

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV626316>

Динамика реологических и биохимических показателей крови пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации до и после каскадной плазмофльтрации

А.Н. Куликов¹, А.Н. Бельских¹, А.А. Воложев¹, А.В. Подшивалов², В.Е. Ситникова²,
Д.С. Мальцев¹, С.Е. Беднова¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Одно из социально значимых офтальмологических заболеваний — сухая форма возрастной макулярной дегенерации, ключевая особенность которой состоит в медленно прогрессирующем повреждении пигментного эпителия и формировании друз. Однако базовые механизмы патогенеза в настоящее время остаются не до конца изученными.

Цель — изучить по данным оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии-ангиографии и визометрии динамику структурно-функциональных параметров макулярной зоны, а также динамику реологических и биохимических показателей крови у пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации до и после применения каскадной плазмофльтрации.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента (94 глаза) с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Пациенты случайным образом были разделены на две группы: в первую (основную) вошли 34 пациента (52 глаза), которым выполняли каскадную плазмофльтрацию; во вторую (контрольную) — 29 пациентов (42 глаза), которые не получали какого-либо специфического лечения. Пациентам основной группы в сроки до курса, после курса каскадной плазмофльтрации (через 1 мес. от начала наблюдения), через 6 и 12 мес. наряду со стандартным офтальмологическим обследованием в качестве индикатора эффективности каскадной плазмофльтрации дополнительно выполняли ультразвуковое триплексное сканирование в режиме цветового доплеровского картирования с оценкой скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях, Фурье-ИК-спектроскопию и исследование вязкости плазмы и крови. Пациентам контрольной группы аналогичное обследование проводили через 1, 6 и 12 мес. от начала наблюдения.

Результаты. Выявлено, что по данным оптической когерентной томографии-ангиографии и визометрии наблюдается положительная динамика структурно-функциональных показателей макулярной сетчатки и улучшение реологических показателей крови с повышением показателей микроциркуляции на фоне применения каскадной плазмофльтрации в лечении пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации. При этом статистически значимая разница между двумя группами начинается на 1-й месяц и сохраняется на 12-й месяц наблюдения, что указывает на стабилизацию патологического процесса.

Заключение. Показано, что после применения каскадной плазмофльтрации у пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации на фоне положительных изменений реологических и биохимических показателей крови наблюдается улучшение структурно-функциональных показателей макулярной зоны, заключающееся в уменьшении объема друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки и повышении остроты зрения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; лечение сухой формы возрастной макулярной дегенерации; каскадная плазмофльтрация.

Как цитировать

Куликов А.Н., Бельских А.Н., Воложев А.А., Подшивалов А.В., Ситникова В.Е., Мальцев Д.С., Беднова С.Е. Динамика реологических и биохимических показателей крови пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации до и после каскадной плазмофльтрации // Офтальмологические ведомости. 2024. Т. 17. № 2. С. 53–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV626316>

Рукопись получена: 31.01.2024

Рукопись одобрена: 19.04.2024

Опубликована online: 20.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV626316>

Dynamics of rheological and biochemical blood parameters of patients with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration before and after serum cascade filtration

Aleksey N. Kulikov¹, Andrey N. Belskikh¹, Aleksandr A. Volozhev¹, Aleksandr V. Podshivalov², Vera E. Sitnikova², Dmitrii S. Maltsev¹, Svetlana E. Bednova¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the socially significant ophthalmic diseases is the dry form of the age-related macular degeneration, the key feature of which consists in a slowly progressing damage to the pigment epithelium and the formation of drusen. However, the basic mechanisms of pathogenesis are still not completely clear nowadays.

AIM: The aim is, using the data of OCT, OCT-angiography and visometry, to study the dynamics of structural and functional parameters of the macular area, as well as the dynamics of rheological and biochemical blood parameters in patients with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration before and after the use of serum cascade filtration.

MATERIALS AND METHODS: The study included 63 patients (94 eyes) with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration. Patients were randomly separated into two groups. The first (main) group consisted of 34 patients (52 eyes), in whom serum cascade filtration was performed; the second group (control) group included 29 patients (42 eyes) who did not receive any specific treatment. In patients of the main group, before and after the serum cascade filtration course (1 month after the start of follow-up), in 6 and 12 months, in addition to standard ophthalmological examination, as an indicator of the efficacy of performed serum cascade filtration, the ultrasound triplex scanning in color Doppler mapping mode with an assessment of blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries, Fourier IR spectroscopy, and the testing of the serum and blood viscosity were performed. Patients in the control group also underwent a similar examination at 1, 6, 12 months after the start of follow-up.

RESULTS: According to optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography and visometry data, we found a positive dynamics of structural and functional parameters of the macular retina and an improvement in blood rheological parameters with an increase in microcirculation indices against the background of the serum cascade filtration use in treatment of patients with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration. At the same time, a statistically significant difference between the two groups begins at 1 month and persists for 12 months of follow-up, being an evidence of the stabilization of the pathological process.

CONCLUSIONS: This study showed that after the serum cascade filtration in patients with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration, against the background of an improvement in blood rheological and biochemical parameters, there was an improvement in structural and functional parameters of the macular area, which consisted in a decrease of the volume of the drusenoid retinal pigment epithelium detachment and in a visual acuity amelioration.

Keywords: age-related macular degeneration; treatment of the dry form of age-related macular degeneration; serum cascade filtration.

To cite this article

Kulikov AN, Belskikh AN, Volozhev AA, Podshivalov AV, Sitnikova VE, Maltsev DS, Bednova SE. Dynamics of rheological and biochemical blood parameters of patients with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration before and after serum cascade filtration. *Ophthalmology Reports*. 2024;17(2):53–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV626316>

Received: 31.01.2024

Accepted: 19.04.2024

Published online: 20.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, связанное с преимущественным поражением хориокапилляров, комплекса мембраны Бруха, пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов центральной области глазного дна, и основная причина потери центрального зрения у пациентов старшей возрастной группы [1]. Ключевой характеристикой ВМД является повреждение пигментного эпителия и формирование друз. Впервые друзы сетчатки как «коллоидные тельца» были описаны F.C. Donders в 1855 г. [2]. Однако как самостоятельное заболевание ВМД впервые была описана S.J. Hutchinson в 1874 г. как «симметричное центральное хориоретинальное заболевание, происходящее у пожилых лиц» [3]. В 1885 г. O. Naab впервые применил термин «сенильная макулярная дегенерация» для описания центральной дистрофии сетчатки [4]. Позднее, в 1908 г., он опубликовал атлас по офтальмологии, в котором подробно описаны признаки ВМД [5]. В 1973 г. J.D. Gass описал ВМД как хроническое дистрофическое заболевание с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки с последующим вовлечением фоторецепторов [6].

На сегодняшний день ВМД является наиболее частой причиной прогрессирующего снижения зрения, ведущего к потере трудоспособности у лиц пожилого возраста. По последним данным, в России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [7]. Распространенность ВМД среди населения в возрасте старше 65 лет составляет 15 %, а среди лиц старше 85 лет превышает 30 %. Признаки ВМД на парном глазу выявляются в течение 5 лет после диагностирования заболевания на одном глазу, что говорит о системном течении патологических процессов [8]. В 2020 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек с признаками ВМД [9]. При этом распространенность ВМД в общей популяции больше среди лиц европеоидной расы (12,3 %), чем у лиц азиатского (7,4 %) и африканского (7,5 %) происхождения. Значимого гендерного влияния на распространенность ВМД не выявлено [10].

Прогрессирование заболевания сопровождается увеличением числа и размера друз, что сопровождается умеренным снижением зрения. На поздних стадиях сухой формы ВМД (сВМД) в макулярной области развивается атрофия пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) — либо как самостоятельный процесс, либо как результат распада крупных друз. Потеря ПЭС и хориокапиллярного слоя сопровождается полной наружной ретинальной атрофией и потерей светочувствительности сетчатки в этой зоне [11]. Таким образом, друзы являются не только важным диагностическим признаком заболевания, но и ключевым звеном его патогенеза, ответственным за зрительный исход. Контроль над прогрессированием друз может

позволить изменить течение сВМД и повлиять на риски тяжелой необратимой потери центрального зрения от этого заболевания.

На патоморфологическом уровне друзы представляют собой внеклеточные отложения (между пигментным эпителием сетчатки и мембраной Бруха). Исследования, изучающие состав друзы, показывают, что они содержат модифицированные белки, иммуноассоциированные элементы и факторы воспаления (С-реактивный белок, СРБ, иммуноглобулины), холестерин, аполипопротеин и дериваты липидов, полученные преимущественно из плазмы крови через сосудистую оболочку и плазму [12, 13]. Таким образом, коррекцию состава плазмы крови можно считать логичным и патогенетически обоснованным подходом к контролю прогрессирования друз.

Высокоэффективным методом коррекции острых и хронических метаболических нарушений является каскадная плазмофильтрация (КПФ). КПФ — полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану за счёт градиента давления воды и растворённых в ней молекул, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужного или мембранного плазмозереза высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы, размер которых больше размера молекулы альбумина. Кроме этого КПФ обладает плейотропными эффектами: противовоспалительным (снижение уровней СРБ, фибриногена, ферритина, гомоцистеина), антитромботическим (снижение уровня фактора Виллибранда, PAI-1, протромбинового индекса), ангиопротективным (снижение уровня sE-, sP-, sL-селектина, sICAM), реокорригирующим (снижение вязкости крови и плазмы) [14]. Применение КПФ у пациентов с сВМД патогенетически аргументировано, но эффективность и безопасность применения её у пациентов с промежуточной стадией сВМД исследованы ограниченно.

Цель исследования — изучить по данным оптической когерентной томографии-ангиографии, визометрии динамику структурно-функциональных параметров макулярной зоны, а также динамику реологических и биохимических показателей крови у пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации до и после применения каскадной плазмофильтрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное рандомизированное контролируемое интервенционное исследование последовательно включены 63 пациента (94 глаза) с промежуточной стадией ВМД. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В первую группу (основную) вошли 34 пациента (52 глаза), которым выполняли КПФ на аппарате OctoNova (Medizintechnik Promedt GmbH, Германия)

с использованием плазмифильтра Plasmaflo и фракционатора Cascadeflo EC40 (Asahi Kasei Medical Co., Ltd., Япония) с нерегулярным расположением пор размером 30 нм. Курс лечения включал 4 процедуры КПФ с периодичностью 1 раз в неделю в течение 1 мес. Объём перфузии при каждой процедуре составлял 1,0 объём циркулирующей плазмы. Во вторую группу (контрольную) вошли 29 пациентов (42 глаза) с сухой формой ВМД для оценки естественного течения заболевания, которые не получали какого-либо специфического лечения. Пациентам основной группы в сроки до курса, после курса КПФ (через 1 мес. от начала наблюдения), через 6 и 12 мес. наряду со стандартным офтальмологическим обследованием в качестве индикатора эффективности КПФ дополнительно выполнялось ультразвуковое триплексное сканирование в режимах цветового доплеровского картирования с оценкой скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях, Фурье-ИК-спектроскопия и исследование вязкости плазмы и крови. Пациентам контрольной группы аналогичное обследование выполняли через 1, 6 и 12 мес. от начала наблюдения.

Критерии включения пациентов в исследование: промежуточная стадия ВМД (AREDS3) с наличием друзы, диаметром ≥ 125 мкм; прозрачные оптические среды изучаемого глаза. Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе офтальмологической патологии, влияющей на функцию сетчатки и зрительного нерва (амблиопия, закрытые и открытые травмы глаза, диабетическая ретинопатия, глаукома, отслойка сетчатки, посттромботическая ретинопатия и др.); изменение прозрачности оптических сред глаза в период наблюдения — понижение коэффициента прозрачности оптических сред на 1 ед. и более по данным исследования на приборе Toporef II (Nidek, Япония); противопоказания к проведению КПФ; нежелание пациента продолжать участие в исследовании, неявка в срок на контрольное обследование.

Для достоверной интерпретации результатов исследования набрана возрастная норма. Для этой цели обследовано 20 пациентов (20 глаз), имеющих остроту зрения 0,9–1,0 и не имеющих по данным офтальмоскопии и ОКТ патологических изменений макулярной сетчатки. Медиана возраста пациентов 68 [64; 75] лет. Рассчитанные параметры границы нормальных значений исследуемых показателей скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях и вязкости крови приведены в табл. 1.

У всех пациентов, включённых в исследование, зафиксированы признаки ВМД на парном глазу. В случае выявления у пациента на парном глазу стадии отличной от промежуточной (ранней — AREDS2, поздней — AREDS4) оценку структурно-функциональных изменений проводили на 1 глазу в соответствии критериям включения.

Все пациенты, включённые в исследование (в том числе лица, обследованные с целью определения возрастной нормы), не имели острой патологии либо соматических

заболеваний в стадии обострения. Исследуемые группы сопоставимы по наличию/отсутствию сопутствующей патологии.

Оптическую когерентную томографию и оптическую когерентную томографию-ангиографию (ОКТ и ОКТ-А) выполняли с помощью томографа RTVue XR Avanti (Optovue Inc., США) В исследовании применялись протоколы сканирования Angio Retina 6 mm и Retina Map. Для оценки структурно-анатомических изменений фиксировали высоту друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки (ДОПЭС) в максимальной точке в мкм, используя программное обеспечение прибора. Расчёт площади ДОПЭС производили дополнительно при помощи программного пакета обработки изображений ImageJ (NIH, Bethesda, США). Для расчёта использовали структурную анфас-проекцию 6,0 × 6,0 мм, полученную между двумя линиями сегментации мембраны Бруха в позиции 0 и 10 мкм. Через алгоритм Analyze>Set Scale выполнялся перевод значений из пикселей в мм. Исследуемый участок ДОПЭС на оптическом срезе выделяли с использованием функции графического редактора ImageJ «Freehand selection». Результаты расчёта площади ДОПЭС определяли, используя алгоритм Analyze>Measure (рис. 1).

Максимальную корригированную остроту зрения (МКОЗ) исследовали по таблицам Головина – Сивцева, фиксируя результат в десятичном исчислении, и по таблицам ETDRS, фиксируя количество распознанных знаков.

Для оценки регионарной гемодинамики глаза проводили ультразвуковое триплексное сканирование с использованием датчика 10 мГц в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии на приборе Logiq e (GE Healthcare, США) с оценкой скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях, регистрируя максимальную систолическую (V_{syst}) и конечную диастолическую скорость кровотока (V_{diast}).

В качестве индикатора эффективности при КПФ анализировались данные Фурье-ИК-спектроскопии плазмы крови и ротационной вискозиметрии крови и плазмы.

ИК-спектры плазмы крови были записаны на ИК-спектрометре Tensor 37 (Bruker Optik, Германия) в диапазоне от 4000 до 600 см^{-1} с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) MIRacle (Pike, США) с разрешением 2 см^{-1} и усреднением по 32 сканированиям. Результаты были записаны по 5 раз и усреднены. Каплю образца помещали на кристалл приставки НПВО и высушивали в потоке воздуха комнатной температуры до полного высыхания. Для полученных спектров была скорректирована базовая линия, а спектры нормированы с помощью процедуры векторной нормировки в программе OPUS. При Фурье-ИК-спектроскопии оценивали площадь под пиком 1725–1755 см^{-1} спектра полосы поглощения связи C=O, характерной для липидов. Зона поглощения при волновом числе 1735 см^{-1} отражает содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (рис. 2).

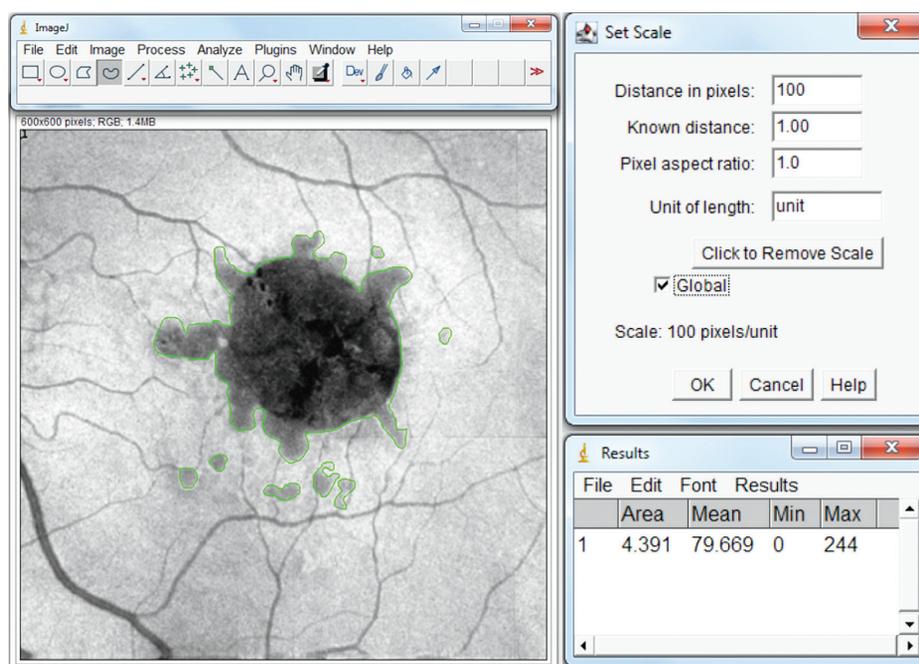


Рис. 1. Репрезентативный пример вычисления площади друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки у пациента с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. Структурная En Face-проекция скана протокола «HD Angio Retina 6 mm»

Fig. 1. Representative example of the drusenoid retinal pigment epithelium detachment area calculation in a patient with the dry form of age-related macular degeneration. Structural en face scan projection of the “HD Angio Retina 6 mm” protocol

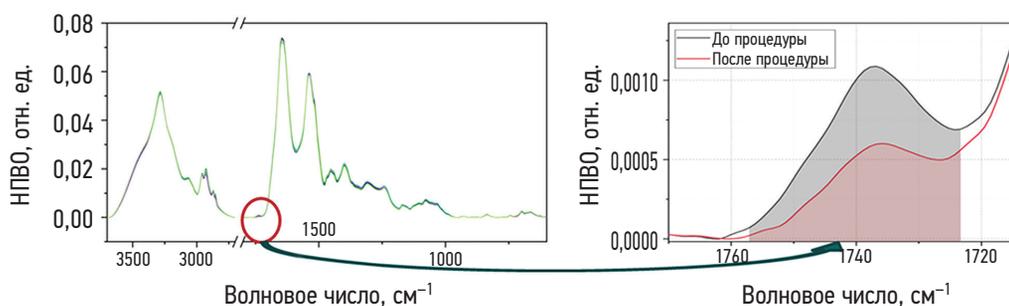


Рис. 2. Репрезентативный пример результата анализа Фурье-ИК-спектроскопии у пациента с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. НПВО — нарушенное полное внутреннее отражение

Fig. 2. Representative example of the result of the Fourier IR spectroscopy analysis in a patient with the dry form of age-related macular degeneration

Ротационная вискозиметрия проводилась с использованием модульного реометра MCR-502 (Anton Paar, Австрия), оснащённого измерительной системой типа «цилиндр – чаша» CC27 (ISO 3219) с коаксиальным цилиндром (шпинделем) диаметром 26,66 мм и цилиндрической чашей с внутренним диаметром 28,92 мм при постоянной температуре образцов $37,0 \pm 0,2$ °C. Термостатирование образцов обеспечивалось модулем C-PTD200 с элементами Пельтье. Анализ вязкости крови проводили по модели Кэссона при изменении скоростей сдвига ($\dot{\gamma}$) в диапазоне от 1 до 300 c^{-1} с определением значения при бесконечном сдвиге (η_{∞}). Анализ вязкости плазмы крови проводили при изменении скоростей сдвига в диапазоне от 10 до 100 c^{-1} с определением среднего значения (η_{cp}) (рис. 3).

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.).

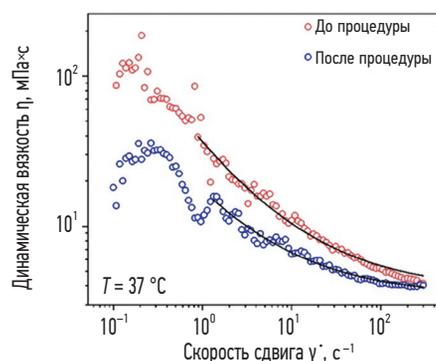


Рис. 3. Репрезентативный пример результата анализа вязкости плазмы крови у пациента с сухой формой возрастной макулярной дегенерации

Fig. 3. Representative example of the result of an analysis of the blood serum viscosity in a patient with the dry form of age-related macular degeneration

Для оценки нормальности распределения использовали графические данные построения гистограммы и критерий Шапиро – Уилка при выборке менее 50 наблюдений, при большей выборке — критерий Колмогорова – Смирнова. Все показатели, получившие распределение, отличное от нормального, были представлены медианой и квартильным размахом в виде $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения групп применяли критерий Манна – Уитни, для сравнения параметров в динамике внутри каждой группы применяли критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографические характеристики пациентов в дебюте исследования не имели статистических различий (табл. 2).

При анализе динамики структурно-анатомических изменений в исследуемых группах по данным ОКТ и ОКТ-А, представленной в табл. 3 и 4 (рис. 5 и 6), нами было выявлено, что в основной группе уже после курса КПФ (1 мес. от начала наблюдения) отмечается статистически значимое снижение максимальной высоты и площади ДОПЭС, регистрируемые в течение всего срока наблюдения

12 мес. (с 211,5 до 147,5 мкм, $p < 0,01$, и с 6,25 до 3,7 мм², $p < 0,01$ соответственно). В контрольной группе динамика максимальной высоты и площади ДОПЭС не имеет статистической значимости ($p > 0,05$). Данные изменения нашли подтверждение в статистически достоверном различии между основной и контрольной группой на сроке 6 мес. исследования (158,5 и 195,0 мкм, $p < 0,01$, по высоте отслойки и 3,70 и 5,70 мм², $p < 0,01$, по площади отслойки) и 12 мес. (147,5 и 195,5 мкм, $p < 0,01$, по высоте отслойки и 3,70 и 5,85 мм², $p < 0,01$, по площади отслойки) соответственно. При этом у одного пациента контрольной группы было отмечено прогрессирование ВМД с переходом во влажную форму и необходимостью проведения антиангиогенной терапии.

При анализе динамики остроты зрения (табл. 5, рис. 7) установлено, что в основной группе после курса КПФ (через 1 мес. от начала наблюдения) на сроке 6 мес. отмечается статистически значимое повышение МКОЗ (с 78,0 до 80,5 знаков, $p = 0,04$) с сохранением значений до 12-го месяца, что мы трактовали как стабилизацию патологического процесса. В контрольной группе отмечалось достоверное снижение МКОЗ с 6-го до 12-го месяца исследования включительно (с 79,0 до 77,0 знаков, $p < 0,01$). Данные изменения нашли подтверждение

Таблица 1. Границы расчётной нормы

Table 1. Limits of the calculated norm

Показатель	Нижняя граница	Верхняя граница	Медиана
V_{syst} , см/с	9,8	11,8	10,6
V_{diast} , см/с	3,8	4,9	4,3
Кровь (η_{∞}), мПа×с	4,8	5,9	5,3
Плазма (η_{cp}), мПа×с	1,87	1,96	1,91

Примечание. V_{syst} — максимальная систолическая скорость кровотока; V_{diast} — конечная диастолическая скорость кровотока.

Таблица 2. Исходные клинико-демографические параметры пациентов, включенных в исследование

Table 2. Baseline clinical and demographic parameters of patients included into the study

Параметр	Основная группа (n = 52)	Группа контроля (n = 42)	p
Пол, ж/м	19/15	16/13	–
Возраст, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	70,5 [65; 77]	71,5 [65; 77]	0,6
Срок наблюдения, мес.	12	12	–
Максимальная высота друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки, мкм, $Me [Q_1; Q_3]$	211,5 [168; 263]	195,0 [166,0; 220,0]	0,25
Площадь друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки, мм ² , $Me [Q_1; Q_3]$	6,25 [3,7; 7,3]	5,7 [4,5; 6,8]	0,54
Максимальная скорректированная острота зрения по таблице Головина – Сивцева, $Me [Q_1; Q_3]$	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,47
Максимальная скорректированная острота зрения по таблице ETDRS, количество знаков, $Me [Q_1; Q_3]$	78,0 [76,0; 79,0]	79,0 [76,0; 81,0]	0,43
V_{syst} , см/с, $Me [Q_1; Q_3]$	10,35 [10,1; 10,8]	10,55 [10,0; 10,9]	0,57
V_{diast} , см/с, $Me [Q_1; Q_3]$	4,3 [4,1; 4,5]	4,2 [3,9; 4,6]	0,77

Примечание. V_{syst} — максимальная систолическая скорость кровотока; V_{diast} — конечная диастолическая скорость кровотока.

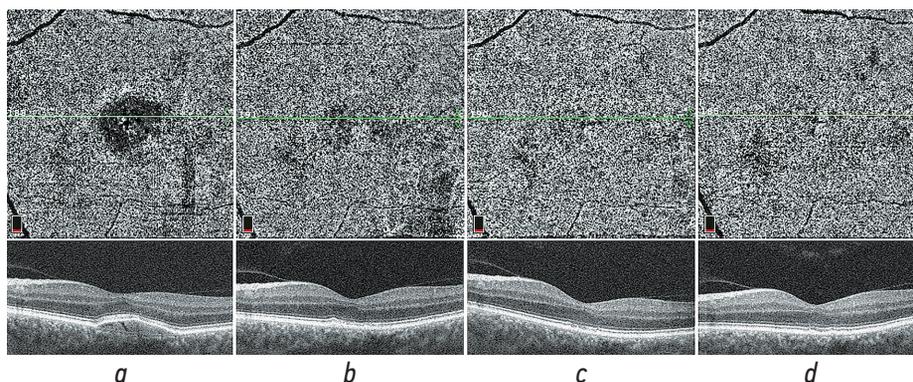


Рис. 4. Пример динамики структурно-анатомических изменений при применении каскадной плазмифльтрации у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации по данным ОКТ и ОКТ-А в ходе исследования: *a* — начало наблюдения; *b* — через 1 мес.; *c* — 6 мес.; *d* — 12 мес.

Fig. 4. Example of structural and anatomical changes dynamics after the use of the serum cascade filtration in patients with the dry form of age-related macular degeneration according to the OCT and OCT-A data during the study: *a* — start of the follow-up; *b* — in 1 month; *c* — 6 months; *d* — 12 months

Таблица 3. Динамика высоты друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки в изучаемых группах, мкм, *Me [Q₁; Q₃]*

Table 3. Dynamic of the drusenoid retinal pigment epithelium detachment height in studied groups, μm , *Me [Q₁; Q₃]*

Срок исследования	Основная группа (n = 52)	Группа контроля (n = 42)	<i>p</i>
Начало наблюдения	211,5 [168; 263]	195,0 [166; 220]	0,25
Через 1 мес.	199,0* [163; 240]	194,5 [173; 225]	0,91
Через 6 мес.	158,5* [88;200]	195,0 [173; 226]	<0,01
Через 12 мес.	147,5* [20;191]	195,5 [173; 224]	<0,01
Итоговая динамика, <i>p</i>	<0,01	0,12	–

*Статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

Таблица 4. Динамика площади друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки в изучаемых группах, мм², *Me [Q₁; Q₃]*

Table 4. Dynamic of the drusenoid retinal pigment epithelium detachment area in studied groups, mm², *Me [Q₁; Q₃]*

Срок исследования	Основная группа (n = 52)	Группа контроля (n = 42)	<i>p</i>
Начало наблюдения	6,25 [3,7; 7,3]	5,70 [4,5; 6,8]	0,54
Через 1 мес.	4,15* [3,6; 6,7]	5,70 [4,5; 6,8]	0,28
Через 6 мес.	3,70* [2,2; 4,8]	5,70 [4,5; 6,8]	<0,01
Через 12 мес.	3,70* [1,0; 4,3]	5,85 [4,4; 6,8]	<0,01
Итоговая динамика, <i>p</i>	<0,01	0,06	–

*Статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

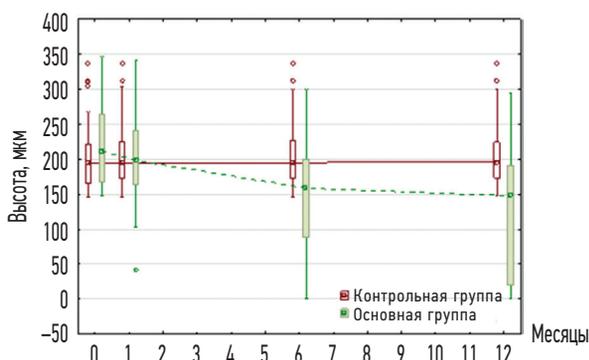


Рис. 5. Динамика высоты друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки в изучаемых группах

Fig. 5. Dynamics of the drusenoid retinal pigment epithelium detachment height in studied groups

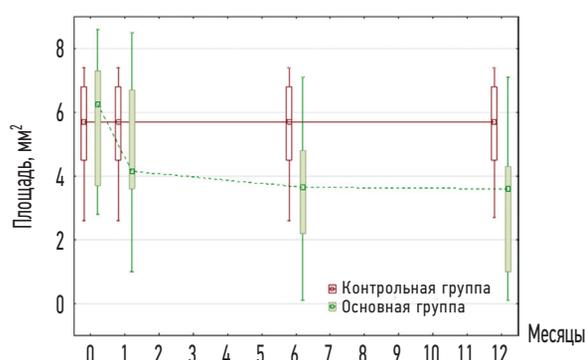


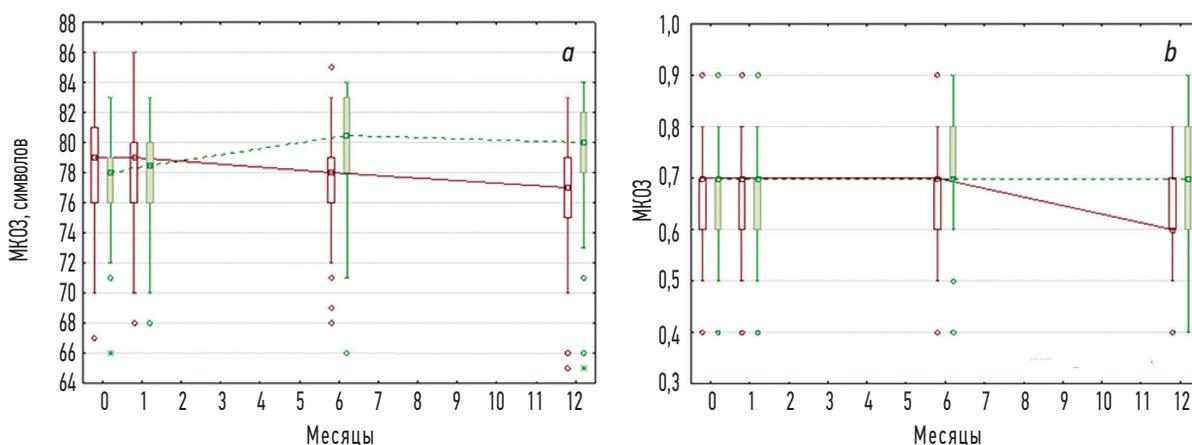
Рис. 6. Динамика площади друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки в изучаемых группах

Fig. 6. Dynamics of the drusenoid retinal pigment epithelium detachment area in studied groups

Таблица 5. Динамика остроты зрения в изучаемых группах, знаки**Table 5.** Dynamics of visual acuity in studied groups, symbols

Срок исследования	Основная группа (n = 52)	Группа контроля (n = 42)	p
По таблице Головина – Сивцева			
Начало наблюдения	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,47
Через 1 мес.	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,67
Через 6 мес.	0,7* [0,7; 0,8]	0,7 [0,6; 0,7]	0,10
Через 12 мес.	0,7* [0,6; 0,8]	0,6* [0,6; 0,7]	0,08
Итоговая динамика, p	0,04	<0,01	–
По таблице ETDRS			
Начало наблюдения	78,0 [76; 79]	79,0 [76; 81]	0,43
Через 1 мес.	78,5 [76; 80]	79,0 [76; 80]	0,83
Через 6 мес.	80,5* [78; 83]	78,0* [76; 79]	0,02
Через 12 мес.	80,0* [78; 82]	77,0* [75; 79]	<0,01
Итоговая динамика, p	<0,01	<0,01	–

*Статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

**Рис. 7.** Динамика остроты зрения в изучаемых группах: *a* — по таблице ETDRS; *b* — по таблице Головина – Сивцева**Fig. 7.** Dynamics of visual acuity in studied groups: *a* — using the ETDRS chart; *b* — using the Golovin–Sivtsev chart

в достоверном различии по ETDRS при сравнении между основной и контрольной группами на 6-й месяц (80,5 и 78,0 знаков, $p = 0,02$) и 12-й месяц (80,0 и 77,0 знаков, $p < 0,01$) соответственно.

Сравнительная оценка динамики МК03 с помощью менее чувствительного метода исследования по таблицам Головина – Сивцева позволила выявить лишь понижение остроты зрения у пациентов контрольной группы по сравнению с основной через 12 мес. наблюдения (0,6 и 0,7), но это различие не было статистически значимым ($p = 0,08$).

При анализе динамики скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях установлено, что в основной группе после процедур КПФ (на 1-й месяц от начала наблюдения) отмечается статистически значимое повышение $V_{\text{сist}}$ (с 10,35 до 10,60 см/с, $p < 0,01$) и V_{diast} кровотока (с 4,3 до 4,4 см/с, $p < 0,01$). На 6-й и 12-й месяцы статистической разницы не выявлено. В контрольной группе динамика не имеет статистической значимости ($p > 0,05$). Данные изменения нашли подтверждение

в отсутствии статистически достоверного различия между основной группой и группой здоровых добровольцев на 1-й месяц ($p > 0,05$) (табл. 6).

При анализе динамики площади пика в полосе поглощения связи $S=0$ установлено, что после каждого сеанса КПФ отмечается статистически значимое снижение площади пика (с 32 до 41 %) после каждой процедуры (табл. 7).

После каждого сеанса КПФ отмечается статистически значимое снижение вязкости крови с 12,5 до 14,5 %, плазмы — с 14,1 до 16,1 % ($p < 0,01$) (табл. 8).

При анализе динамики биохимических показателей крови до и после КПФ выявлено, что КПФ значимо снижает концентрации исследуемых маркеров воспаления. Уровень высокочувствительного СРБ снижался после процедуры на 40 % (с 1,54 до 0,93 мг/л, $p < 0,001$), фибриноген — на 45 % (с 3,51 до 1,61 г/л, $p < 0,001$). Уровень иммуноглобулинов в крови также значимо изменялся после процедуры КПФ. Снижение концентрации

Таблица 6. Изменения скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях, $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 6.** Changes in blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель	Основная группа ($n = 34$)	Группа контроля ($n = 29$)	p
Начало наблюдения			
V_{syst} см/с	10,35 [10,1; 10,8]	10,55 [10,0; 10,9]	0,57
V_{diast} см/с	4,3 [4,1; 4,5]	4,2 [3,9; 4,6]	0,77
Через 1 мес.			
V_{syst} см/с	10,6* [10,3; 10,9]	10,55 [10,0; 10,8]	0,29
V_{diast} см/с	4,4* [4,3; 4,6]	4,25 [4,0; 4,6]	0,12
Через 6 мес.			
V_{syst} см/с	10,35 [10,1; 10,7]	10,6 [10,0; 10,9]	0,37
V_{diast} см/с	4,2 [4,1; 4,5]	4,25 [3,9; 4,6]	0,86
Через 12 мес.			
V_{syst} см/с	10,30 [10,0; 10,7]	10,6 [9,9; 10,6]	0,35
V_{diast} см/с	4,2 [4,1; 4,5]	4,2 [3,9; 4,6]	0,60
Динамика 0–1 мес.			
V_{syst} см/с	<0,01	0,66	–
V_{diast} см/с	<0,01	0,06	

Примечание. V_{syst} — максимальная систолическая скорость кровотока; V_{diast} — конечная диастолическая скорость кровотока.
*Статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

Таблица 7. Изменения площади под пиком 1725–1755 cm^{-1} ИК-спектра плазмы крови до и после каскадной плазмофильтрации, $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 7.** Changes in the area under the peak of 1725–1755 cm^{-1} of the IR spectrum of blood serum before and after the serum cascade filtration, $Me [Q_1; Q_3]$

Номер сеанса	Площадь под пиком 1725–1755 cm^{-1}	Динамика, %
№ 1:		41
исходно	0,022 [0,022; 0,023]	
после процедуры	0,013 [0,012; 0,014]	
№ 2:		32
исходно	0,019 [0,018; 0,021]	
после процедуры	0,013 [0,012; 0,014]	
№ 3:		41
исходно	0,017 [0,017; 0,018]	
после процедуры	0,010 [0,010; 0,011]	
№ 4:		36
исходно	0,014 [0,013; 0,016]	
после процедуры	0,009 [0,009; 0,010]	

Таблица 8. Изменения вязкости крови и плазмы до и после каскадной плазмофильтрации, $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 8.** Changes in blood and serum viscosity before and after the serum cascade filtration, $Me [Q_1; Q_3]$

Номер процедуры	Кровь (η_{∞}), мПа·с	Динамика, %	Плазма (η_{cp}), мПа·с	Динамика, %
№ 1:		12,5		14,1
исходно	5,6 [5,3; 5,9]		1,92 [1,87; 1,97]	
после процедуры	4,9 [4,7; 5,0]		1,65 [1,61; 1,68]	
№ 2		14,2		14,7
исходно	5,6 [5,2; 6,1]		1,91 [1,86; 1,95]	
после процедуры	4,9 [4,5; 5,0]		1,63 [1,58; 1,68]	
№ 3		14,5		16,1
исходно	5,5 [5,3; 6,0]		1,93 [1,85; 1,99]	
после процедуры	4,7 [4,5; 4,9]		1,62 [1,59; 1,66]	
№ 4		12,7		14,2
исходно	5,5 [5,2; 5,9]		1,91 [1,79; 1,98]	
после процедуры	4,8 [4,5; 4,9]		1,64 [1,58; 1,69]	

Таблица 9. Изменения биохимических показателей до и после каскадной плазмофильтрации**Table 9.** Changes in biochemical parameters before and after the serum cascade filtration

Показатель	Референсные значения	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 34)		p
			до КПФ	после КПФ	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8–5,1	4,25 [3,98; 4,67]	4,15 [3,87; 4,75]	4,10 [3,81; 4,74]	0,44
Гемоглобин, г/л	117–155	145 [137; 149]	139 [132; 151]	138 [132; 150]	0,21
Гематокрит, %	35,0–45,0	41 [38; 43]	38 [36; 43]	37 [34; 42]	0,32
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–400	198 [188; 225]	224 [186; 234]	209 [181; 225]*	0,16
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0–10,0	5,45 [4,96; 5,72]	5,64 [4,88; 5,90]	7,9 [5,97; 8,78]*	0,12
СОЗ, мм/ч	2–20	7 [4; 12]	11 [4; 14]	3 [2; 5]*	0,09
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л (риск)	<1,0 низк. 1–3 средн. >3 повыш.	1,75 [1,37; 1,98]	1,54 [1,35; 1,96]	0,93 [0,81; 1,22]*	0,07
Фибриноген, г/л	2,0–3,9	3,21 [2,89; 3,53]	3,51 [2,85; 3,60]	1,61 [1,42; 1,94]*	0,27
IgM, г/л	0,4–2,3	1,21 [0,95; 1,5]	1,09 [0,91; 1,55]	0,46 [0,39; 0,57]*	0,11
IgG, г/л	7,0–16,0	13,8 [10,2; 15,7]	12,9 [10,4; 15,2]	9,46 [8,1; 11,5]*	0,31
IgA, г/л	0,7–4,0	2,41 [1,97; 2,85]	2,56 [1,91; 2,82]	1,97 [1,53; 2,22]*	0,27
Общий холестерин, ммоль/л	3,73–6,86	5,11 [3,8; 5,4]	5,41 [3,7; 6,06]	2,61 [2,20; 3,42]*	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	0,62–2,94	1,7 [1,5; 1,8]	1,93 [1,6; 2,13]	0,71 [0,62; 0,93]*	<0,01
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,49–5,34	2,91 [2,3; 3,1]	3,19 [2,35; 3,5]	1,14 [1,04; 1,96]*	<0,01
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,80–1,94	1,50 [1,20; 1,72]	1,43 [1,21; 1,60]	0,93 [0,85; 0,96]*	<0,01
Общий белок, г/л	62–81	72 [68; 76]	74 [68; 77]	57 [48; 60]*	0,51

*Статистически значимое различие в основной группе относительно начала процедуры каскадной плазмофильтрации (критерий Уилкоксона)

иммуноглобулина М составило 42 %, иммуноглобулина G — 27 %, иммуноглобулина А — 23 % от исходных значений перед процедурой ($p < 0,001$). Было установлено значимое повышение уровня лейкоцитов — с $5,64 \times 10^9/л$ до $7,9 \times 10^9/л$, $p < 0,01$. Повышение уровня лейкоцитов носило кратковременный характер (показатели приближались к исходным значениям в течение суток) и, вероятно, было обусловлено ответной реакцией организма на процедуру. При этом СОЗ снижалась на 72 % после процедуры КПФ. Было выявлено значимое снижение после процедуры КПФ уровня общего холестерина (ХС) на 52 % — с 5,41 до 2,61 ммоль/л ($p < 0,001$), снижение уровня триглицеридов на 63 % — с 1,93 до 0,71 ммоль/л ($p < 0,001$), уровня ХС липопротеинов низкой плотности на 64 % — с 3,19 до 1,14 ммоль/л ($p < 0,001$), уровня ХС липопротеинов высокой плотности на 35 % — с 1,43 до 0,93 ммоль/л ($p < 0,001$). Процедуры КПФ сопровождались значимым снижением концентрации общего белка в среднем на 23 % (с 74 до 57 г/л, $p < 0,001$) с полным последующим восстановлением через 24 ч до исходных значений (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это хроническое заболевание сетчатки полиэтиологической природы с прогрессирующим течением, приводящее

к необратимой потере центрального зрения. Риск потери зрения связан с поздними стадиями ВМД, ассоциированными с атрофией сетчатки и ПЭС (сВМД) или хориоидальной неоваскуляризацией (неоваскулярная ВМД). По данным исследования AREDS2 10-летний риск развития поздней стадии ВМД (категория 4) у пациентов с промежуточной стадией (категория 3) достигает 49 % [15]. Поэтому вектор лечения промежуточной стадии ВМД направлен на снижение риска прогрессирования заболевания до поздней стадии и стабилизацию зрительных функций. Рекомендован приём препаратов антиоксидантного действия (витамино-минеральные комплексы, так называемая AREDS-формула), полиненасыщенных жирных кислот (коррекция липидного обмена). Среди более активных подходов рассматривается микроимпульсная лазерная терапия [16] и лазерное «омоложение» сетчатки (selective laser therapy) [17], направленные на реактивацию функций ПЭС, который участвует в резорбции друзеноидного материала. Альтернативная стратегия предусматривает улучшение микроциркуляции и элиминацию из крови определённого спектра высокомолекулярных соединений, включая патофизиологически значимые факторы риска развития ВМД. Два контролируемых рандомизированных клинических исследования продемонстрировали безопасность и эффективность реоафереза для лечения пациентов с ВМД, особенно при её сухой форме [18–20].

В нашей стране широко и с большим успехом с целью коррекции липидного обмена применяют процедуры экстракорпорального реоафереза (каскадная плазмофильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов и др.). Процедуры экстракорпорального реоафереза обладают не только выраженным гиполипидемическим эффектом, но также рядом плейотропных эффектов [14]:

- снижение провоспалительных пептидов (в том числе цитокинов) и прокоагуляционных факторов, обеспечивая тем самым ангиопротективное действие;
- улучшение вязкости цельной крови, стимулирование эндотелий-опосредованной вазодилатации, с положительным влиянием на гемореологическую картину, улучшение перфузии в микроциркуляторном русле.

Способность экстракорпорального реоафереза (в том числе КПФ) в короткие сроки вызывать выраженные положительные изменения в метаболическом, реологическом, воспалительном, антиоксидантном профиле плазмы крови позволяет рассмотреть его применение у пациентов с сВМД. ОКТ и ОКТ-А с современным комплексом приложений позволяют выявлять мельчайшие структурно-функциональные изменения в тканях глаза на различной глубине, что даёт возможность проводить контроль течения сВМД [21].

В нашем исследовании при комплексной оценке изменений реологических и биохимических показателей крови, структурно-функциональных изменений центральной зоны глазного дна после применения КПФ у пациентов с сВМД выявлена достоверная положительная динамика. Курс КПФ определил положительную тенденцию анатомических изменений макулярной зоны, выраженной в достоверном снижении высоты и площади ДОПЭС. При этом в зоне разрешения ДОПЭС основной группы не наблюдалось обширных очагов географической атрофии. В контрольной группе при тенденции у некоторых пациентов к естественному разрешению ДОПЭС наблюдались соответствующие атрофические изменения ПЭС, НЭС и собственно сосудистой оболочки. Кроме того, у некоторых пациентов контрольной группы отмечали повышение показателей высоты и площади ДОПЭС. У одного пациента выявлено прогрессирование ВМД с переходом во влажную форму и необходимостью проведения антиангиогенной терапии.

Структурно-анатомические изменения макулярной зоны определили изменения зрительных функций. Так, в основной группе отмечается достоверное повышение остроты зрения (на 6 мес. с сохранением на 12 мес.), что соответствует разрешению ДОПЭС.

Изменения исследуемых структурно-функциональных показателей мы связываем с рядом описанных плейотропных эффектов каскадной плазмофильтрации, позволяющих устранить или снизить модифицируемые факторы риска ВМД. Применение КПФ по предложенному способу

в короткие сроки вызвало выраженные положительные изменения в метаболическом, реологическом, воспалительном, антиоксидантном профиле плазмы крови, оказывая тем самым положительное влияние на течение сВМД, что подтверждается статистически значимым различием структурно-функциональных показателей основной и контрольной группы в динамике.

КПФ оказывает положительное влияние на течение сВМД, но эффект ослабевает со временем, что мы связываем с невозможностью влияния на немодифицируемые факторы риска ВМД. Так, на фоне возвращения показателей скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях к исходным после 6 мес. наблюдения отмечается относительное снижение остроты зрения (на 0,1 нижнего квартиля по таблице Головина – Сивцева, на 0,5 знаков медианы по таблице ETDRS). При данных изменениях все же сохраняется статистически значимое улучшение относительно начала наблюдения, что мы трактуем как стабилизацию патологического процесса в течение 12-го месяца.

Ограничением этого исследования стал относительно короткий период наблюдения (до 1 года), что не позволяет оценить отсроченные исходы. Это особенно важно с учётом неуклонно прогрессирующей природы заболевания. Важной стороной КПФ также выступает её безопасность, что определяет возможность повторения курса лечения ежегодно с целью контроля долгосрочных исходов. Это является перспективным направлением нашей работы. Важный аспект данного исследования — комплексное изучение реологических, биохимических показателей крови и структурно-функционального статуса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом исследовании было показано, что после применения каскадной плазмофильтрации у пациентов с промежуточной стадией сухой формы возрастной макулярной дегенерации на фоне положительных изменений реологических и биохимических показателей крови наблюдается улучшение структурно-функциональных показателей макулярной зоны, заключающееся в уменьшении объёма ДОПЭС и повышении МКОЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: А.Н. Куликов — концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки; А.Н. Бельских — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; А.А. Воложев — сбор и обработка материалов, написание текста; А.В. Подшивалов, В.Е. Ситникова — анализ полученных данных, редактирование; Д.С. Мальцев — обработка материалов; С.Е. Беднова — анализ полученных данных, обзор литературы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: A.N. Kulikov, A.N. Belskikh — concept and design of the study, writing of the text; A.A. Volozhev — collecting and processing materials, writing text; A.V. Podshivalov, V.E. Sitnikova — analysis of obtained data, editing; D.S. Maltsev — materials processing; S.E. Bednova — analysis of the data obtained, literature review.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Измайлов А.С. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации // РМЖ Клиническая офтальмология. 2017. Т. 1. С. 56–60. EDN: YTFDXF doi: 10.21689/2311-7729-2017-1-1-56-60
2. Donders F.C. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Contributions to the pathologic anatomy of the eye // Archiv für Ophthalmologie. 1855. Vol. 1. P. 106–118.
3. Hutchinson J. Symmetrical central choroido-retinal disease occurring in senile persons // The Royal London Ophthalmic Hospital Records and Journal of Ophthalmic Medicine And Surgery. 1874. P. 231–244.
4. Haab O. Erkrankungen der Macula lutea. Disaes of the macula lutea. Centralblatt für praktische Augenheilkunde. 1885. P. 384–391.
5. Haab O. Atlas und Grundriss der Ophthalmoskopie und ophthalmoskopischen Diagnostik. Atlas and outline of ophthalmoscopy and ophthalmoscopic diagnostics. Lehmann: München, 1908. P. 2.
6. Gass J.D. Drusen and disciform macular detachment and degeneration // Arch Ophthalmol. 1973. Vol. 90, N. 3. P. 206–217. doi: 10.1001/archophth.1973.01000050208006.
7. Либман Е. С., Шахова Е. В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестник офтальмологии. 2006. Т. 122, № 1. С. 209–214. EDN: YTFDXF
8. Коняев Д.А., Попова Е.В., Титов А.А., и др. Распространённость заболеваний глаза у пожилых — глобальная проблема современности // Здравоохранение Российской Федерации. 2021. Т. 65, № 1. С. 62–68. EDN: RCSSVB doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68
9. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration // Dtsch Arztebl Int. 2020. Vol. 117, N. 29–30. P. 513–520. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513
10. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // Lancet Glob Health. 2014. Vol. 2, N. 2. P. e106–e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
11. Roh M., Láins I., Shin H.J., et al. Microperimetry in age-related macular degeneration: association with macular morphology assessed by optical coherence tomography // Br J Ophthalmol. 2019. Vol. 103, N. 12. P. 1769–1776. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313316
12. Johnson P.T., Lewis G.P., Talaga K.C., et al. Drusen-associated degeneration in the retina // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003. Vol. 44, N. 10. P. 4481–4488. doi: 10.1167/iovs.03-0436
13. De Jong P.T.V.M. Elusive drusen and changing terminology of AMD // Eye (Lond). 2018. Vol. 32, N. 5. P. 904–914. doi: 10.1038/eye.2017.298
14. Мануилов А.С., Бардаков С.Н., Апчел А.В., и др. Опыт применения каскадной плазмофильтрации в комбинированном лечении системной красной волчанки на фоне программного гемодиализа // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 20, № 2. С. 115–119. EDN: XRZEVF doi: 10.17816/brmma12278
15. Chew E.Y., Clemons T.E., Agrón E., et al.; AREDS2 Research Group. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28 // JAMA Ophthalmol. 2022. Vol. 140, N. 7. P. 692–698. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640
16. Huang Z., Deng K.Y., Deng Y.M., et al. Long-term outcomes of drusenoid pigment epithelium detachment in intermediate AMD treated with 577 nm subthreshold micropulse laser: a preliminary clinical study // Int J Ophthalmol. 2022. Vol. 15, N. 3. P. 474–482. doi: 10.18240/ijo.2022.03.16
17. Guymer R.H., Wu Z., Hodgson L.A.B., et al. Laser intervention in early stages of age-related macular degeneration study group. Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration: the lead randomized controlled clinical trial // Ophthalmology. 2019. Vol. 126, N. 6. P. 829–838. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.015
18. Brunner R., Widder R.A., Walter P., et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration — a randomized trial // Retina 2000. Vol. 20. P. 483–491. doi: 10.1097/00006982-200009000-00009
19. Swartz M., Rabetoy G. Treatment of non-exudative age-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999. Vol. 40. P. 319.

20. Klingel R., Fassbender C., Heibges A., et al. Rheo Net registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration // *Ther Apher Dial.* 2010. Vol. 14, N. 3. P. 276–286. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00807.x

REFERENCES

- Izmaylov AS. Treatment of a “dry” form of age-related macular degeneration. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2017;1:56–60. (In Russ.) EDN: YTFDXF doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-1-56-60
- Donders FC. Contributions to the pathological anatomy of the eye. Contributions to the pathological anatomy of the eye. *Archiv für Ophthalmologie.* 1855;1:106–118. (In German.)
- Hutchinson J. Symmetrical central choroido-retinal disease occurring in senile persons // *The Royal London Ophthalmic Hospital Records and Journal of Ophthalmic Medicine And Surgery.* 1874. P. 231–244.
- Haab O. Erkrankungen der Macula lutea. Disaes of the macula lutea. *Centralblatt für praktische Augenheilkunde.* 1885. P. 384–391. (In German.)
- Haab O. *Atlas und Grundriss der Ophthalmoskopie und ophthalmoskopischen Diagnostik. Atlas and outline of ophthalmoscopy and ophthalmoscopic diagnostics.* Lehmann: München, 1908. P. 2. (In German.)
- Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1973;90(3):206–217. doi: 10.1001/archophth.1973.01000050208006
- Liebman ES, Shakhova EV. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2006;122(1):209–2014. (In Russ.) EDN: YTFDXF
- Konyaev DA, Popova EB, Titov AA, et al. The prevalence of eye diseases in the elderly population is a global problem of modernity. *Health Care of the Russian Federation.* 2021;65(1):62–68. (In Russ.) EDN: RCSSVB doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68
- Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(29–30):513–520. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513
- Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106–e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Roh M, Lains I, Shin HJ, et al. Microperimetry in age-related macular degeneration: association with macular morphology assessed by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(12):1769–1776. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313316
- Johnson PT, Lewis GP, Talaga KC, et al. Drusen-associated degeneration in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4481–4488. doi: 10.1167/iovs.03-0436

21. Мальцев Д.С., Куликов А.Н., Чхаблани, и др. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии // *Вестник офтальмологии.* 2018. Т. 134, № 6. С. 15–24. EDN: VTAFQB doi: 10.17116/oftalma201813406115

- De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. *Eye (Lond).* 2018;32(5):904–914. doi: 10.1038/eye.2017.298
- Manuilov AS, Bardakov SN, Apchel AV, et al. The experience of using cascade plasmofiltration in combined treatment with systemic lupus erythematosus on the background of programmed hemodialysis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;20(2):115–119. (In Russ.) EDN: XRZEVF doi: 10.17816/bmama12278/
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al.; AREDS2 Research Group. Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and ω-3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(7):692–698. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640
- Huang Z, Deng KY, Deng YM, et al. Long-term outcomes of drusenoid pigment epithelium detachment in intermediate AMD treated with 577 nm subthreshold micropulse laser: a preliminary clinical study. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(3):474–482. doi: 10.18240/ijo.2022.03.16
- Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, et al. Laser intervention in early stages of age-related macular degeneration study group. Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration: the lead randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2019;126(6):829–838. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.015
- Brunner R, Widder RA, Walter P, et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration — a randomized trial. *Retina.* 2000;20:483–491. doi: 10.1097/00006982-200009000-00009
- Swartz M, Rabetoy G. Treatment of non-exudative age-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:319.
- Klingel R, Fassbender C, Heibges A, et al. Rheo Net registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial.* 2010;14(3):276–286. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00807.x
- Maltsev DS, Kulikov AN, Chkhablani D, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis and treatment of central serous chorioretinopathy. *Bulletin of Ophthalmology.* 2018;134(6):15–24. (In Russ.) EDN: VTAFQB doi: 10.17116/oftalma201813406115

ОБ АВТОРАХ

Алексей Николаевич Куликов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5274-6993 eLibrary SPIN: 6440-7706; e-mail: Aleksey.kulikov@mail.ru

Андрей Николаевич Бельских, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН; ORCID: 0000-0002-0421-3797; eLibrary SPIN: 7764-0930; e-mail: d0c62@mail.ru

AUTHORS' INFO

Aleksey N. Kulikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-5274-6993 eLibrary SPIN: 6440-7706; e-mail: Aleksey.kulikov@mail.ru

Andrey N. Belskikh, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-0421-3797; eLibrary SPIN: 7764-0930; e-mail: d0c62@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

***Александр Аркадьевич Воложев;** адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5446-5063; eLibrary SPIN: 1269-2220; e-mail: aleksandr-volozh@mail.ru

Александр Валерьевич Подшивалов, канд. хим. наук; ORCID: 0000-0002-7581-8582; eLibrary SPIN: 7008-7636; e-mail: podshivalov@itmo.ru

Вера Евгеньевна Ситникова, канд. хим. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-4753-976X; eLibrary SPIN: 1003-2636; e-mail: kresenka@gmail.ru

Дмитрий Сергеевич Мальцев, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Светлана Евгеньевна Беднова; ORCID: 0009-0006-3960-7346; e-mail: sebednova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Aleksandr A. Volozhev,** MD; address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5446-5063; eLibrary SPIN: 1269-2220; e-mail: aleksandr-volozh@mail.ru

Aleksandr V. Podshivalov, Cand. Sci. (Chemistry); ORCID: 0000-0002-7581-8582; eLibrary SPIN: 7008-7636; e-mail: podshivalov@itmo.ru

Vera E. Sitnikova, Cand. Sci. (Chemistry), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-4753-976X; eLibrary SPIN: 1003-2636; e-mail: kresenka@gmail.ru

Dmitrii S. Maltsev, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Svetlana E. Bednova; ORCID: 0009-0006-3960-7346; e-mail: sebednova@mail.ru