



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29>

Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики

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

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

Цель исследования — выявление статистически значимых факторов, определяющих приверженность к долгосрочному наблюдению пациентов, получающих антиангиогенную терапию по поводу заболеваний макулы. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 247 пациентов (153 женщины, 94 мужчины) в возрасте от 24 до 92 лет, получавших антиангиогенную терапию по поводу влажной возрастной макулярной дегенерации ($n = 164$), диабетического макулярного отека ($n = 18$), макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки ($n = 35$) и миопической хориоидальной неоваскуляризации ($n = 30$). Выполнен статистический анализ демографических данных и результатов лечения с помощью лицензионной программы STATISTICA 13.3 (определяли условия нормальности для переменных, непараметрические и параметрические критерии). **Результаты.** Статистически подтверждена зависимость продолжительности наблюдения пациентов от пола (женщины более привержены к длительному лечению, $p < 0,05$), диагноза (наибольшая длительность мониторинга характерна для миопической хориоидальной неоваскуляризации), исходной и итоговой остроты зрения. Сравнение подгрупп пациентов с наибольшей (свыше 30 мес, $n = 56$) и наименьшей (до 12 мес, $n = 92$) продолжительностью наблюдения показало, что длительному мониторингу способствуют более высокие значения исходной ($p < 0,01$) и итоговой ($p < 0,05$) остроты зрения, а также меньшее среднее количество интравитреальных инъекций за месяц лечения ($p < 0,001$) и более молодой возраст пациентов ($p = 0,02$). **Заключение.** Установлена зависимость продолжительности наблюдения пациентов от пола и возраста, интенсивности лечения, а также от исходной и итоговой остроты зрения при уровне значимости $< 0,05$. Установлена зависимость длительности мониторинга от нозологической формы. Предложен показатель — коэффициент интенсивности терапии, наглядно отражающий выраженность бремени лечения и находящийся в обратной зависимости от приверженности пациентов к терапии.

Ключевые слова: продолжительность наблюдения; антиангиогенная терапия; заболевания макулы; статистический анализ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Крохалев В.Я., Буслаев Р.В., Морозова О.В. Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14(1): 21-9 . <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29>

Factors determining the compliance of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases with long-term follow-up in real-life practice

Evgeny V. Bobykin✉, Vadim Y. Krokhalev, Ruslan V. Buslaev, Olga V. Morozova

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

Purpose: to identify statistically significant factors that determine adherence to long-term follow-up on the part of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases. **Material and methods.** A retrospective analysis was performed on 247 patients (153 women, 94 men) aged 24 to 92 years treated with anti-VEGF for “wet” age-related macular degeneration ($n = 164$), diabetic macular edema ($n = 18$), macular edema due to retinal vein occlusion ($n = 35$) and myopic choroidal neovascularization ($n = 30$). Demographic data and treatment results were statistically analyzed with the STATISTICA 13.3 program (normal conditions for variables, non-parametric and parametric criteria were determined). **Results.** Follow-up duration was shown to depend on gender (women are more committed to long-term treatment, $p < 0.05$), diagnosis (the longest follow-up related to myopic choroidal neovascularization patients), initial and final visual acuity. The comparison of subgroups of patients with the longest (over 30 months, $n = 56$) and shortest (till 12 months, $n = 92$) follow-up showed that prolonged monitoring corresponds to higher values of the initial ($p < 0.01$) and final ($p < 0.05$) visual acuity, as well as a lower average number of injections over the entire follow-up ($p < 0.001$) and a younger age of patients ($p = 0.02$). **Conclusion.** The follow-up duration depends on gender and age, the intensity of treatment, as well as on the initial and final visual acuity at a significance level of < 0.05 . Also, the follow-up duration depends on the particular diagnosis. An indicator clearly reflecting the severity of the burden of treatment is proposed: the coefficient of therapy intensity which is inversely related to the patient’s adherence to therapy.

Keywords: follow-up duration; anti-VEGF therapy; macular disease; statistical analysis

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Bobykin E.V., Krokhalev V.Y., Buslaev R.V., Morozova O.V. Factors determining the compliance of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases with long-term follow-up in real-life practice. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 21-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29>

Антиангиогенная (антивазопролиферативная, или анти-VEGF) терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) посредством местного применения лекарственных препаратов, рассматривается сегодня как золотой стандарт лечения многих социально значимых заболеваний макулы, основными из которых являются неоваскулярная (влажная) возрастная макулярная дегенерация (вВМД), диабетический макулярный отек (ДМО), макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки (МООВС) и миопическая хориоидальная неоваскуляризация (мХНВ). В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях убедительно доказано, что применение анти-VEGF терапии при условии соблюдения разработанных режимов позволяет в большинстве случаев добиться быстрого и устойчивого улучшения анатомических и функциональных показателей на фоне благоприятного профиля безопасности. В то же время внедрение метода в широкую клиническую практику обозначило серьезные проблемы, снижающие его доступность и эффективность.

Антиангиогенные средства представляют собой белковые структуры с относительно малой продолжительностью действия, а оптимальным способом их адресной доставки являются интравитреальные инъекции (ИВИ), частота выполнения которых может достигать одного раза в месяц. При этом неоваскулярные заболевания макулы носят хронический характер, вследствие чего пациентам для поддержания достигнутых результатов требуется длительное (зачастую

пожизненное) наблюдение и лечение. Таким образом, возникает ситуация, определяемая как «бремя лечения» (БЛ, treatment burden). БЛ, снижающее качество жизни и приверженность пациента к лечению, складывается из временных затрат пациентов и/или лиц, осуществляющих уход; прямых медицинских расходов, связанных с обследованием и лечением; непрямых расходов (косвенные затраты из-за потери трудоспособности пациента и/или лиц, осуществляющих уход, и потери производительности из-за преждевременной смертности). При этом доказано снижение качества жизни пациентов, коррелирующее со степенью ухудшения зрения, а также усугубление ситуации при возникновении/утяжелении сопутствующих заболеваний [1, 2].

Поскольку распространенность вВМД, ДМО и осложненной миопии увеличивается, то эти заболевания представляют собой серьезное глобальное экономическое и клиническое бремя для общества и системы здравоохранения. В частности, описано БЛ неоваскулярных заболеваний, ложащееся на врачей и персонал медицинских учреждений, а также проблемы с доступностью и эффективностью оказания медицинской помощи, обусловленные проблемами с организацией здравоохранения [3–5]. В результате, несмотря на наличие эффективных методов лечения, многие пациенты остаются без адекватной терапии. Для решения проблемы предлагается планирование оказания медицинской помощи (разработка региональных программ), а также определение стратегии лечения с учетом клинического, гуманистического и экономического БЛ (например, схемы анти-VEGF терапии

с меньшим количеством ИВИ могут снизить экономическое бремя и помочь уменьшить воздействие на ресурсы здравоохранения) [2, 5].

Безусловно, преждевременное прекращение наблюдения в большей степени касается рутинной практики. Например, известны данные международного многоцентрового исследования реальной клинической практики анти-VEGF терапии вВМД AURA (2227 пациентов из Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Великобритании, Ирландии, Канады и Венесуэлы): первый год наблюдения завершили 1695 (76,1 %) пациентов, а второй год — лишь 1184 (53,2 %) человек [6]. При этом известно, что длительное регулярное наблюдение имеет решающее значение для получения, а затем и сохранения значительного улучшения зрения [7].

Таким образом, на сегодняшний день установлена важная роль БЛ при антиангиогенной терапии неоваскулярных заболеваний макулы, оказывающего негативное влияние на результаты лечения: прекращение пациентом регулярного наблюдения является проявлением грубого нарушения приверженности к лечению, значительно ухудшающего перспективы терапии. Соответственно, продолжительность мониторинга следует рассматривать как одно из условий эффективной анти-VEGF терапии. При этом количество работ, изучающих факторы, определяющие приверженность пациентов к долгосрочному наблюдению и лечению, является недостаточным.

ЦЕЛЬ исследования — выявление статистически значимых факторов, определяющих приверженность к долгосрочному наблюдению пациентов, получающих антиангиогенную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, получавших амбулаторную антиангиогенную терапию препаратами Ранибизумаб и Афлиберцепт по зарегистрированным показаниям (вВМД, ДМО, МООВС и мХНВ) на базе кафедры офтальмологии Уральского государственного медицинского университета за период с 2010 по 2017 г. Моментом начала исследования считали дату выполнения первой ИВИ ингибитора ангиогенеза, окончанием исследования — дату последнего осмотра на момент обработки документации. Пациенты, пропустившие очередной осмотр и не явившиеся в клинику в течение следующих двух месяцев, считались завершившими наблюдение. Причины прекращения наблюдения в рамках данной работы не изучались. В исследовании не включали пациентов с продолжительностью непрерывного мониторинга в клинике менее 6 мес, продолжавших наблюдаться на момент обработки данных. До начала лечения все больные были подробно проинформированы о хроническом характере заболевания, сущности и существующих режимах антиангиогенной терапии, необходимости длительного (зачастую пожизненного) регулярного динамического наблюдения.

Исследуемую группу составили 247 пациентов (153 женщины, 94 мужчины) в возрасте от 24 до 92 лет. Лишь 8 (3,2 %) человек получали антиангиогенное лечение на обоих глазах, в остальных случаях терапия проводилась на одном глазу. В дальнейших расчетах у данной категории пациентов оценивался глаз, который получал лечение на протяжении более длительного времени.

Распределение пациентов по нозологиям было следующим: вВМД — 164 (66,4 %), ДМО — 18 (7,3 %), мХНВ — 30 (12,1 %), МООВС — 35 (14,2 %). Все пациенты получали ИВИ препаратов Ранибизумаб (0,5 мг / 0,05 мл) и/или

Афлиберцепт (2,0 мг / 0,05 мл), выполнявшиеся амбулаторно в условиях стерильной операционной с интервалом между процедурами не менее 1 мес в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных средств. Анализировали демографические данные, а также продолжительность наблюдения, количество процедур ИВИ и максимальную скорректированную остроту зрения (МКОЗ, десятичная система) в динамике.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы STATISTICA 13.3. Условия нормальности для переменных проверялись с помощью критериев Шапиро — Уилка и хи-квадрат, при этом ни одна переменная не удовлетворяла условию нормальности (кроме возраста пациентов в подгруппе Б). Ввиду этого использовались непараметрические критерии: Манна — Уитни, Краскелла — Уоллиса (сравнение двух или нескольких несвязанных выборок), Вилкоксона (сравнение связанных выборок), Спирмена (задача корреляции). В сравнительных целях мы приводим данные, которые дают параметрические критерии: t-критерий Стьюдента и критерий Пирсона соответственно. На рисунка, демонстрирующих результаты статистической обработки, красным цветом выделены критерии, значимые на уровне 0,05.

В качестве описательных статистик для переменных мы использовали медиану, а также 25%-ные и 75%-ные квартили (нижний и верхний квартиль) — числа в скобках (например, для переменной «возраст» 69 (58; 77)). В сравнительных целях в таблицах также приведены значения среднего и границы 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для среднего (в скобках). Статистические гипотезы принимались (при уровне значимости 0,05) в случаях, когда два альтернативных критерия (параметрический и непараметрический) подтверждали друг друга. В случае противоречия критериев мы отдавали предпочтение непараметрическим критериям. В вопросах представления статистических данных мы опирались на рекомендации, изложенные в специальной литературе [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами ранее анализ исследуемой группы выявил, что средняя продолжительность наблюдения составила $19,5 \pm 1,2$ мес ($\bar{x} \pm SE_x$ — здесь и далее среднее \pm стандартная ошибка среднего, standard error) при среднем количестве интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза $5,0 \pm 0,3$ ($\bar{x} \pm SE_x$). Прекратили мониторинг (преимущественно в первые два года лечения) 136 (55,1 %) человек. Наибольшая продолжительность наблюдения ($\bar{x} \pm SE_x$, $30,5 \pm 3,1$ мес) и лучший процент пациентов, продолжающих мониторинг — 76,7 %, зафиксированы при мХНВ, а худшие показатели отмечены при ДМО — $14,0 \pm 4,5$ ($\bar{x} \pm SE_x$) мес и 33,3 % больных соответственно [9].

1. На первом этапе данной работы мы исследовали зависимость продолжительности наблюдения всех пациентов от таких факторов, как пол, возраст, диагноз, МКОЗ до начала и по окончании исследования, а также динамика МКОЗ за все время терапии. Поскольку продолжительность наблюдения пациентов варьировала в широких пределах, то общее количество ИВИ за время исследования не является достаточно информативным. Мы дополнительно оценивали отношение числа ИВИ к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах, которое обозначили как «коэффициент интенсивности терапии» (КИТ) (табл. 1).

1.1. *Зависимость от пола.* Непараметрический критерий (U-критерий Манна — Уитни): установлено статистически значимое различие длительности наблюдения на уровне

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы
Table 1. Characteristics of the study group

Показатель Indicator	Нозология Diagnosis	Всего Total n = 247	Влажная возрастная макулярная дегенерация “Wet” age- related macular degeneration n = 164	Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 30	Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 18	Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 35
Возраст, лет: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Age, years: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		69 (58; 77) 66,8 (65,1; 68,5)	74 (64,5; 79) 72,2 (70,7; 73,7)	52,5 (42; 59) 52,1 (47,1; 57,1)	57,5 (42; 65) 54,0 (45,9; 62,1)	60 (52; 72) 61,0 (57,0; 65,0)
Мужчины Male		94 (38,1 %)	58 (35,4 %)	7 (23,3 %)	11 (61,1 %)	18 (51,4 %)
Женщины Female		153 (61,9 %)	106 (64,6 %)	23 (76,7 %)	7 (38,9 %)	17 (48,6 %)
Продолжительность наблюдения, мес: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Follow-up duration, month: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		13 (6; 29) 17,3 (17,3; 21,8)	12 (6,0; 24,5) 17,5 (14,9; 20,0)	30,5 (19; 38) 30,5 (24,0; 37,0)	4,0 (2,0; 26) 14,0 (4,7; 23,3)	16 (8,0; 35) 22,7 (15,4; 30,1)
Продолжают наблюдение Follow-up continue		111 (44,9 %)	60 (36,6 %)	23 (76,7 %)	6 (33,3 %)	22 (62,9 %)
Завершили наблюдение Follow-up completed		136 (55,1 %)	104 (63,4 %)	7 (23,3 %)	12 (66,7 %)	13 (37,1 %)
Количество интравитреальных инъекций: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		3,0 (3,0; 6,0) 5,0 (4,4; 5,6)	4 (3,0; 6,0) 5,2 (4,5; 5,9)	3,5 (3,0; 5,0) 4,4 (3,1; 5,8)	2,5 (2,0; 4,0) 4,3 (1,7; 6,9)	3,0 (3,0; 5,0) 5,2 (3,1; 7,3)
Коэффициент интенсивности терапии: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Coefficient of therapy intensity: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		0,33 (0,18; 0,57) 0,42 (0,38; 0,46)	0,39 (0,24; 0,60) 0,45 (0,41; 0,50)	0,15 (0,08; 0,22) 0,22 (0,13; 0,31)	0,50 (0,33; 1,00) 0,66 (0,43; 0,88)	0,25 (0,15; 0,38) 0,34 (0,25; 0,44)
Максимальная скорректированная острота зрения на момент начала лечения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Best corrected visual acuity at the therapy beginning, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		0,30 (0,1; 0,5) 0,32 (0,29; 0,34)	0,28 (0,1; 0,5) 0,32 (0,28; 0,39)	0,20 (0,10; 0,35) 0,23 (0,17; 0,29)	0,38 (0,25; 0,45) 0,34 (0,25; 0,44)	0,35 (0,15; 0,50) 0,35 (0,27; 0,43)
Максимальная скорректированная острота зрения на момент окончания исследования, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Best corrected visual acuity at the therapy end, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		0,45 (0,20; 0,70) 0,47 (0,43; 0,50)	0,40 (0,15; 0,60) 0,41 (0,36; 0,45)	0,50 (0,30; 0,70) 0,49 (0,39; 0,59)	0,58 (0,20; 0,80) 0,53 (0,38; 0,69)	0,80 (0,25; 1,0) 0,68 (0,55; 0,80)

значимости 0,05 ($p = 0,015$, рис. 1). Параметрический критерий (t-критерий Стьюдента): выявлено достоверное различие длительности наблюдения на уровне значимости 0,05 ($p = 0,047$, рис. 2). Таким образом, оба критерия показывают статистически значимое (на уровне 0,05) различие продолжительности наблюдения от пола: женщины находились под наблюдением дольше, чем мужчины.

1.2. *Зависимость от возраста.* Оба критерия: непараметрический (Спирмена) и параметрический (Пирсона) продемонстрировали отсутствие корреляции между продолжительностью наблюдения и возрастом пациентов.

1.3. *Зависимость переменных от диагноза* оценивали с помощью непараметрического критерия Краскелла — Уоллиса.

Перем.	Сум. ранг Ж	Сум. ранг М	U	Z	р-уров.	Z скорр.	р-уров.	N Ж	N М
Продолжительность наблюдения, мес	20300,50	10327,50	5862,500	2,435865	0,014857	2,437368	0,014795	153	94

Рис. 1. Зависимость продолжительности наблюдения от пола: результаты расчета U-критерия Манна — Уитни в программе STATISTICA 13.3
Fig. 1. Dependence of follow-up duration on sex: Mann — Whitney U-test in the STATISTICA 13.3 program

Переменная	Среднее	Среднее	t-знач.	сс	р	N набл.	N набл.	Ст.откл.	Ст.откл.
	Ж	М				Ж	М	Ж	М
Продолжительность наблюдения, мес	21,28105	16,56383	1,995750	245	0,047068	153	94	18,33657	17,53372

Рис. 2. Зависимость продолжительности наблюдения от пола: результаты расчета t-критерия Стьюдента в программе STATISTICA 13.3
Fig. 2. Dependence of follow-up duration on sex: Student's t-test in the STATISTICA 13.3 program

Продолжительность наблюдения: установлено статистически значимое различие данного параметра между диагнозами: мХНВ и вВМД ($p < 0,001$), мХНВ и ДМО ($p < 0,001$). Другие пары статистически значимо не отличались (рис. 3, 4).

Возраст: установлено, что пациенты с вВМД статистически значимо старше, чем пациенты с остальными

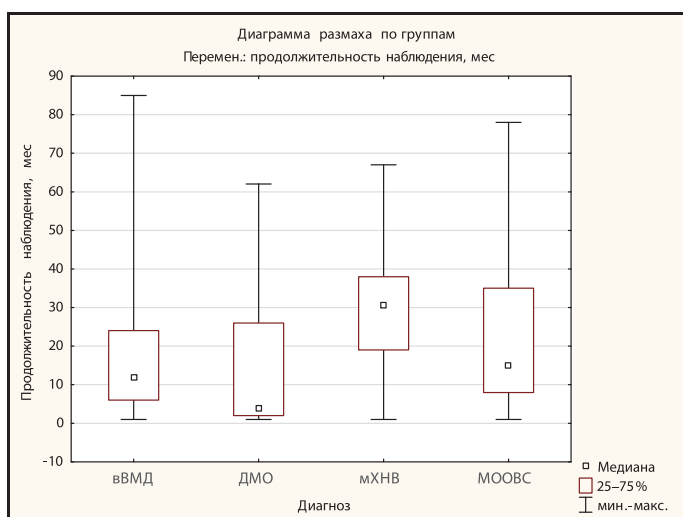


Рис. 3. Анализ зависимости продолжительности наблюдения от диагноза с помощью программы STATISTICA 13.3. вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки
Fig. 3. Dependency analysis of the follow-up duration on the diagnosis using the STATISTICA 13.3 program. X-axis, diagnosis — вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion. Y-axis — follow-up duration, month

Зависим.:	вВМД	ДМО	мХНВ	МООВС
Продолжительность наблюдения, мес.	R:117,54	R:83,806	R:172,35	R:133,99
вВМД		0,343078	0,000666	1,000000
ДМО	0,343078		0,000194	0,095858
мХНВ	0,000666	0,000194		0,192355
МООВС	1,000000	0,095858	0,192355	

Рис. 4. Зависимость продолжительности наблюдения от диагноза: результаты расчета критерия Краскелла — Уоллиса в программе STATISTICA 13.3. вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки
Fig. 4. Dependence of the follow-up duration on the diagnosis: Kruskal — Wallis test in the STATISTICA 13.3 program. вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion

нозологиями ($p < 0,001$). Количество ИВИ за время лечения: статистически значимого различия между диагнозами не выявлено.

КИТ: установлено статистически значимое различие между диагнозами вВМД и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и МООВС ($p < 0,05$) (рис. 5, 6).

КИТ: установлено статистически значимое различие между диагнозами вВМД и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и МООВС ($p < 0,05$) (рис. 5, 6).

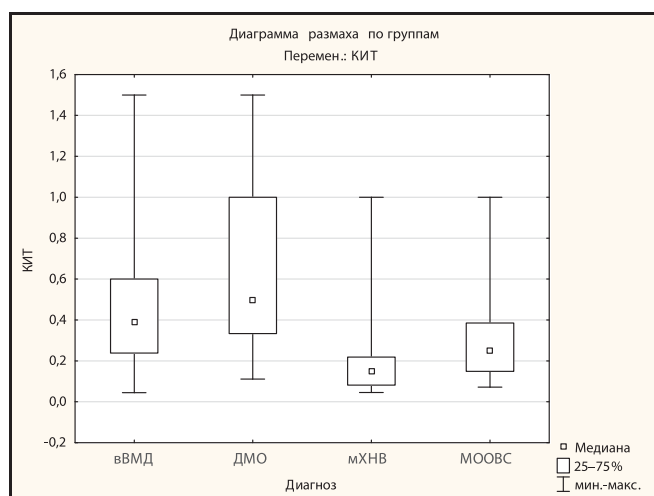


Рис. 5. Анализ зависимости коэффициента интенсивности терапии от диагноза с помощью программы STATISTICA 13.3. КИТ — коэффициент интенсивности терапии; вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки
Fig. 5. Dependency analysis of coefficient of therapy intensity on the diagnosis in the STATISTICA 13.3 program. X-axis, diagnosis — вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion. Y-axis — coefficient of therapy intensity (CTI)

Зависим.:	вВМД	ДМО	мХНВ	МООВС
КИТ	R:135,89	R:158,14	R:63,817	R:101,34
вВМД		1,000000	0,000002	0,061456
ДМО	1,000000		0,000057	0,038305
мХНВ	0,000002	0,000057		0,216195
МООВС	0,061456	0,038305	0,216195	

Рис. 6. Зависимость коэффициента интенсивности терапии от диагноза: результаты расчета критерия Краскелла — Уоллиса в программе STATISTICA 13.3. КИТ — коэффициент интенсивности терапии; вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки
Fig. 6. The dependence of coefficient of therapy intensity on the diagnosis: Kruskal — Wallis test in the STATISTICA 13.3 program. КИТ — (CTI) coefficient of therapy intensity, вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion

Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики

Исходная МКОЗ: статистически значимого различия между диагнозами не выявлено. Итоговая МКОЗ: установлена статистически значимо большая итоговая МКОЗ у пациентов с МООВС относительно вВМД ($p < 0,001$) при отсутствии различия между другими парами на уровне значимости 0,05. Динамика МКОЗ: пациенты с вВМД имели статистически значимо меньшую динамику МКОЗ по сравнению с МООВС ($p < 0,001$) и МХНВ ($p < 0,005$).

1.4. *Зависимость продолжительности наблюдения от исходной МКОЗ.* Непараметрический критерий (корреляция Спирмена): установлена слабая по величине положительная корреляция, значимая на уровне 0,05. Параметрический критерий (корреляция Пирсона): установлено отсутствие статистически значимой корреляции. Поскольку параметрический и непараметрический критерии противоречат друг другу, а условие нормальности распределения не соблюдено, то предпочтительным является непараметрический: критерий Спирмена демонстрирует слабую по величине зависимость продолжительности наблюдения от исходной МКОЗ.

1.5. *Зависимость от итоговой МКОЗ.* Непараметрический критерий (корреляция Спирмена): установлена слабая по величине положительная корреляция, значимая на уровне 0,05. Параметрический критерий (корреляция Пирсона): установлено отсутствие статистически значимой корреляции. Поскольку параметрический и непараметрический критерии противоречат друг другу, а условие нормальности распределения не соблюдено, то предпочтительным является непараметрический: критерий Спирмена демонстрирует слабую по величине зависимость продолжительности наблюдения от итоговой МКОЗ.

1.6. *Зависимость от динамики МКОЗ за все время терапии.* Параметрический и непараметрический критерии указывают на отсутствие статистически значимой зависимости между переменными. Таким образом, гипотеза о наличии корреляции между продолжительностью наблюдения и динамикой МКОЗ отвергается на уровне значимости 0,05.

При этом следует отметить, что, несмотря на отсутствие зависимости динамики МКОЗ от продолжительности наблюдения, в исследуемой группе выявлено статистически значимое различие итоговой и исходной МКОЗ ($p < 0,001$), указывающее на высокую эффективность антиангиогенной терапии. Оба критерия — непараметрический (Вилкоксона) и параметрический (Стьюдента) — показали наличие статистически значимого различия исходной и итоговой МКОЗ на уровне значимости 0,05 ($p < 0,001$).

1.7. *Зависимость продолжительности наблюдения от КИТ* (рис. 7). Корреляция по Спирмену: установлена тесная отрицательная корреляция (коэффициент корреляции - 0,77) между переменными на уровне значимости 0,05. В сравнительных целях оценивали коэффициент корреляции по Пирсону. Оба критерия показывают наличие статистически значимой корреляции на уровне значимости 0,05.

2. На втором этапе работы в исследуемой группе были выделены подгруппы в зависимости от сроков наблюдения: подгруппу А составили пациенты, чья продолжительность мониторинга не превышала 12 мес, а подгруппу Б — участники исследования с продолжительностью лечения более 2,5 года (табл. 2).

Затем был проведен статистический анализ для определения различий между подгруппами (и, следовательно, зависимости продолжительности лечения) по таким параметрам, как пол, возраст, значения МКОЗ до начала и по окончании исследования, динамика МКОЗ за все время терапии, а также КИТ (среднее количество процедур ИВИ за месяц лечения).

2.1. *Сравнение соотношения мужчин и женщин в подгруппах А и Б.* Нулевая гипотеза H_0 — соотношение мужчин и женщин в подгруппах не различается. Альтернативная гипотеза H_1 : соотношение мужчин и женщин в подгруппах А и Б различается. Использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 0,083$) и точный критерий Фишера двусторонний ($p = 0,078$), продемонстрировавшие, что на уровне значимости 0,05 справедлива нулевая гипотеза, т. е. соотношение мужчин и женщин в подгруппах статистически не различается.

2.2. *Сравнение переменных между подгруппами А и Б.* U-критерий Манна — Уитни: установлено статистически значимое различие (на уровне 0,05) между подгруппами по всем переменным, кроме динамики МКОЗ (рис. 8, красным цветом выделены критерии, значимые на уровне 0,05).

В сравнительных целях приводим результаты применения t-критерия Стьюдента, которые подтверждают выводы U-критерия Манна — Уитни (рис. 9).

Оба критерия показывают, что продолжительность наблюдения, количество ИВИ, исходная и итоговая МКОЗ статистически значимо выше в подгруппе Б (значения p представлены на рис. 8, 9), в то время как среднее число ИВИ за месяц выше в группе А ($p < 0,001$). Возраст пациентов в подгруппе А статистически значимо выше, чем в подгруппе Б, — вывод сделан по критерию Манна — Уитни ($p < 0,02$). Оба критерия показывают отсутствие статистически значимого различия между подгруппами по динамике МКОЗ.

Таким образом, наши данные подтверждают отмеченную в ряде публикаций зависимость приверженности пациентов к лечению и, следовательно, продолжительности мониторинга от таких факторов, как более молодой возраст и высокая исходная МКОЗ [10–13]. В то же время мы не нашли статистического подтверждения зависимости длительности наблюдения от динамики зрительных функций (при этом в подгруппе с большой продолжительностью наблюдения показатель МКОЗ был выше как в начале, так и в конце исследования).

Несмотря на то, что исходные значения МКОЗ и количество ИВИ за время лечения были сопоставимы, нам

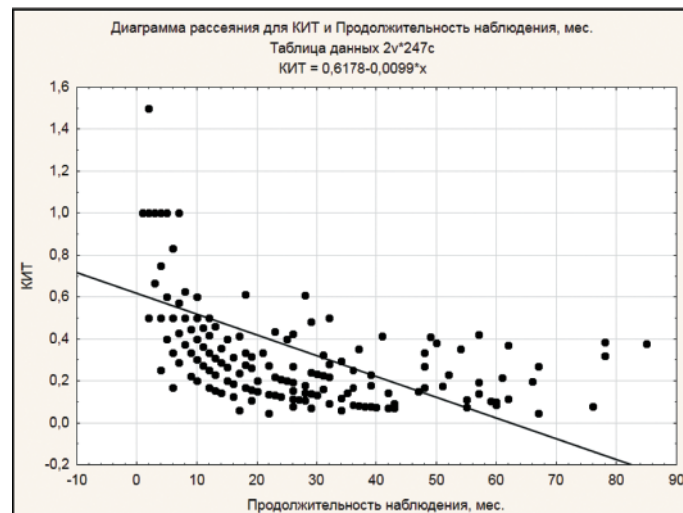


Рис. 7. Взаимосвязь между продолжительностью наблюдения и коэффициентом интенсивности терапии (КИТ): диаграмма рассеяния, построенная в программе STATISTICA 13.3

Fig. 7. Relationship between the follow-up duration and coefficient of therapy intensity (CTI): scatter plot from STATISTICA 13.3. X-axis — follow-up duration, month, Y-axis — coefficient of therapy intensity (CTI)

Таблица 2. Характеристика подгрупп пациентов с различной продолжительностью наблюдения
Table 2. Characteristics of subgroups of patients with different duration of follow-up

Показатель Indicator	Подгруппа А Subgroup A n=92	Подгруппа Б Subgroup B n=56	p-значение p-value
Возраст, лет: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Age, years: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	71 (60,5; 79,5) 68,9 (65,7; 72,0)	64 (54; 76) 64 (60,3; 67,8)	0,02* 0,06**
Мужчины Male	39 (42,4 %)	15 (26,8 %)	
Женщины Female	53 (57,6 %)	41 (73,2 %)	
Нозологический состав: Влажная возрастная макулярная дегенерация Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Диабетический макулярный отек Макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки Diagnosis: Wet age-related macular degeneration Myopia choroidal neovascularization Diabetic macular edema Macular edema due retinal veins occlusion	70 (76,1 %) 3 (3,3 %) 11 (12,0 %) 8 (8,7 %)	28 (50,0 %) 15 (26,8 %) 3 (5,4 %) 10 (17,8 %)	
Продолжительность наблюдения, мес: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Follow-up duration, month: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	4,0 (2,0; 7,0) 4,9 (4,25; 5,51)	45 (36; 57) 48 (44,0; 51,5)	< 0,001* < 0,001**
Количество интравитреальных инъекций: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	3,0 (2,0; 3,0) 2,8 (2,5; 3,0)	7,0 (4,0; 13,0) 9,8 (7,8; 12)	< 0,001* < 0,001**
Коэффициент интенсивности терапии: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Coefficient of therapy intensity: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,61 (0,43; 1,0) 0,71 (0,64; 0,77)	0,17 (0,09; 0,29) 0,20 (0,17; 0,23)	< 0,001* < 0,001**
Исходная максимальная корригированная острота зрения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,18 (0,07; 0,40) 0,25 (0,20; 0,29)	0,30 (0,15; 0,48) 0,35 (0,29; 0,42)	0,003* 0,007**
Итоговая максимальная корригированная острота зрения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Final best corrected visual acuity, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,30 (0,13; 0,63) 0,40 (0,33; 0,47)	0,48 (0,30; 0,80) 0,51 (0,43; 0,60)	0,03* 0,04**
Динамика максимальной корригированной остроты зрения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Change of best corrected visual acuity, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,10 (0,005; 0,250) 0,15 (0,11; 0,20)	0,20 (0,05; 0,40) 0,16 (0,07; 0,25)	0,71* 0,88**

Примечание. * — U-критерий Манна — Уитни, ** — t-критерий Стьюдента.
Note. * — Mann — Whitney U-test, ** — Student's t-test.

Перем.	Сум. ранг А	Сум. ранг Б	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	N А	N Б
Возраст	7443,000	3583,000	1987,000	2,3268	0,019977	2,3276	0,019934	92	56
Продолжительность наблюдения (мес)	4278,000	6748,000	0,000	-10,1829	0,000000	-10,2004	0,000000	92	56
Количество ИВИ	4836,500	6189,500	558,500	-7,9747	0,000000	-8,1583	0,000000	92	56
Исходная МКОЗ	6114,000	4912,000	1836,000	-2,9238	0,003458	-2,9328	0,003360	92	56
Итоговая МКОЗ	6309,500	4716,500	2031,500	-2,1508	0,031489	-2,1544	0,031211	92	56
Динамика МКОЗ	6770,000	4256,000	2492,000	-0,3301	0,741296	-0,3304	0,741085	92	56
Среднее число ИВИ за месяц	9214,000	1812,000	216,000	9,3289	0,000000	9,3713	0,000000	92	56

Рис. 8. Сравнение переменных между подгруппами А и Б: расчет U-критерия Манна — Уитни в программе STATISTICA 13.3. ИВИ — интравитреальная инъекция, МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения
Fig. 8. Comparison of variables between subgroups A and B: Mann — Whitney U-test results in STATISTICA 13.3. ИВИ — number of IVI (intravitreal injections), исходная МКОЗ — initial BCVA (best corrected visual acuity), итоговая МКОЗ — final BCVA, динамика МКОЗ — change of BCVA, среднее число ИВИ в месяц — average month IVI number

Переменная	Среднее А	Среднее Б	t-знач.	сс	p	N набл. А	N набл. Б	Ст. откл. А	Ст. откл. Б
Возраст	68,84783	64,07143	1,9303	146	0,055513	92	56	14,99299	13,92429
Продолжительность наблюдения (мес)	4,88043	47,71429	-28,3854	146	0,000000	92	56	3,03765	13,96973
Количество ИВИ	2,76087	9,76786	-9,0530	146	0,000000	92	56	1,19862	7,27884
Исходная МКОЗ	0,24929	0,35393	-2,7159	146	0,007407	92	56	0,21712	0,24323
Итоговая МКОЗ	0,39990	0,51161	-2,0656	146	0,040636	92	56	0,31844	0,32011
Динамика МКОЗ	0,15061	0,15768	-0,1546	146	0,877334	92	56	0,21534	0,34128
Среднее число ИВИ за месяц	0,70504	0,19942	11,5402	146	0,000000	92	56	0,31393	0,11974

Рис. 9. Сравнение переменных между подгруппами А и Б: расчет t-критерия Стьюдента в программе STATISTICA 13.3. ИВИ — интравитреальная инъекция, МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения

Fig. 9. Comparison of variables between subgroups A and B: Student's t-test results in STATISTICA 13.3. ИВИ — number of IVI (intravitreal injections), исходная МКОЗ — initial BCVA (best corrected visual acuity), итоговая МКОЗ — final BCVA, динамика МКОЗ — change of BCVA, среднее число ИВИ в месяц — average month IVI number

удалось выявить некоторые различия между пациентами с различными заболеваниями. В частности, исследуемые с мХНВ находились под наблюдением дольше, чем пациенты с вВМД и ДМО, что, вероятно, обусловлено сочетанием таких факторов, как более молодой возраст, применение схем лечения, связанных с меньшим количеством ИВИ, а также более выраженная динамика МКОЗ. Пациенты с вВМД были статистически значимо старше, чем пациенты с остальными нозологиями, и имели статистически значимо худшие результаты лечения (меньший прирост МКОЗ в сравнении с МООВС и мХНВ; более низкую итоговую МКОЗ), что способствовало меньшей продолжительности наблюдения. Низкие показатели, выявленные у лиц с ДМО, вероятно, в значительной степени обусловлены особенностями их психосоматического статуса и коррелируют с данными современных зарубежных исследований [13, 14]. С другой стороны, пациенты с ДМО имели наибольший показатель КИТ. Данный коэффициент, зависящий от выбранной схемы анти-VEGF терапии и активности заболевания, на наш взгляд, наглядно характеризует БЛ. При терапевтических режимах с загрузочной фазой КИТ снижается по мере увеличения продолжительности наблюдения (исключая редкие случаи, когда активность заболевания требует применения ежемесячного режима дозирования препарата). У пациентов с ДМО формируется своего рода «порочный круг»: интенсивный старт терапии, призванный сделать ее максимально эффективной, одновременно создает выраженное БЛ, способствующее несвоевременному прекращению и, следовательно, неукладке лечебных мероприятий.

Возможные пути повышения приверженности пациентов к антиангиогенной терапии: максимально ранняя диагностика и начало лечения; выбор препаратов и режимов, сочетающих максимальную эффективность при минимальном количестве ИВИ (в перспективе — появление новых препаратов, лекарственных форм и способов их доставки [15]); индивидуализация лечения; организационные мероприятия, направленные на повышение доступности лечения для пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена высокая эффективность анти-VEGF терапии заболеваний макулы, выразившаяся в повышении МКОЗ пациентов исследуемой группы за время наблюдения на уровне значимости 0,05 ($p < 0,001$).

2. Выявлена и подтверждена статистически, с использованием двух альтернативных критериев зависимость продолжительности наблюдения пациентов исследуемой группы от таких факторов, как пол и диагноз: женщины более привержены к длительному лечению, чем мужчины (статистически значимое различие показателей на уровне 0,05), а

длительность мониторинга пациентов с мХНВ превосходит таковую при вВМД ($p < 0,001$) и ДМО ($p < 0,001$). Кроме того, непараметрический критерий Спирмена продемонстрировал слабую по величине положительную корреляцию продолжительности наблюдения с исходной и итоговой МКОЗ при уровне значимости 0,05.

3. Предложен показатель КИТ, наглядно демонстрирующий выраженность БЛ и находящийся в обратной зависимости от приверженности пациентов к лечению; установлено статистически значимое различие КИТ между пациентами с вВМД и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и МООВС ($p < 0,05$).

4. Сравнение подгрупп пациентов с наибольшей и наименьшей продолжительностью наблюдения с использованием альтернативных — параметрического и непараметрического — критериев показало статистически значимые различия ряда показателей: в подгруппе с большой длительностью мониторинга зафиксированы более высокие значения исходной ($p < 0,01$) и итоговой ($p < 0,05$) МКОЗ, а также значительно меньшее среднее количество процедур ИВИ за месяц лечения ($p < 0,001$). Непараметрический критерий продемонстрировал также, что возраст пациентов в подгруппе с малой продолжительностью наблюдения статистически выше на уровне значимости 0,05 ($p = 0,02$).

Литература/References

1. Spooner K.L., Mhlanga C.T., Hong T.H., et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 2483–91. doi:10.2147/OPTH.S185052
2. Spooner K.L., Guinan G., Koller S., et al. Burden of treatment among patients undergoing intravitreal injections for diabetic macular oedema in Australia. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1913–21. doi:10.2147/DMSO.S214098
3. Prenner J., Halperin L., Rycroft C., et al. Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: findings from a time-and-motion study. *Am. Journ. of Ophthalmol.* 2015; 160 (4): 725–31. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.023
4. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации, по данным Федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11 (2): 5–9. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to Federal statistics. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (2): 5–9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9]
5. Mekjavić P.J., Balciūniene V.J., Čeklić L., et al. The burden of macular diseases in Central and Eastern Europe – implications for healthcare systems. *Value in health regional issues.* 2019; 19: 1–6. doi: 10.1016/j.vhri.2018.11.002
6. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al. Multi-country real-life experience of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 99 (2): 220–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
7. Cohen S.Y., Dubois L., Tadayoni R., et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 148: 409–13. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.001
8. Лане Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов (пер. с англ. под ред. В.П. Леонова). Москва: Практическая медицина; 2016. [Lang T.A., Sestic M. How to

- report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2006 (In Russian)].
9. *Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Буслаев Р.В.* Оценка продолжительности антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. *Практическая медицина.* 2017; 9 (110): 43–8. [*Bobykin E.V., Morozova O.V., Buslaev R.V.* Duration of anti-VEGF therapy of neovascular macular diseases in real clinical practice. *Practical medicine.* 2017; 9 (110): 43–8 (In Russian) Available at: <http://pmarchive.ru/ocenka-prodolzhitelnosti-antiangiogennoj-terapii-zabolevanij-makuly-v-usloviyax-realnoj-klinicheskoy-praktiki/>].
 10. *Бобыкин Е.В.* Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2014; 130 (4): 88–96. [*Bobykin E.V.* The influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 130 (4): 88–96 (In Russian)].
 11. *Obeid A., Gao X., Ali F.S., et al.* Loss to follow-up among patients with neovascular age-related macular degeneration who received intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *JAMA ophthalmology.* 2018; 136 (11): 1251–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3578
 12. *Bobykin E., Morozova O., Buslaev R.* The duration of Anti-VEGF therapy of macular diseases in Russian Patients: real clinical practice. *Ophthalmic Research.* 2018; 60 (suppl 1): 17.
 13. *Angermann R., Rauegger T., Nowosielski Y., et al.* Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019; 257 (10): 2119–25. doi: 10.1007/s00417-019-04414-y
 14. *Weiss M., Sim D.A., Herold T., et al.* Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy in daily practice. *Retina.* 2018; 38 (12): 2293–300. doi: 10.1097/IAE.0000000000001892
 15. *Dunaief J.* Update on the age-related macular degeneration drug pipeline. Available at: <https://www.brightfocus.org/macular/article/update-on-the-age-related-macular-degeneration-drug-pipeline> (Accessed 22 February 2020).

Вклад авторов в работу: Е.В. Бобыкин — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; В.Я. Крохалев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; Р.В. Буслаев, О.В. Морозова — сбор и анализ данных. **Authors' contribution:** E.V. Bobykin — development of research concept and design; V.Y. Krokhaliev — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, data interpretation; R.V. Buslaev, O.V. Morozova — data collection and analysis.

Поступила: 12.03.2020

Переработана: 20.04.2020

Принята к печати: 20.04.2020

Originally received: 12.03.2020

Final revision: 20.04.2020

Accepted: 20.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

Вадим Яковлевич Крохалев — канд. геол.-минералог. наук, доцент,

доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики

Руслан Вячеславович Буслаев — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Для контактов: Евгений Валерьевич Бобыкин,
oculist.ev@gmail.com

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

Vadim Y. Krokhaliev — MD, PhD, associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics

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

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

Contact information: Evgeny V. Bobykin,
oculist.ev@gmail.com