за рекомендуемые параметры АД у больных нВМД, получающих курс лечения Эйлеа. Внутриглазное давление (ВГД) продемонстрировало себя в качестве второго модифицируемого самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на лечение нВМД препаратами 1-й линии анти-VEGF-терапии. Биомаркером, ассоциированным с идеальным ответом, был показатель ВГД 12,6 мм рт. ст., а коридор рекомендуемых значений — 11–21 мм рт. ст. Повышение офтальмотонуса с выходом персонализированных значений за указанный коридор, по-видимому, ухудшит исход лечения.

**Заключение.** Выявление модифицируемых факторов риска имеет чрезвычайно важное значение в практической офтальмологии, поскольку раскрывает возможность повышения шансов пациента на лучший исход лечения. Модифицируемые факторы риска — ценные действенные инструменты, пополняющие наш арсенал. Информация о них важна не только при лечении ВМД, но и может стать мотивацией пациента для перехода к здоровому образу жизни и снижению риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, фактор риска плохого ответа на лечение, артериальная гипертензия, офтальмогипертензия



**Для цитирования:** Лихванцева В.Г., Геворгян А.С., Капкива С.Г., Рычкова С.И., Борисенко Т.Е. Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы риска плохого ответа на антиангиогенную терапию препаратами 1-й линии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2024;21(1):117–127. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-117-127>

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

# Systemic Arterial Hypertension and Ophthalmohypertension as Independent Risk Factors for Poor Response to Antiangiogenic Therapy with Line 1 Drugs in Neovascular Age-related Macular Degeneration

V.G. Likhvantseva<sup>1,2</sup>, A.S. Gevorgyan<sup>1</sup>, S.G. Kapkova<sup>1,2</sup>, S.I. Rychkova<sup>3,4</sup>, T.E. Borisenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency  
15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

<sup>3</sup> A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>4</sup> Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>5</sup> Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):117–127**

**Purpose:** to assess hypertension as a risk factor for a poor response to antiangiogenic therapy. **Patients and methods.** Systemic blood pressure was studied in 84 patients (92 eyes) with age-related macular degeneration who were treated with intravitreal injections of Eylea in a fixed mode. **Results.** It was found that significantly more often a poor response to treatment in the form of partial non-responsing or progression of the disease, despite treatment, is associated with elevated diastolic blood pressure (DBP,  $p = 0.01$ ). An increase in systolic (SBP) blood pressure in patients with arterial hypertension and AMD is accompanied by an increase in eye perfusion pressure ( $p < 0.01$ ), which apparently worsens the absorption of angiostatics and causes a poor response to treatment. According to the results of the study, the most favorable corridor of SBP values associated with ideal response is in the range of values of 104–140 mm Hg, and DBP is in the range of 68–80 mm Hg st., which should be taken as the recommended parameters of blood pressure in patients with nVMD receiving a course of treatment for Eylea. Intraocular pressure (IOP) has demonstrated itself as a second modifiable independent and independent risk factor for poor response to treatment with nVMD with line 1 anti-VEGF therapy drugs. Intraocular pressure (IOP) has demonstrated itself as a second modifiable independent and independent risk factor for poor response to nVMD treatment with line 1 anti-VEGF therapy drugs. The biomarker associated with the ideal response was — 12.6 mm Hg, and the corridor of recommended values — 11–21 mm Hg. An increase in ophthalmotonus with the output of personalized values beyond this corridor seems to worsen the outcome of treatment. **Conclusion.** The identification of modifiable risk factors is extremely important in practical ophthalmology, as it opens up the possibility of increasing the patient's chances of a better treatment outcome. Modifiable risk factors are valuable and powerful tools that replenish our arsenal. Information about them is important not only in the treatment of AMD, but can also be the patient's motivation for switching to a healthy lifestyle and reducing the risk of developing the disease.

**Keywords:** age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, risk factor for poor response to treatment, arterial hypertension, ophthalmohypertension

**For citation:** Likhvantseva V.G., Gevorgyan A.S., Kapkova S.G., Rychkova S.I., Borisenko T.E. Systemic Arterial Hypertension and Ophthalmohypertension as Independent Risk Factors for Poor Response to Antiangiogenic Therapy with 1 Line Drugs in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):117–127. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-117-127>

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

**There is no conflict of interest.**

В.Г. Лихванцева, А.С. Геворгян, С.Г. Капкива, С.И. Рычкова, Т.Е. Борисенко

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадьевна [likhvantseva-4@yandex.ru](mailto:likhvantseva-4@yandex.ru)

Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы...

Системная артериальная гипертензия и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) часто сопутствуют друг другу. Влияние гипертензии на заболеваемость ВМД изучали с конца прошлого столетия. Однако результаты оказались противоречивыми. Фрамингемское исследование выявило повышенный риск ВМД при наблюдении в течение 25 лет за участниками с артериальной гипертензией. Сила связи увеличивалась с увеличением продолжительности гипертензии [1]. Этот вывод подтверждали другие [2, 3], но не все популяционные исследования ВМД [4, 5]. В крупном проспективном когортном исследовании сообщалось, что повышение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями сопровождается 20 % увеличением риска неоваскулярной ВМД через 10 лет [3]. В другом исследовании подтвердили повышение риска ВМД на 10 % и усиление связи с увеличением тяжести артериальной гипертензии [2]. Связь между системной гипертензией и ВМД показали популяционные перекрестные исследования и исследования типа «случай-контроль» [6–11], а также 10-летнее исследование Beaver Dam Eye (BDES) [12]. Выявлены различия между влиянием повышенного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на течение ВМД: САД показало положительную связь как с нВМД, так и с сухой ВМД [13], в то время как ДАД обратно коррелировало с развитием ранней сухой ВМД [12]. Исследования «случай-контроль» и популяционные исследования, напротив, не подтвердили статистически значимую взаимосвязь между ВМД и гипертензией [14–31]. При этом если связь между системной артериальной гипертензией и ВМД изучали, то связь артериальной гипертензии с ответом на лечение нВМД осталась вне фокуса внимания офтальмологического сообщества. Это и послужило основанием для нашего исследования.

**Цель исследования:** проанализировать артериальную гипертензию в качестве самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на антиангиогенную терапию больных нВМД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование имело ретроспективный когортный дизайн и включало 84 пациента (29 мужчин, 55 женщин; 92 глаза) с впервые поставленным диагнозом нВМД (макулярная неоваскуляризация, МНВ) и признаками активности заболевания. Возраст пациентов варьировался от 52 до 97 лет ( $M_{cp} = 73,4 \pm 8,5$  года). У 18 (19,5 %) человек процесс носил двусторонний характер. Из 92 глаз с МНВ в 55,5 % глаз присутствовал собственный хрусталик, у 44,5 % — интраокулярная линза.

При проведении исследования особое внимание уделяли возможным модифицируемым факторам риска ВМД. В связи с этим были проанализированы анамнестические данные, при этом учитывались перенесенные инфаркт миокарда, инсульт, тромбоземболии, атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания

желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, легочные заболевания, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипотиреоз, диффузно-токсический зоб, тиреозит и другие аутоиммунные и наследственные заболевания. В исходную базу данных вносили показатели систолического и диастолического артериального давления, рассчитывали пульсовое давление, глазное перфузионное давление по формулам:

$$\text{СГПД1} = \frac{2}{3}(\text{САД} - \text{ВГД})$$

$$\text{СГПД2} = \text{ДАД} + \frac{1}{3}(\text{САД} - \text{ДАД})$$

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследований был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд -2; №10.020.21.800).

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

**Критерии включения:** пациенты старше 55 лет; все экссудативные формы ВМД (1–3-й типы МНВ); обязательная верификация МНВ методами ОКТ/ОКТ-А, ФАГ; отсутствие предшествующего лечения (лазеротерапия, ФДТ, интравитреальная и антиоксидантная терапия, БАДы, ретробульбарные инъекции пептидов); острота зрения должна была быть между 20/30 и 20/320 (ETDRS).

**Критерии не включения:** наличие МНВ иного генеза, отличного от ВМД (осложненная миопия высокой степени); наличие сопутствующей макулопатии, приводящей к потере зрения (ЦСХ, диабетический отек макулы); лазерное вмешательство на глазном дне, хирургическое вмешательство на глазу с МНВ по поводу витреоретинальной патологии или катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; серозная отслойка РПЭ без других признаков МНВ; хирургическое лечение катаракты за 6 месяцев до настоящего исследования; наличие в анамнезе коронарного шунтирования, операций на опорно-двигательном аппарате, диктующих прием антикоагулянтов; трансплантация органа, пероральный прием химиотерапевтических агентов или иммунодепрессантов, а также моноклональных антител или иммуноглобулинов; наличие противопоказаний к введению ангиостатиков; наличие любой патологии сетчатки или зрительного нерва, вызывающей снижение зрения; любое снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на функциональный результат.

Диагностику проводили в соответствии с МКБ-10 (H35.3). Выполняли полное офтальмологическое обследование: определяли максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, измеряли внутриглазное давление (ВГД), проводили биомикроскопию переднего и заднего сегментов глаза, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию сетчатки (ОКТ) (DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source; скорость сканирования 100 000 А-сканов

в сек, 1050 нм). По данным ОКТ верифицировали тип МНВ в соответствии с последней международной классификацией [32]. Выделяли тип 1 МНВ (под пигментным эпителием сетчатки), тип 2 (субретинальный) и тип 3 (интратретинальный). Активность заболевания верифицировали по центральной толщине сетчатки, наличию суб- и интратретинальной жидкости, отслойки пигментного эпителия, свежего кровоизлияния и протечки красителя на ФАГ. Выполняли фоторегистрацию глазного дна, ангиографию с красителями (ФАГ) и аутофлюоресценцию. Активность заболевания верифицировали по ОКТ-данным: центральной толщине сетчатки (CRT), субретинальной и интратретинальной жидкости (SRF, IRF) и PED на каждом визите пациента. Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки жидкости в виде SRF, IRF или sub-RPE и протечку красителя на ФАГ, классифицировали как имеющие активную МНВ. Таких пациентов лечили ангиостатиками [33, 34].

Больных с активной МНВ лечили с помощью интравитреального введения (ИВИ) Афлиберцепта в соответствии с инструкцией к препарату и Федеральными национальными рекомендациями: 40 мг/мл в фиксированном режиме («Эйлеа», Bayer, Германия). В обязательном порядке выполняли 3 загрузочные инъекции. ИВИ осуществлял сертифицированный хирург в условиях операционной. Контроль лечения проводили спустя 4 недели после каждой инъекции. Определяли МКОЗ, ОКТ, ФАГ на каждом визите. В отсутствие функционального улучшения и положительной динамики морфоструктурных показателей после трех загрузочных ИВИ лечение Эйлеа прекращали и переходили на другой препарат. Ежемесячные инъекции продолжали до достижения сухости макулы. Инъекции Эйлеа повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, IRF или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию экссудата при последовательном обследовании до или после завершения 3-х загрузочных инъекций, классифицировали как «хорошо реагирующие» (синоним: респонденты); глаза с рецидивом, персистированием экссудации или прогрессирующим ухудшением после 3-х инъекций классифицировали как «плохо реагирующие» (синоним: плохие респонденты).

Все 84 пациента (92 глаза, 100 %) завершили исследование и были включены в анализ результатов. Продолжительность исследования составила 12 месяцев.

## СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале и имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. При сравнении групп по количественным пока-

зателям использовался критерий Стьюдента (*t*-критерий), коэффициенты корреляции рассчитывали по методу Пирсона. При сравнении групп по номинальным показателям применялся критерий хи-квадрат или критерий Фишера (при малых частотах).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Идеальными респондентами на ИВИ антиангиогенного препарата Эйлеа показали себя 19 из 92 глаз (21,7 %) — 1-я группа пациентов. Остальные 73 глаза сформировали 2-ю группу — нереспондентов. Достоверных межгрупповых различий между 1-й и 2-й группами по среднегрупповым показателям САД и ДАД мы не обнаружили. В связи с этим ранжировали терапевтический ответ и распределили нереспондентов на 5 типов [35]:

- зависимые от анти-VEGF (регрессия экссудата сразу после ИВИ, при интервале между ИВИ более 4-х недель развивается рецидив SRF/IRF, экссудат суб-РПЭ или PED);
- тахифилаксия (изначально хороший ответ со временем снижается);
- частичные нереспонденты ( $\leq 15\%$  регрессии SRF и/или IRF; слабое снижение активности на фоне лечения);
- истинные нереспонденты (не изменяется активность по SRF, IRF, остается экссудат под РПЭ);
- ухудшение с прогрессированием (увеличение SRF/IRF, высоты и площади PED, свежие кровоизлияния).

Распределение на подгруппы позволило выявить некоторые закономерности. Так, обнаружена слабоотрицательная связь между ответом на лечение и САД, ДАД и среднепульсовым АД (рис. 1), при этом самые низкие средние значения указанных показателей оказались характерными для группы респондентов (5-я подгруппа).

В таблице 1 представлены значения коэффициента корреляции связей между САД и ДАД, с одной стороны, и типом терапевтического ответа — с другой. Достоверная корреляция выявлена лишь между САД и ответом на лечение (респондент/ нереспондент).

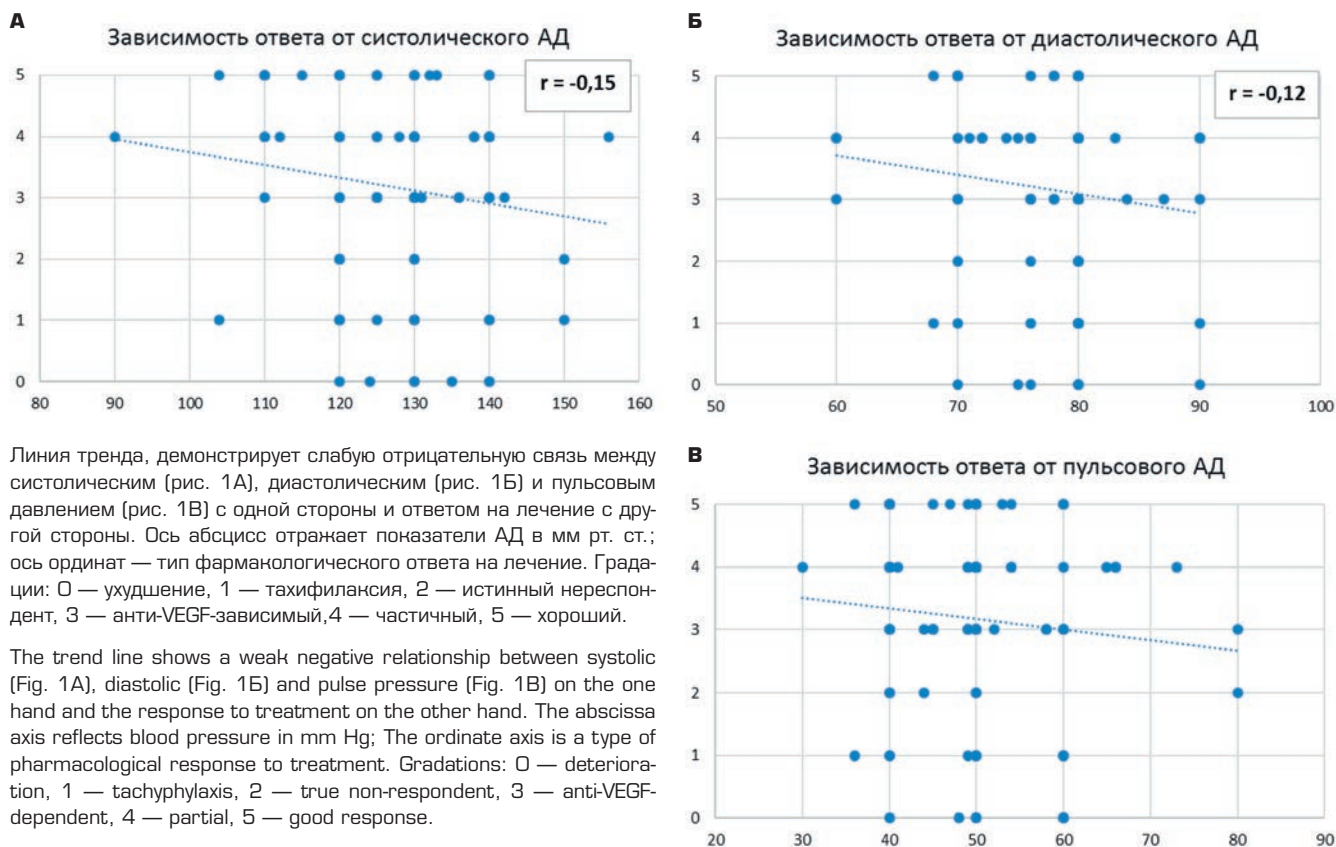
**Таблица 1.** Коэффициенты корреляции показателей систолического и диастолического артериального давления с типом фармакологического ответа

**Table 1.** Correlation coefficients of systolic and diastolic blood pressure with the type of pharmacological response

Коэффициент корреляции <i>r</i> , <i>p</i> — стат. достоверность / Correlation coefficient, <i>p</i> — stat. authenticity	RESP	RESP_GR
Систол. АД / Systol Blood Pressure	<i>r</i>	-0,2062
	<i>p</i>	0,0486
Диаст. АД / Diast Blood Pressure	<i>r</i>	-0,1578
	<i>p</i>	0,1331

Примечание: RESP — группы респондентов (код 0 против 1), RESP\_GR — в анализе присутствуют все типы ответа: 0 — ухудшение, 1 — тахифилаксия, 2 — истинный нереспондент, 3 — анти-VEGF-зависимый, 4 — частичный нереспондент, 5 — хороший ответ.

Note: RESP — the difference between the group of respondents and non-respondents (code 0 vs. 1), RESP\_GR — all types of response are present in the analysis: 0 — deterioration, 1 — tachyphylaxis, 2 — true non-responder, 3 — anti-VEGF-dependent, 4 — partial non-responder, 5 — good answer.



**Рис. 1 А-В.** Линия тренда демонстрирует небольшой угол наклона с подтверждением слабоотрицательной связи между ответом на лечение и САД, ДАД и среднепульсовым АД

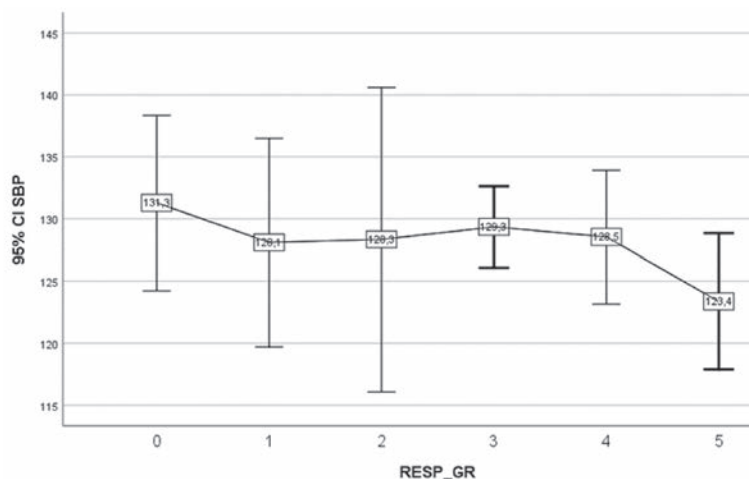
**Fig. 1 А-В.** The trend line showed a slight angle of inclination, which also confirmed a weakly negative association between the response to treatment and SBP, DBP and average pulse blood pressure

Как следует из таблицы 2, значения показателей САД и среднего пульсового АД в группе респондентов были почти достоверно ( $P = 0,059$ ) ниже, чем в подгруппе частичных нереспондентов, и составили, соответственно,  $123,4 \pm 11,48$  мм рт. ст. (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) против  $129,4 \pm 7,6$  мм рт. ст.;  $91,6 \pm 6,8$  мм рт. ст. против  $95,3 \pm 5,0$  мм рт. ст. ( $P = 0,059$ ).

Во всех подгруппах нереспондентов частота пациентов с артериальной гипертензией (ДАД) по сравнению с группой идеальных респондентов была выше. И хотя достоверность межгрупповых различий с группой идеальных респондентов ( $n = 19$ ) по этому показателю из-за малочисленных подгрупп нереспондентов не получена, тем не менее очевидно, что существует определенная закономерность. Она прослеживается на графике, отображающем 95 % ДИ в подгруппах (рис. 2).

В связи с этим на следующем этапе мы распределили все глаза пациентов, получивших лечение ИВИ анти-VEGF-препарата, на 2 группы, различающиеся наличием или отсутствием

артериальной гипертензии. Так, группа 1 была представлена 20 глазами пациентов с артериальной гипертензией, во 2-ю группу вошли 72 глаза пациентов с нормальными показателями систолического и диастолического АД.



**Рис. 2.** Средние значения и 95 % ДИ средних значений САД по подгруппам ответа на терапевтическое лечение

**Fig. 2.** Mean values and 95 % CI of mean SBP values by subgroups of response to therapeutic treatment

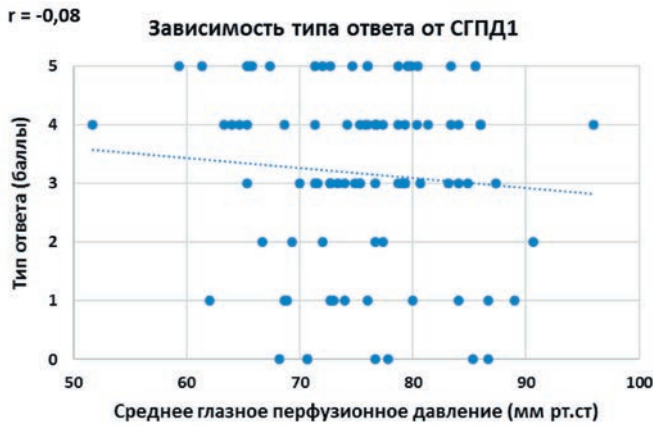
**Таблица 2.** Распределение показателей систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) артериального давления, глазного перфузионного (ГГД) давления и внутриглазного давления (ВГД) в подгруппах с различным ответом на лечение**Table 2.** Distribution of systolic (SBP), diastolic (DBP), pulse (CBP) blood pressure, eye perfusion (GPA) pressure and intraocular pressure (IOP) in subgroups with different response to treatment

Показатели /Indicators		Истинный респондент / True respondent	Ухудшение / Progression	Тахифилаксия / Tachyphylaxis	Истинный нереспондент / True non-respondent	Частичный нереспондент / Partial non-respondent	Зависимый от лечения / Treatment-dependent
Кол-во глаз / Number of eyes	n = 92	n = 19	n = 7	n = 11	n = 6	n = 23	n = 26
САД / SBP	Коридор АД / Corridor AD	104–140	120–140	104–150	120–150	90–156	110–142
	M ± m	123,3 ± 2,6	131,3 ± 2,9 p = 0,103	128,1 ± 3,8 p = 0,3	128,3 ± 4,8 p = 0,4	129,3 ± 1,6 p = 0,059	128,5 ± 2,6 p = 0,17
	Частота повышенного САД / Frequency of increased SAD	15,8 %	28,6 %	27,3 %	16,7 %	17,4 %	26,9 %
ДАД / DBP	Коридор АД / Corridor AD	68–80	70–90	68–90	70–80	60–90	60–90
	M ± m	75,8 ± 1,8	78,7 ± 2,3	78,5 ± 1,5 p = 0,2	77,7 ± 1,7 p = 0,4	78,3 ± 1,3 p = 0,15	77,9 ± 1,5 p = 0,27
	Частота повышения САД (90+) / Frequency of increased SAD (90+)	0 %	14,3 % p = 0,219	9,0 % p = 0,1	0 % н/д	15,3 % p = 0,147	4,3 % p = 0,31
Среднее АД / Average blood pressure	M ± m	91,6 ± 1,6	96,2 ± 2,1 p = 0,12	95,1 ± 1,3 p = 0,10	94,6 ± 1,0 p = 0,13	95,3 ± 1,0 p = 0,059	94,8 ± 1,8 p = 0,189
ЧСС / HR	Коридор АД / Corridor AD	65–78	60–96	60–82	70–88	62–96	54–86
	M ± m	73,0 ± 1,0	75,5 ± 4,8 p = 0,4	71,5 ± 1,6 p = 0,4	77,0 ± 2,7 p = 0,2	73,0 ± 1,3 p = 0,4	72,6 ± 1,4 p = 0,8
ПГД / Perfusion eye pressure	Коридор АД / Corridor AD	59–86	68–87	62–89	67–98	52–96	65–87
	M ± m	73,7 ± 1,8	76,6 ± 2,8 p = 0,4	75,9 ± 2,5 p = 0,5	75,4 ± 3,5 p = 0,6	76,0 ± 1,8 p = 0,4	76,6 ± 1,1 p = 0,18
ВГД / Intraocular pressure	Коридор АД / Corridor AD	11–21	10–24	10–21	12–20	11–25	10–23
	M ± m	12,8 ± 0,6	16,4 ± 1,9 p = 0,1	14,3 ± 1,2 p = 0,2	15,2 ± 1,2 p = 0,07	14,5 ± 0,7 p = 0,090	14,6 ± 0,74 p = 0,089

Примечание: p — достоверность отличий от группы истинных респондентов.  
 Note: p — reliability of differences from the group of true respondents.

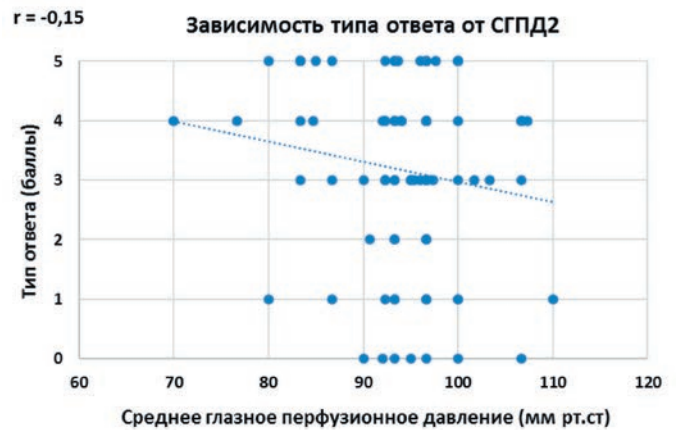
**Таблица 3.** Распределение показателей артериального давления (САД, ДАД), глазного перфузионного (ПГД) и внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с артериальной гипертензией**Table 3.** Distribution of blood pressure (SBP, DAD), ocular perfusion (PGD) and intraocular pressure (IOP) in patients with arterial hypertension

Показатели /Indicators		Группа 1. Пациенты с ВМД без артериальной гипертензии / Group 1. Patients with AMD without arterial hypertension	Группа 2. Пациенты с артериальной гипертензией / Group 2 Patients with arterial hypertension	P, Достоверность различий / P, Confidence of differences
		n = 72	n = 20	
САД / SBP	Коридор / Corridor	90–138	140–156	
	M ± m	123,0 ± 1,0	141,9 ± 1,0	<0,001
ДАД / DBP	Коридор / Corridor	60–87	60–95	
	M ± m	76,5 ± 0,6	82,5 ± 1,8	<0,01
ПГД / GPA	Коридор / Corridor	52–84	77–96	
	M ± m	73,0 ± 0,7	85,4 ± 0,4	<0,001
ВГД / IOP	Коридор / Corridor	10–24	10–25	
	M ± m	14,5 ± 0,5	13,8 ± 0,8	н/д



**Рис. 3.** Линия тренда, отражающая слабую отрицательную зависимость типа ответа на лечение от глазного перфузионного давления (СПГД1), рассчитанного по формуле:  $СПГД1 = ДАД + \frac{1}{3}(САД - ДАД)$

**Fig. 3.** A trend line reflecting a weak negative dependence of the type of response to treatment from eye perfusion pressure (EPP1), calculated by the formula:  $EPP1 = DAD + \frac{1}{3}(SAD - DAD)$



**Рис. 4.** Линия тренда, отражающая корреляционную зависимость типа терапевтического ответа на лечение от глазного перфузионного давления (СПГД2), рассчитанного по формуле:  $СПГД2 = \frac{2}{3}(САД - ВГД)$

**Fig. 4.** A trend line reflecting the correlation dependence of the type of therapeutic response to treatment for eye perfusion pressure (PEP2), calculated by the formula:  $PEP2 = \frac{2}{3}(SAD - IOP)$

Наряду с ожидаемой межгрупповой разницей между показателями САД и ДАД в группах 1 и 2 выявились не менее достоверные различия показателей перфузионного давления. Принимая во внимание известный факт, что САД и ДАД определяют показатели глазного перфузионного давления, что, собственно, отражают формулы  $СПГД1 = ДАД + \frac{1}{3}(САД - ДАД)$  и  $СПГД2 = \frac{2}{3}(САД - ВГД)$ , следующим этапом мы выяснили, что статистически значимая связь между этими двумя показателями глазного перфузионного давления СПГД1 и СПГД2 и типом ответа на лечение отсутствует.

Слабый угол наклона отражает слабоотрицательную и статистически незначимую связь на линии тренда (рис. 3).

С другой стороны, перфузионное давление, рассчитанное по второй известной формуле ( $СПГД2 = \frac{2}{3}(САД - ВГД)$ ), продемонстрировало достоверную связь с ВГД (рис. 4).

**Таблица 4.** Коэффициенты корреляции (Ро Спирмена) показателей глазного перфузионного давления и ВГД

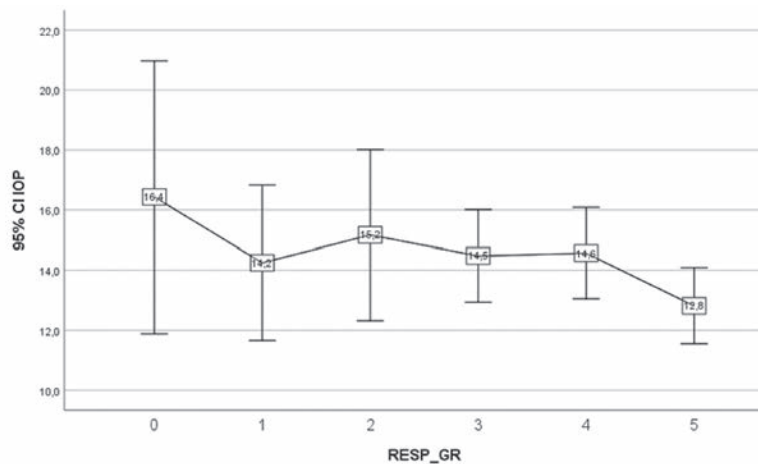
**Table 4.** Correlation coefficients (Rho Spearman indicators) of ocular perfusion pressure and IOP

Ро — коэффициент корреляции, Р — стат. достоверность / Po is the correlation coefficient, P is the stat. authenticity		ВГД / IOP
СПГД1 / EPP1	Ро	-0,325
	Р	0,002
СПГД2 / EPP2	Ро	0,000
	Р	0,997

Примечание: \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).  
Note: \*\* the correlation is significant at the level of 0.01 (bilateral).

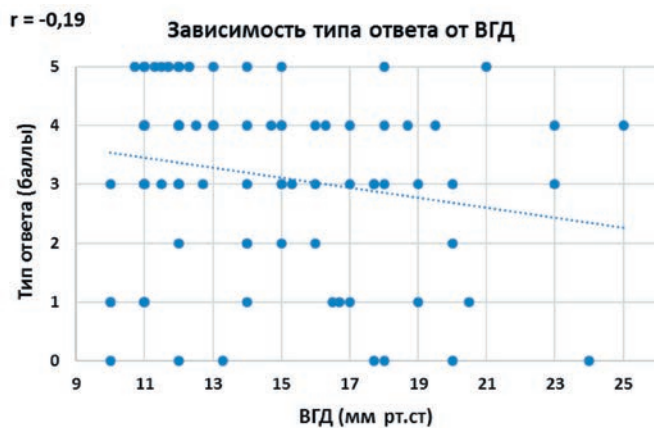
При этом вполне объяснимо наличие достоверной корреляции между ВГД и перфузионным внутриглазным давлением (код ОРР) — коэффициент линейной связи  $k = -0,325, p < 0,01$ .

На следующем этапе была проверена связь между ответом на лечение и среднегрупповыми показателями внутриглазного давления. Несмотря на то что в группе респондентов было самое низкое ВГД ( $12,8 \pm 0,6$  мм рт. ст.), статистически достоверное различие между отдельными подгруппами нереспондентов и группой респондентов отсутствовало. Различия оказались статистически не достоверны ( $p < 0,1$ ) по причине малочисленности групп сопоставления. Коридор варибельности значений



**Рис. 5.** Средние значения и 95 % ДИ средних значений ВГД по подгруппам ответа на терапевтическое лечение

**Fig. 5.** Mean values and 95 % CI of mean IOP values by subgroups of response to therapeutic treatment



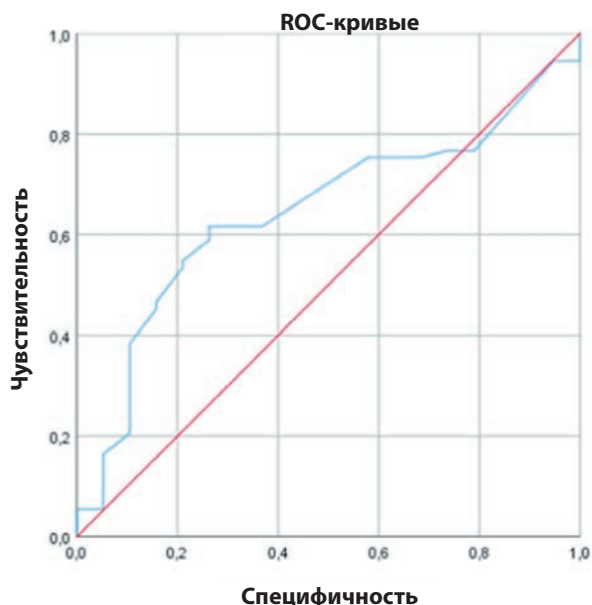
**Рис. 6.** Линия тренда, отражающая достоверную корреляционную зависимость типа ответа на лечение от внутриглазного давления

**Fig. 6.** A trend line reflecting a reliable correlation of the type of response to treatment on intraocular pressure

офтальмотонуса на глазах идеальных респондентов находился в диапазоне значений: 11–21 мм рт. ст. На рисунке 5 представлен графически 95 % ДИ и средние значения в подгруппах.

При этом корреляционная связь между значениями ВГД и подгруппами ответа на терапевтическое лечение была близка к значимой ( $P = 0,058$ ,  $r = -0,198$ ), что отражает линия тренда (рис. 6).

Корреляционный анализ связи количественных показателей ВГД с ответом на лечение (респондент — код 1, все остальные — нереспонденты, код 0) выявил статисти-



**Рис. 7.** ROC-кривая с оценкой специфичности и чувствительности ВГД в качестве фактора риска плохого ответа на лечение

**Fig. 7.** ROC-curve assessing the specificity and sensitivity of IOP as a risk factor for poor response to treatment

**Таблица 5.** Отношение шансов и границы 95 % доверительного интервала маркера ВГД < 12,6 мм рт. ст.

**Table 5.** Odds ratio and boundary of 95 % of the IOP marker confidence interval < 12.6 mmHg

Показатель ВГД < 12,6 мм рт. ст. / IOP < 12.6 mm Hg	Значение / Meaning
Шанс найти показатель риска в группе респондентов / Chance to find a risk score in a group of respondents	1,5
Шанс найти показатель риска в группе нереспондентов / Chance to find a risk score in the non-responder group	0,4
Отношение шансов / Odds ratio, OR	4,2
Нижняя граница 95 %-го ДИ / Lower limit of 95 % CI	1,4
Верхняя граница 95 %-го ДИ / Upper limit of 95 % CI	13,1

стически значимую обратную линейную корреляцию ( $r = -0,216$ ,  $p = 0,038$ ). Выявленный факт позволил отнести ВГД к самостоятельным факторам риска плохого ответа на лечение. В связи с этим мы провели ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности плохого ответа на лечение (код 0) в зависимости от ВГД (рис. 7).

Площадь области под кривой составила 0,645, что свидетельствует о значимом, умеренном влиянии ВГД на исход. В качестве маркера было выбрано ВГД = 12,6 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов с ВГД < 12,6 мм рт. ст. было 40 % наблюдений, а в группе респондентов — 74 %. Таким образом, если ВГД превышает 12,5 мм рт. ст., то шансы плохого ответа увеличиваются примерно в 4 раза (табл. 5). Границы ДИ не пересекаются, что свидетельствует о достоверности полученных результатов:  $p = 0,00784$  ( $p < 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), как и артериальная гипертензия, утяжеляются с возрастом и часто идут в тандеме (коморбидные заболевания). Теоретически устойчивая и неадекватно контролируемая артериальная гипертензия может способствовать развитию и прогрессированию ВМД несколькими путями. Гипертония увеличивает риск ВМД за счет повреждения сосудов сетчатки [35] или сосудистой дисфункции [36]. Сужение артерий сетчатки в результате хронической гипертензии может привести к снижению хориоидального кровотока и нарушению сосудистого гомеостаза сетчатки, что вызывает географическую атрофию (ГА, сухая форма ВМД) или стимулирует хориоидальную неоваскуляризацию (ключевой признак влажной ВМД) [37].

Помимо перечисленных эффектов, которые повышенное артериальное давление оказывает на сосудистую систему органа зрения, включая сетчатку, выделяют еще один механизм, связывающий гипертонию и ВМД. Он включает повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ее основного



компонента ангиотензина II (Ang II), на который влияет высокая активность ренина в плазме, наблюдаемая у 70 % всех гипертоников [38]. Системная активация РАС при гипертензии взаимодействует с локальной РАС в сетчатке и способствует воспалению и неоваскуляризации — двум ключевым компонентам патогенеза нВМД. В частности, посредством активации рецепторов ангиотензина II типа 1, экспрессируемых в сетчатке, Ang II оказывает сосудосуживающее действие на капиллярную сеть сетчатки и вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируя неоваскуляризацию вследствие нарушения кровообращения в сетчатке [37, 40]. Кроме того, Ang II может потенцировать неоваскуляризацию за счет усиления секреции фактора роста эндотелия сосудов — VEGF [37, 39–41].

Однако многочисленные эпидемиологические исследования системной артериальной гипертензии в сочетании с ВМД показали противоречивые результаты. Одни эксперты считают, что большая продолжительность системной гипертензии ассоциируется с более высокой распространенностью ранней ВМД [11]. Проявлена связь ВМД с повышенным САД [10] и повышенным ДАД [42]. Положительная связь между ДАД и влажной ВМД подтверждена исследованием AREDS [12]. Однако несколько крупных обсервационных исследований с охватом более чем 4000 пациентов опровергли связь между ВМД и гипертензией [20]. При этом если системная гипертензия экспертами все-таки считается фактором риска развития ВМД, то этот же системный показатель в качестве фактора риска плохого ответа на лечение ВМД не изучен. В соответствии с этим мы провели собственное ретроспективное когортное исследование с оценкой роли артериальной гипертензии в исходе лечения анти-VEGF-препаратом Эйлеа при ВМД.

Наше исследование по своей сути является первым исследованием по изучению роли артериального давления в исходе терапевтического ответа на лечение ИВИ антиангиогенными препаратами, в частности Эйлеа. Полученные данные позволяют говорить о том, что достоверно чаще плохой ответ на лечение в виде частичной нереспонденции или прогрессирования заболевания ассоциируется с повышенными показателями ДАД ( $p = 0,01$ ). Повышение САД у больных с артериальной гипертензией и нВМД сопровождается повышением глазного перфузионного давления, что, по-видимому, создает плохие условия для всасывания ангиостатика и обуславливает плохой ответ на лечение.

Учитывая, что артериальная гипертензия является модифицируемым фактором, вполне очевидно, что в этом аспекте могут быть предприняты совместные усилия с терапевтом-кардиологом. Наиболее благоприятный коридор значений САД, ассоциированный с иде-

альной респонденцией, находится в диапазоне значений 104–140 мм рт. ст., а ДАД — в диапазоне 68–80 мм рт. ст., что следует принять за рекомендуемые параметры АД у больных нВМД, получающих курс лечения Эйлеа.

ВГД продемонстрировало себя в качестве второго модифицируемого самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на лечение нВМД препаратами 1-й линии анти-VEGF-терапии. Биомаркером, ассоциированным с идеальным ответом на лечение, следует считать 12,6 мм рт. ст., а коридор рекомендуемых значений — 11–21 мм рт. ст. Повышение офтальмотонуса с выходом персонализированных значений за этот коридор, по-видимому, ухудшит исход лечения. В свою очередь, это может стать инструментом для снижения риска плохого ответа на лечение.

Выявление модифицируемых факторов риска имеет чрезвычайно важное значение в практической офтальмологии, поскольку раскрывает возможность повышения шансов пациента на лучший исход лечения. Модифицируемые факторы риска — ценные действенные инструменты, пополняющие наш арсенал. Информация о них важна не только при лечении ВМД, но и может стать мотивацией пациента для перехода к здоровому образу жизни и снижению риска развития заболевания.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Одно из них связано с малочисленностью подгрупп с разным типом ответа на лечение, что не позволяет получить статистическую достоверность различий. Кроме того, мы не изучали вопрос о роли антигипертензивной терапии, применяемой пациентами, во взаимосвязи с ответом на лечение. Этот аспект еще подлежит отдельному изучению. В-третьих, мы не модифицировали офтальмотонус на глазах с ВГД, превышающим рекомендуемые показатели. Этот вопрос также подлежит отдельному изучению.

## ВЫВОДЫ

Выявлены два модифицируемых фактора риска плохого ответа на лечение анти-VEGF-препаратом больных нВМД: артериальная гипертензия и офтальмогипертензия.

Установлены коридоры оптимальных значений САД (104–140 мм рт. ст.) и ДАД (68–80 мм рт. ст.), а также ВГД (11–21 мм рт. ст.), ассоциированные с хорошим ответом, что является ценной информацией, имеющей важное практическое значение для офтальмологов.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — дизайн статьи, осмысление и интерпретация результатов, редактирование текста;  
Геворкян А.С. — сбор данных и оформление библиографии;  
Капкова С.Г. — сбор материала, написание статьи;  
Рычкова С.И. — статистический анализ результатов, подготовка графиков;  
Борисенко Т.Е. — статистический просчет результатов, участие в интерпретации результатов

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Archives of ophthalmology*. 1986;104(2):216–219. doi: 10.1001/archophth.1986.01050140070022.
- van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JCM, Hofman A, de Jong PTVM. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(9):3771–3777. doi: 10.1167/iovs.03-0121.
- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110(4):636–643. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01448-3.
- Tan JSL, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1143–1150. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.09.033.
- Park SJ, Lee JH, Woo SJ, Ahn J, Shin JB, Song SJ, Kang SW, Park KH; Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1756–1765. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.022.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, Tomany SC. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(9):1354–1359. doi: 10.1001/archophth.119.9.1354.
- Risk factors associated with age-related macular degeneration: a case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology*. 2000;107(3):2224–2232. doi: 10.1016/s0161-6420(00)0409-7.
- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JB, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am. J. Epidemiol*. 1977;106:17–32. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112428.
- Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114:732–737. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.045.
- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1988;128:700–710. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115023.
- Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch. Ophthalmol*. 1986;104:216–219. doi: 10.1001/archophth.1986.01050140070022.
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch. Ophthalmol*. 2000;118:351–358. doi: 10.1001/archophth.118.3.351.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–1278. doi: 10.1001/archophth.118.3.351.
- Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Wom-AMD: Epidemiology and Risk Factors 31 en's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:473–483. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.058.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108:697–704. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00580-7.
- Hyman LG, Lillienfeld AM, Ferris FL III, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am. J. Epidemiol*. 1983;118:213–227. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113629.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL. III. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report *Ophthalmology*. 2005;112(19):533–559. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.10.047.
- Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol*. (Copenh). 1992;70:66–72. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02093.x.
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol*. 1998;116:583–587. doi: 10.1001/archophth.116.5.583.
- Klein R, Clegg L, Cooper LS, Hubbard LD, Klein BE, King WN. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch. Ophthalmol*. 1999;117:1203–1210. doi: 10.1001/archophth.117.9.1203.
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch. Ophthalmol*. 1998;116:1031–1035. doi: 10.1001/archophth.116.8.1031.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–1280. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00599-2.
- Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111:1280–1287. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.11.010
- Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005;83:409–418. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00492.x.
- Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br. J Ophthalmol*. 2006;90:1087–1090. doi: 10.1136/bjo.2006.096123.
- Mccarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch. Ophthalmol*. 2001;119:1455–1462. doi: 10.1001/archophth.119.10.1455.
- Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch. Ophthalmol*. 2003;121:785–792. doi: 10.1001/archophth.121.6.785.
- Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005;46:4442–4449. doi: 10.1167/iovs.05-0853.
- Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2006;113:29–35. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.08.012.
- Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986;93:552–558. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33702-3.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:1804–1812. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30023-2.
- Spaide RF, Jaffe GJ. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*. 2020;127:616–636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
- Нероев ВВ, Коротких СА., Бобыкин ЕВ. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов». *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(52):7–19
- Нероев ВВ, Short SA, Bobykin EV. Information leaflet for patients receiving treatment with intravitreal drug administration. Recommendations of the Expert Council on Diseases of the Retina and Optic Nerve of the All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists". *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(52):7–19 (In Russ.).
- Barış ME, Menteş J, Afrashi F. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(5):275–282. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
- Liew G, Mitchell P, Leeder SR, Smith W, Wong TY, Wang JJ. Regular aspirin use and retinal microvascular signs: the Blue Mountains Eye Study. *Journal of hypertension*. 2006;24(7):1329–1335. doi: 10.1097/01.hjh.0000234113.33025.33.
- Yun C, Ahn J, Kim M, Hwang S-Y, Kim S-W, Oh J. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in early age-related macular degeneration patients with reticular pseudodrusen. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(15):6604–6609. doi: 10.1167/iovs.16-19989.
- Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Vardas PE, Kallikazaros I. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *Journal of hypertension*. 2015;33(12):2382–2388. doi: 10.1097/HJH.0000000000000766.
- Blumenfeld JD, Laragh JH. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. *American journal of hypertension*. 1998;11(7):894–896. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00080-6.
- Barro-Soria R, Stindl J, Müller C, Foeckler R, Todorov V, Castrop H. Angiotensin-2-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling in the retinal pigment epithelium: role of angiotensin-receptor-associated-protein and TRPV2 channel. *PLoS one*. 2012;7(11):e49624. doi: 10.1371/journal.pone.0049624.
- Hikichi T, Mori F, Takamiya A, Sasaki M, Horikawa Y, Takeda M. Inhibitory effect of losartan on laser-induced choroidal neovascularization in rats. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(4):587–589. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01139-4.
- Vidaurre JS, Peér J, Halfon ST. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. *Ophthalmologica*. 1984;188:243–247. doi: 10.1159/000309370.
- Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. *The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*. 1993;100:406–414. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31634-9.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Лихванцева Вера Геннадьевна  
доктор медицинских наук, консультант клиничко-диагностического центра офтальмологии; профессор кафедры офтальмологии  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Геворкян Арmine Сейрановна  
соискатель кафедры офтальмологии  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Капкина Светлана Георгиевна  
заведующая офтальмологическим отделением; доцент кафедры офтальмологии  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук  
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Рычкова Светлана Игоревна  
доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»  
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация;  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени Краснова»  
Борисенко Татьяна Евгеньевна  
консультант по доказательной медицине  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России  
Наумова Виктория Игоревна  
врач-офтальмолог отделения офтальмологии  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia  
Likhvantseva Vera G.  
MD, Professor of the Ophthalmology department; consultant of A.I. Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia  
Gevorgyan Armine S.  
postgraduate of the Ophthalmology department  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia  
Kapkova Svetlana G.  
head of the Department of ophthalmology, Assistant Professor of the Ophthalmology Department  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences  
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Rychkova Svetlana I.  
MD, leading research officer  
Bolshoy Karetny Lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases named after Krasnov  
Borisenko Tatyana E.  
consultant on evidence-based medicine  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Naumova Victoria I.  
ophthalmologist, Department of ophthalmology  
Gamalei Str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation