

## Клінічні результати інтравітреального введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй» у пацієнтів з субретинальною неоваскулярною мембраною при хронічній центральній серозній хоріоретинопатії

Т. Б. Кустрин, канд. мед. наук; О. С. Задорожний, д-р мед. наук; І. О. Насінник, канд. мед. наук;  
А. О. Невська; Н. В. Пасєчнікова, член-кор. НАМН України, професор, д-р мед. наук;  
А. Р. Король, д-р. мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб та  
тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
НАМН України»

Одеса (Україна)

### Ключові слова:

хронічна центральна серозна  
хоріоретинопатія, прихована (тип 1)  
субретинальна неоваскулярна мембрана,  
інтравітреальне введення афліберцепту,  
режим «лікуй та подовжуй», оптична  
когерентна томографія, сітківка.

**Актуальність.** Хронічна центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХРП) – це хоріоретинальне захворювання, яке характеризується мультифокальним пошкодженням пігментного епітелію сітківки і фоторецепторів, персистенцією субретинальної рідини (СРР) та збільшеною товщиною судинної оболонки ока. Такі зміни можуть сприяти розвитку субретинальної неоваскулярної мембрани (СНМ) [1-5]. Основними факторами ризику подальшого розвитку субретинальної неоваскуляризації при ЦСХРП являється похилий вік, хронічна форма захворювання та наявність точки фільтрації в фовеа за даними флюоресцентної ангіографії [6]. Наявність СНМ у пацієнтів з хронічною ЦСХРП вважається однією із основних причин зниження гостроти зору [7, 8].

За даними літератури частота формування СНМ при ЦСХРП становить 2%-18% [1, 5, 9]. При середній тривалості захворювання 17 років і більше СНМ може розвиватись в 24% випадків [10]. Однак з впровадженням оптичної когерентної томографії (ОКТ) ангіографії частота виявлення СНМ у пацієнтів з хронічною ЦСХРП підвищилась до 35,6 – 58% [11-13].

**Мета.** Оцінити клінічні результати інтравітреального введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй» у пацієнтів з прихованою (тип 1) субретинальною неоваскулярною мембраною (СНМ) при хронічній центральній серозній хоріоретинопатії (ЦСХРП) на 12-ому місяці спостереження.

**Матеріал та методи.** Дослідження є проспективним, одноцентровим спостереженням 24 пацієнтів (24 ока) з прихованою (тип 1) СНМ на фоні хронічної ЦСХРП. Всім пацієнтам проводились інтравітреальне введення 2 мг (0,05 мл) афліберцепту. Графік лікування був «лікуй та подовжуй» після трьох обов'язкових завантажувальних ін'єкцій з інтервалом в 4 тижні. Головним досліджуваним показником була гострота зору з максимальною корекцією на 12-ому місяці спостереження.

**Результати.** На 12-ому місяці спостереження відмічалось статистично значиме підвищення середньої гостроти зору з  $0,44 \pm 0,35$  до  $0,58 \pm 0,3$  ( $p=0,01$ ). В кінці спостереження повна резорбція субретинальної рідини була відмічена в 75% (18 очей). Середня кількість інтравітреальних введень афліберцепту за 12 місяців спостереження становила  $7,5 \pm 1,4$ .

**Висновок.** Інтравітреальне введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй» є ефективним та безпечним методом лікування пацієнтів з прихованою (тип 1) СНМ при хронічній ЦСХРП.

На сьогоднішній день для лікування СНМ при хронічній ЦСХРП використовується фотодинамічна терапія (ФДТ) та інгібітори ангіогенезу. Так, у кількох дослідженнях було повідомлено про успішне застосування ФДТ з вертепорфіном у пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП [14-17]. Однак при ФДТ з половиною дозою вертепорфіну у пацієнтів з СНМ на фоні ЦСХРП в 44% випадків необхідно проводити додаткову антиангіогенну терапію або повторювати ФДТ [17]. В порівняльному дослідженні було продемонстровано однакові клінічні результати при проведенні ФДТ з вертепорфіном та антиангіогенної терапії у пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП [18].

В дослідженні MINERVA було запропоновано використовувати ранібізумаб як препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП. Графік лікування був pro re nata (PRN) – після двох обов'язкових завантажувальних ін'єкцій ранібізумабу з інтервалом 4 тижні подальші введення виконувалися

в залежності від активності захворювання, тобто «за потребою» [19]. В подальшому було показано, що афліберцепт може бути ефективнішим, ніж ранібізумаб, в лікуванні СНМ на фоні хронічної ЦСХРП [20]. Незважаючи на терапію ранібізумабом і афліберцептом часто спостерігається відсутність анатомічного результату, який виражається у персистенції СРР. Так, при застосуванні режиму лікування «за потребою», тобто після однієї завантажувальної ін'єкції афліберцепту або ранібізумабу, подальші введення виконувались через 1 місяць при наявності активного процесу, резорбція СРР була відмічена в 45% [21]. В іншому дослідженні автори використовували 6 послідовних щомісячних ін'єкцій ранібізумабу або афліберцепту пацієнтам з неоваскулярною хронічною ЦСХРП. Однак при такому підході лікування резорбція СРР спостерігалась в 52,4% випадків [22].

**Метою** роботи було оцінити клінічні результати інтравітреального введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй» у пацієнтів з прихованою (тип 1) субретинальною неоваскулярною мембраною при хронічній центральній серозній хоріоретинопатії на 12-ому місяці спостереження.

#### Матеріал та методи

Дослідження являло собою проспективне, одноцентрове спостереження 24 пацієнтів (24 ока) з прихованою (тип 1) СНМ на фоні хронічної ЦСХРП. Всім пацієнтам проводились інтравітреальні введення 2 мг (0,05 мл) афліберцепту. Дослідження проводили на базі відділення лазерної мікрохірургії захворювань ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Перед початком лікування від пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Локальний біоетичний комітет ухвалив це дослідження, що було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (протокол №1 від 12.04.2021 р.).

Критеріями включення були вік  $\geq 18$  років, наявність активної СНМ при хронічній ЦСХРП. Критерії виключення із дослідження: поліповидна хоріоваскулопатія, інші захворювання макули, проведена ФДТ або лазерна коагуляція менш ніж за 3 місяці до включення в дослідження; виконана внутрішньоочна хірургія; інші захворювання очей, які впливають на гостроту зору (наприклад, глаукома, незріла або зріла катаракта); наявність гострих внутрішньоочних або параокулярних запальних процесів та застосування кортикостероїдів. Було дозволено одночасне лікування пероральним антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон).

Всім пацієнтам виконувались інтравітреальні введення 2 мг (0,05 мл) афліберцепту. Графік лікування був «лікуй та подовжуй» – після трьох обов'язкових завантажувальних ін'єкцій з інтервалом в 4 тижні, подальші введення виконувались 1 раз в 4 тижні до резорбції СРР. Після цього інтервал для наступної ін'єкції подовжувався на 2 тижні. При наявності ознак

рецидиву захворювання, що підтверджувались зниженням гостроти зору, появами інтравітреальної або субретинальної рідини за даними ОКТ, інтервал між введенням скорочувався на 2 тижні від попереднього, до стабілізації функціональних та/або анатомічних показників [23]. Однак інтервал між ін'єкціями жодного разу не був менше 4 тижнів.

Пацієнтів інформували про техніку виконання, режим лікування, препарат, який буде використовуватись, та ризики виникнення ускладнень. Після чого пацієнт давав інформаційну згоду на проведення маніпуляції. Інтравітреальне введення проводилось за стандартною методикою в умовах операційної [24].

Всім пацієнтам були проведені перевірка десятикової гостроти зору з максимальною корекцією (за таблицею Снеллена), вимірювання внутрішньоочного тиску, ОКТ, флуоресцентна ангіографія (ФАГ) сітківки та ОКТ ангіографія (ОКТ-А). Період спостереження для усіх пацієнтів склав 12 місяців. Перевірку гостроти зору з максимальною корекцією, вимірювання внутрішньоочного тиску, біомікроскопію, ОКТ та ОКТ ангіографію (SOCT Copernicus OPTOPOL Technology S.A., Заверці, Польща), ФАГ (TRC 50 – EX; Topcon, Токіо, Японія) проводили обов'язково до початку лікування, щомісячно та в кінці дослідження, а також на розсуд дослідників призначалось додаткове обстеження на будь-якому етапі спостереження.

Головним досліджуваним показником була гострота зору з максимальною корекцією на 12-ому місяці спостереження. Другорядні показники: резорбція СРР, центральна товщина сітківки (ЦТС), субфовеальна товщина судинної оболонки (СТСО) за даними ОКТ, кількість виконаних ін'єкцій, інтервал між останньою ін'єкцією і завершальним візитом та безпека лікування на 12-ому місяці спостереження. В представленому дослідженні ЦТС та СТСО вимірювали вручну за допомогою програми «Calipers» при проведенні ОКТ під час кожного візиту.

Створення первинної бази даних, їх статистична обробка здійснювались за допомогою пакетів прикладних програм StatSoft® Statistica® 10.0. Для порівняння повторних внутрішньогрупових змін використовували t-критерій Стюдента, при цьому розраховували середнє значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD). Рисунки 1, 2 і 3 були побудовані за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 для Windows. У всіх процедурах статистичного аналізу критичний рівень значимості "p" приймали рівним або менше 0,05.

#### Результати

Протягом 12 місяців під нашим спостереженням було 24 пацієнта (24 ока) з СНМ на фоні хронічної ЦСХРП. Середній вік пацієнтів склав  $53 \pm 14$  років. В дослідженні було однакове розподілення хворих по статі. Основні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів приведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Початкові демографічні та клінічні характеристики пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП (n=24)

Показники	M±SD
Вік, рік	53,0±14,0
Стать: чоловіки, n (%) жінки, n (%)	12 (50) 12 (50)
Тривалість симптомів, дні	44,0±11,0
Початкова середня десяткова гострота зору з максимальною корекцією	0,44±0,35
Початкова середня ЦТС, мкм	318,0±101,0
Початкова середня СТСО, мкм	398,0±172,0

Примітка: СНМ – субретинальна неоваскулярна мембрана, ЦСХРП – центральна серозна хоріоретинопатія, ЦТС – центральна товщина сітківки, СТСО – субфовеальна товщина судинної оболонки, M – середнє значення показника; SD – середньоквадратичне відхилення.

Через 1 місяць після початку лікування середня десяткова гострота зору з максимальною корекцією статистично значимо підвищилась з  $0,44\pm 0,35$  до  $0,57\pm 0,35$  ( $p=0,01$ ), через 3 місяці в порівнянні з початковою до  $0,6\pm 0,37$  ( $p=0,002$ ), через 6 місяців – до  $0,61\pm 0,37$  ( $p=0,002$ ), через 12 місяців – до  $0,58\pm 0,3$  ( $p=0,01$ ) (рис. 1).

Середня ЦТС через 1 місяць спостереження зменшилась з  $321,0\pm 90,0$  мкм до  $260,0\pm 79,0$  мкм ( $p=0,04$ ) в порівнянні з початковою, через 3 місяці – до  $233,0\pm 42,0$  мкм ( $p=0,0001$ ), через 6 місяців – до  $229,0\pm 43,0$  мкм ( $p=0,0001$ ), через 12 місяців – до  $259,0\pm 93,0$  мкм ( $p=0,004$ ) (рис. 2).

Середня СТСО через 1 місяць після початку лікування становила  $364,0\pm 186,0$  мкм ( $p=0,2$ ), через 3 місяці вона статистично значимо зменшилась в порівнянні з початковою до  $340,0\pm 179,0$  мкм ( $p=0,04$ ), через 6 місяців – до  $323,0\pm 165,0$  мкм ( $p=0,01$ ), через 12 місяців лікування середня СТСО була статистично значимо тоншою в порівнянні з початковою та становила  $287,0\pm 124,0$  мкм ( $p=0,0002$ ) (рис. 3).

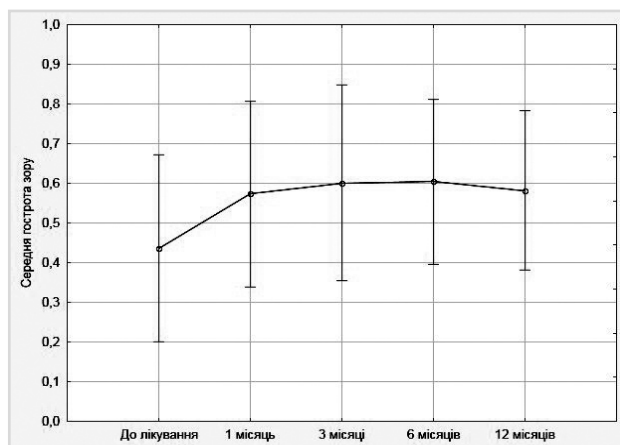
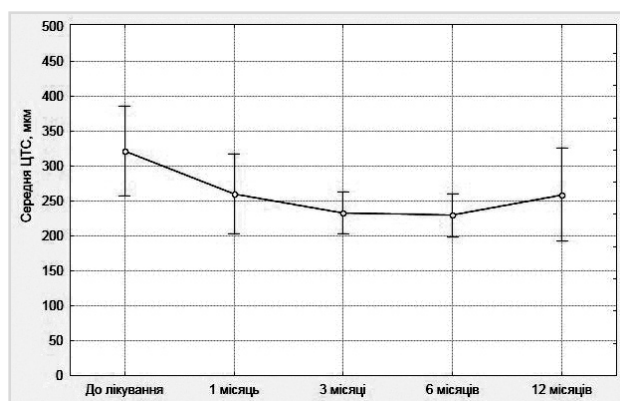
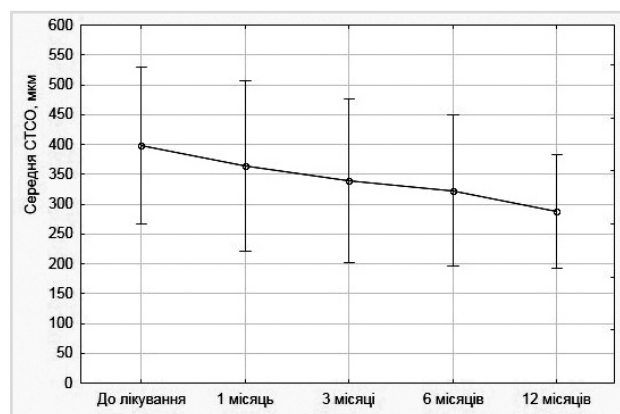
На 12-ому місяці спостереження в 75% (18 очей) спостерігалась повна резорбція СРР.

Середня кількість інтравітреальних введень афліберцепту за 12 місяців спостереження становила  $7,5\pm 1,4$ . За весь період лікування максимальна кількість введень була 9, а мінімальна – 7.

Середній інтервал між останньою ін'єкцією та завершальним візитом становив  $9,0\pm 4,1$  тижнів.

Протягом всього періоду спостереження у жодному випадку не було зафіксовано раптової втрати зору, атрофії пігментного епітелію сітківки (ПЕС) та/або судинної оболонки ока по даним ФАГ та кольорового фотографування очного дна при проведенні інтравітреальних ін'єкцій афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй».

#### Обговорення

**Рис. 1.** Динаміка середньої гостроти зору у пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП на фоні інтравітреального введення афліберцепту.**Рис. 2.** Динаміка середньої ЦТС у пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП на фоні інтравітреального введення афліберцепту.**Рис. 3.** Динаміка середньої СТСО у пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП на фоні інтравітреального введення афліберцепту.

Проведене нами проспективне, одноцентрове дослідження лікування прихованої (тип 1) СНМ при хронічній ЦСХРП показало, що інтравітреальне введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй», сприяє підвищенню середньої гостроти зору з максимальною

корекцією та зменшенню ЦТС протягом 12 місяців спостереження. Також в представленій роботі було показано, що проведена терапія афліберцептом в режимі «лікуй та подовжуй» в 75% приводить до повної резорбції СРР. Жодного системного та очного побічного ефекту не було зафіксовано під час та після проведеного лікування, а середня кількість інтравітреальних введень афліберцепту за 12 місяців спостереження склала  $7,5 \pm 1,4$ .

В нашому дослідженні середній вік пацієнтів з ЦСХРП та СНМ склав  $53 \pm 14$  років, що співвідноситься з даними інших авторів. Так, J.H. Yeо зі співавторами [25] раніше визначили, що старший вік, більша ширина відшарування ПЕС та повторні епізоди ЦСХРП можливо вважати факторами ризику розвитку вторинної СНМ. Автори наголошують, що за пацієнтами з такими факторами ризику слід спостерігати, щоб забезпечити раннє виявлення та швидке лікування вторинної СНМ. В дослідженні Schworm B. з колегами [22] вік пацієнтів з неоваскулярною хронічною ЦСХРП склав  $65 \pm 8,3$  роки.

Використання мультимодальної візуалізації очного дна (включно з ОКТ-А), забезпечує багатообіцяючу частоту виявлення СНМ вторинної щодо хронічної ЦСХРП у клінічних умовах [8]. У всіх пацієнтів з хронічною ЦСХРП методами ФАГ, ОКТ та ОКТ-А нами було діагностовано СНМ 1 типу, яка зазвичай розвивається між ПЕС та мембраною Бруха. Переважання СНМ 1 типу у пацієнтів з ЦСХРП також підтвердили в своєму дослідженні А.Т. Fung з колегами, використовуючи мультимодальну візуалізацію [5]. Schworm B. з колегами [22] також використовували мультимодальну візуалізацію (ФАГ, індоціанін-зелена ангіографія (ІЗА), ОКТ, ОКТ-А) для виявлення СНМ. Автори наголошують, що СНМ внаслідок ЦСХРП зазвичай представлені неоваскуляризацією 1 типу, яка демонструє слабшу відповідь на антиангіогенну терапію порівняно з СНМ типу 2. В той же час, Chhablani J. з колегами [26] провели дослідження, що включало 43 пацієнта (46 очей) з гострою або хронічною ЦСХРП з наявністю активної СНМ за даними ІЗА, ФАГ та ОКТ (у більшості випадків з СНМ були очі з хронічним перебігом ЦСХРП). СНМ типу 1 (між мембраною Бруха та ПЕС) була присутня у 20 очах (43,4%), СНМ типу 2 (СНМ між ПЕС та сітківкою) у 25 очах (54,3%), а на 1 оці була підозра на СНМ типу 3 (інтравітреальна неоваскуляризація). G.I. Lee з колегами [27] в своєму дослідженні пацієнтів с ЦСХРП спостерігали класичну СНМ в 76,7% очей, а приховану СНМ в 23,3%, використовуючи мультимодальну візуалізацію (ІЗА, ФАГ та ОКТ). Але в наведених дослідженнях автори не використовували для мультимодальної візуалізації очного дна ОКТ-А.

На сьогоднішній день немає консенсусу щодо стандартного лікування СНМ внаслідок хронічної ЦСХРП. Для лікування таких хворих зазвичай використовують антиангіогенну терапію та ФДТ або їх комбінацію [18,

28]. Але в останні роки з'являється все більше авторів, які віддають перевагу для лікування субретинальної неоваскуляризації у пацієнтів з ЦСХРП монотерапії різними інгібіторами факторів росту ендотелію судин (ФРЕС), демонструючи ефективність такого підходу [22, 26, 29].

Пошук оптимального підходу до антиангіогенної терапії субретинальної неоваскуляризації при ЦСХРП триває, для чого оцінюється ефективність та безпека різних інгібіторів ФРЕС, а також різні режими інтравітреальних ін'єкцій. Так, Konstantinidis з співавторами [29] повідомили про успішне лікування ранібізумабом 5 очей із СНМ внаслідок хронічної ЦСХРП. Лікування включало завантажувальні щомісячні три ін'єкції, а показаннями для повторного лікування були ознаки протікання СНМ за даними ФАГ, та/або наявність рідини на ОКТ (режим PRN). Середній термін спостереження склав 21(SD1,9) місяць, середня кількість інтравітреальних ін'єкцій становила 10 (SD4,6). Антиангіогенна терапія виявилася ефективним засобом лікування СНМ внаслідок хронічної ЦСХРП, проте залишкова інтравітреальна або субретинальна рідина та підвищена проникність судин хоріоїдеї зберігалися до кінця періоду спостереження.

Chhablani J. з колегами [26] для лікування пацієнтів з ЦСХРП з активною СНМ використовували інтравітреальні ін'єкції бевацизумабу, ранібізумабу або афліберцепту згідно зі стандартним протоколом. Протягом середнього періоду спостереження в 1,5 року середня кількість ін'єкцій становила лише  $4,4 \pm 4,17$ , незалежно від типу ФРЕС. В 52% випадків було зареєстровано покращення гостроти зору, в 24% – зір не змінився, а в 24% відбулось зниження. Автори зробили висновок, що інтравітреальне введення інгібіторів ангіогенезу як первинна терапія СНМ внаслідок ЦСХРП є безпечною та ефективною.

Автори рандомізованого 12-місячного дослідження MINERVA оцінювали ефективність і безпеку ранібізумабу у дорослих пацієнтів з СНМ при ЦСХРП. Пацієнти отримували ранібізумабу у вигляді інтравітреальних ін'єкцій в режимі PRN. Загалом ранібізумабу був ефективним у лікуванні хоріоїдальної неоваскуляризації різної етіології. Результати дослідження підтверджують доцільність раннього початку лікування для досягнення найкращих результатів [19].

Jung B. J. з колегами [20] в ретроспективному дослідженні порівняли ефективність ранібізумабу та афліберцепту в лікуванні пацієнтів з пахіхоріоїдною неоваскулопатією. Термін «пахіхоріоїдна неоваскулопатія» був введений для опису СНМ типу 1, пов'язаної з хоріоїдальним потовщенням за відсутності характерних ознак вікової дегенерації макули. Існує гіпотеза, що пахіхоріоїдна неоваскулопатія може розвинути-ся після тривалої ЦСХРП і в деяких випадках може прогресувати до поліповидної хоріоваскулопатії [30]. В результаті дослідження було визначено, що після трьох щомісячних ін'єкцій афліберцепт перевершував

ранібізумабу у досягненні «сухої» макули та зменшенні товщини хоріоїдеї. При цьому, не було виявлено істотної різниці між двома групами щодо покращення гостроти зору або зменшення ЦТС [20].

Інші автори показали, що антиангіогенна терапія конберцептом у вигляді інтравітреальних ін'єкцій в режимі PRN (після 1 введення) також є безпечним методом лікування, який може ефективно зменшити ЦТС та покращити гостроту зору у пацієнтів з хронічною ЦСХРП, ускладненою розвитком СНМ, у короткостроковій перспективі (6 місяців) [31].

Schwartz B. з колегами [22] запропонували інший підхід для лікування неоваскулярної ЦСХРП, який забезпечує індукцію ремоделювання СНМ та резорбцію СРР. Автори використовували 6 послідовних щомісячних (інтервал 34±3 дні) завантажувальних ін'єкцій ранібізумабу або афліберцепту у 21 пацієнта з СНМ при хронічній ЦСХРП. Середня ЦТС зменшилася з 346±61 до 257±57 мкм після шостої ін'єкції, тоді як середня гострота зору logMAR покращилася з 0,65±0,35 до 0,49±0,29. Розширене завантаження з шести ін'єкцій на відміну від трьох ін'єкцій призвело до додаткового середнього зменшення ЦТС (280±46 мкм проти 257±57 мкм).

Romdhane K. зі співавторами [21] для лікування пацієнтів з СНМ внаслідок хронічної ЦСХРП (за даними ОКТ-А СНМ 1 типу – 89%, СНМ 2 типу – 11%) використовували інтравітреальні введення ранібізумабу або афліберцепту щомісяця «за потребою». Відповідь на ін'єкції інгібіторів ФРЕС була дуже варіабельною та часто неповною. Автори припускають, що СНМ не єдиний чинник, відповідальний за накопичення СРР. СНМ може бути неактивною, навіть за наявності рідини, яка може бути викликана ексудацією, пов'язаною з ЦСХРП.

Таким чином, поява СРР у пацієнтів з СНМ на фоні ЦСХРП може бути спричинена не тільки новоутвореними судинами СНМ, але і основним пахіхоріоїдом. У результаті лікувальний ефект інгібіторів ФРЕС при пахіхоріоїдному захворюванні може полягати в індукції витончення хоріоїдеї та зменшенні її гіперпроникності [22]. Так, за даними Pitcher J.D. 3rd з колегами [32] інтравітреальні введення афліберцепту пацієнтам з хронічною ЦСХРП без наявності СНМ протягом 6 місяців не призвів до змін у показниках гостроти зору, але середня товщина хоріоїдеї зменшилася з 307 (SD72) мкм до 263 (SD63) мкм на фоні лікування. В нашому дослідженні на 12-ому місяці лікування також було виявлено, що середня СТСО була статистично значимо меншою в порівнянні з початковою, що свідчить не лише про оклюзію новоутворених судин СНМ, але також про ремоделювання хоріоїдеї.

Проведене нами дослідження має деякі обмеження. По-перше, дослідження проведено з відносно невеликим розміром вибірки, що пов'язано з невисокою частотою формування СНМ при ЦСХРП. По-друге, ми не ставили завдання детально проаналізувати ОКТ-

характеристики центральної сітківки з метою виявлення предикторів результату лікування. Також наше дослідження не надає можливості порівняти ефективність різних інгібіторів ангіогенезу в лікуванні СНМ вторинної по відношенню до ЦСХРП, а також визначити оптимальний режим їх використання.

Незважаючи на ці обмеження, отримані результати продемонстрували, що введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй» значимо підвищує гостроту зору та в 75% приводить до повної резорбції СРР у пацієнтів з СНМ при хронічній ЦСХРП, як за рахунок оклюзії новоутворених судин СНМ, так і процесу ремоделювання хоріоїдеї.

**Заключення.** Інтравітреальне введення афліберцепту в режимі «лікуй та подовжуй» є ефективним та безпечним методом лікування пацієнтів з прихованою (тип 1) СНМ на фоні хронічної ЦСХРП. Застосування афліберцепту в зазначеному режимі призводить до покращень функціональних та анатомічних результатів на 12-ому місяці спостереження. Необхідні подальші дослідження з більшим розміром вибірки та більш тривалим періодом спостереження для вивчення ефективності та безпеки лікування афліберцептом в режимі «лікуй та подовжуй» у хворих на СНМ при хронічній ЦСХРП.

#### Література

1. **Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al.** Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2070-2080.
2. **Hage R, Mrejen S, Krivosic V, et al.** Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):890-903.
3. **Lafaut BA, Salati C, Priem H, De Laey JJ.** Indocyanine green angiography is of value for the diagnosis of chronic central serous chorioretinopathy in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(7):513-521.
4. **Spaide RF, Hall L, Haas A, et al.** Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1996;16(3):203-213.
5. **Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB.** Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829-1837.
6. **Zhou X, Komuku Y, Araki T, et al.** Risk factors and characteristics of central serous chorioretinopathy with later development of macular neovascularisation detected on OCT angiography: a retrospective multicentre observational study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022;7(1):e000976.
7. **Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al.** Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22(1):19-24.
8. **Sulzbacher F, Schuëtze C, Burgmueller M, et al.** Clinical evaluation of neovascular and non-neovascular chronic central serous chorioretinopathy (CSC) diagnosed by swept source optical coherence tomography angiography (SS OCTA). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(8):1581-1590.

9. **Shiragami C, Takasago Y, Osaka R, et al.** Clinical Features of Central Serous Chorioretinopathy With Type 1 Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2018;193:80-86.
10. **Mrejen S, Balaratnasingam C, Kaden TR, et al.** Long-term visual outcomes and causes of vision loss in chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2019;126(4):576-588.
11. **Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S, et al.** Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2018;38:629-638.
12. **Quaranta-El Maftouhi M, El Maftouhi A, Eandi CM.** Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:581-587.
13. **Wu JS, Chen SN.** Optical Coherence Tomography Angiography for Diagnosis of Choroidal Neovascularization in Chronic Central Serous Chorioretinopathy after Photodynamic Therapy. *Sci Rep.* 2019;9:9040.
14. **Yang C, Chen K, Lee S, Lee F.** Photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization complicating central serous chorioretinopathy. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:501-505.
15. **Ergun E, Tittl M, Stur M.** Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:37-41.
16. **Chan WM, Lam DSC, Lai TYY, et al.** Treatment of choroidal neovascularization in central serous chorioretinopathy by photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:836-845.
17. **Hu YC, Chen YL, Chen YC, Chen SN.** 3-year follow-up of half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy with OCT-angiography detected choroidal neovascularization. *Sci Rep.* 2021;11:13286.
18. **Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G.** Anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2018;38(8):1526-1532.
19. **Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al.** Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. *Retina.* 2018;38(8):1464-1477.
20. **Jung BJ, Kim JY, Lee JH, et al.** Intravitreal aflibercept and ranibizumab for pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):2055.
21. **Romdhane K, Zola M, Matet A, et al.** Predictors of treatment response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy for choroidal neovascularisation secondary to chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(7):910-916.
22. **Schworm B, Luft N, Keidel LF, et al.** Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:1013-1021.
23. **Matsumoto H, Hiroe T, Morimoto M, et al.** Efficacy of treat-and-extend regimen with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy and Type 1 neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(2):144-150.
24. **Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al.** Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina.* 2014;34(12):1-18.
25. **Yeo JH, Oh R, Kim YJ, et al.** Choroidal Neovascularization Secondary to Central Serous Chorioretinopathy: OCT Angiography Findings and Risk Factors. *J Ophthalmol.* 2020;7217906.
26. **Chhablani J, Kozak I, Pichi F, et al.** Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. *Retina.* 2015;35(12):2489-2497.
27. **Lee GI, Kim AY, Kang SW, et al.** Risk Factors and Outcomes of Choroidal Neovascularization Secondary to Central Serous Chorioretinopathy. *Sci Rep.* 2019;9:3927.
28. **Smretschig E, Hagen S, Glittenberg C, et al.** Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor combined with half-fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye.* 2016;30:805-811.
29. **Konstantinidis L, Mantel I, Zografos L, Ambresin A.** Intravitreal ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization associated with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:955-958.
30. **Pang CE, Freund KB.** Pachychoroid neovascularopathy. *Retina.* 2015;35:1-9.
31. **Mao J, Zhang C, Liu C, et al.** The Efficacy of Intravitreal Conbercept for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol.* 2019;2019:7409426.
32. **Pitcher JD 3rd, Witkin AJ, DeCroos FC, Ho AC.** A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):848-852.

#### **Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Кустрин Тарас Богданович – [tkustryn@gmail.com](mailto:tkustryn@gmail.com)

**Внесок кожного автора в роботу.** Автори підтверджують наступний внесок у роботу: концепція та дизайн дослідження: ТК, НІІ, АК; збір даних та аналіз: ТК, ОЗ, ІН, АН, АК; підготовка рукопису: ТК, ОЗ. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

**Відмови від відповідальності:** висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

**Джерела підтримки:** відсутні.

**Конфлікт інтересів.** Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

**Список скорочень.** ЦСХРП – центральна серозна хоріоретинопатія; СРР – субретинальна рідина; СНМ – субретинальна неоваскулярна мембрана; ОКТ – оптична когерентна томографія; ФДТ – фотодинамічна терапія; PRN – pro re nata; ФАГ – флуоресцентна ангіографія; ЦТС – центральна товщина сітківки, СТСО – субфовеальна товщина судинної оболонки; SD – середньоквадратичне відхилення; ПЕС – пігментний епітелій сітківки; ІЗА – індоціанін-зелена ангіографія; ФРЕС – фактор росту ендотелію судин.

Надійшла 24.06.2024