

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
Кафедра офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського

на правах рукопису

Коновалець Іванна Володимирівна

УДК 617.735-004.4-08-039.76

КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕРОЗНОЇ
ХОРИОРЕТИНОПАТІЇ

науково-кваліфікаційна робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного
рівня

«Магістр медицини» з офтальмології

Науковий керівник:
кандидат медичних наук, доцент
Карлійчук Марина Аксентіївна

Чернівці

2017

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 3 |
| ВСТУП..... | 4 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕРОЗНОЇ ХОРИОРЕТИНОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 10 |
| 1.1 Поширеність центральної серозної хоріоретинопатії..... | 10 |
| 1.2. Етіологічні фактори розвитку центральної серозної хоріоретинопатії..... | 11 |
| 1.3. Сучасні погляди на патогенез центральної серозної хоріоретинопатії..... | 12 |
| 1.4. Особливості клінічних проявів центральної серозної хоріоретинопатії..... | 19 |
| 1.5. Діагностика центральної серозної хоріоретинопатії..... | 21 |
| 1.6. Методи лікування центральної серозної хоріоретинопатії..... | 24 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 29 |
| 2.1. Матеріали досліджень..... | 29 |
| 2.2. Методи дослідження..... | 31 |
| 2.3. Методи статистичної обробки матеріалів..... | 38 |
| 2.4. Забезпечення вимог біоетики..... | 40 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 40 |
| 3.1. Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при гострій формі центральної серозної хоріоретинопатії на фоні лікування кортикостероїдами..... | 41 |
| 3.2. Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при хронічній формі центральної серозної хоріоретинопатії на фоні лікування кортикостероїдами..... | 45 |

| | |
|---|----|
| 3.3 Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при гострій формі центральної серозної хоріоретинопатії без лікування кортикостероїдами..... | 53 |
| 3.4 Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при гострій формі ЦСХРП на фоні лікування Непафенаком..... | 56 |
| РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..... | 61 |
| РОЗДІЛ 5. ВИСНОВКИ..... | 67 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРИХ ДЖЕРЕЛ..... | 69 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЦСХРП – центральна серозна хоріоретинопатія

КС – кортикостероїди

ПЕС – пігментний епітелій сітківки

МЗ – макулярна зона

НЕС – нейроепітелій сітківки

ОКТ – оптична когерентна томографія

ФАГ – флуоресцентна ангиографія

ЗЯШ – зовнішній ядерний шар

ВПМ – внутрішня погранична мембрана

ЗПМ – зовнішня погранична мембрана

ФРЕС – фактор росту ендотелію судин

VEGF – Vascular endothelial growth factor

ВСТУП

Актуальність теми. Центральна серозна хоріоретинопатія – це захворювання, що характеризується локальним серозним відшаруванням нейросенсорної сітківки та/або пігментного епітелію сітківки в результаті розвитку ділянки локальної або мультифокальної фільтрації рідини на рівні пігментного епітелію з переважним ураженням макули [25,81]. Частіше ЦСХРП вражає людей працездатного віку, здебільшого соматично здорових молодих чоловіків, в анамнезі яких переважають часті емоційні стреси. У зв'язку з частою спонтанною резорбцією субретинальної рідини впродовж декількох місяців, прогноз щодо зорових функцій є в цілому сприятливим. Однак, рецидиви захворювання та його перехід в хронічну форму можуть призводити до необоротної та суттєвої втрати зору через тривалу присутність субретинальної рідини, розвиток атрофії пігментного епітелію та фоторецепторів сітківки.

На теперішній час не існує єдиної думки щодо причин виникнення ЦСХРП. Відомі чисельні фактори ризику розвитку даного захворювання, серед яких найбільш доведеним є використання кортикостероїдів екзогенного походження та підвищені рівні ендогенних кортикостероїдів [31,37]. Незважаючи на чітке визначення та розуміння клінічної картини ЦСХРП, патофізіологія цього процесу також залишається не до кінця зрозумілою. Запропоновані теорії включають: надмірну проникність власне судинної оболонки, дисфункцію пігментного епітелію сітківки, комбінацію цих двох механізмів у поєднанні з впливом кортикостероїдів. В очах з гострою формою ЦСХРП наявне локальне просочування на рівні пігментного епітелію сітківки. Подальші зміни ПЕС дозволяють рідині проникати в субретинальний простір, проте ці зміни вважають зворотними, оскільки нерідким явищем є спонтанна резорбція субретинальної рідини.

Враховуючи існуючі погляди на патогенез ЦСХРП, метою лікувальних заходів при даному захворюванні є активація процесів резорбції серозної рідини з субретинального або субпігментного простору [85]. При цьому

детального опису структурних змін ПЕС та нейроепітелію сітківки за результатами ОКТ під час розсмоктування субретинальної рідини під впливом різних методів лікування в доступних джерелах літератури не знайдено.

Таким чином, центральна серозна хоріоретинопатія – захворювання людей працездатного віку, яке призводить до зниження центрального зору, тому своєчасне й ефективне його лікування є важливим завданням офтальмологів. На теперішній час немає єдиної точки зору щодо тактики лікування даного захворювання; не розроблено алгоритму лікування гострих та хронічних форм лікування центральної серозної хоріоретинопатії; не вивчено особливості змін нейроепітелію та пігментного епітелію сітківки в залежності від методу лікування ЦСХРП в динаміці розсмоктування субретинальної рідини; не вивчено причин розвитку таких атипових форм захворювання як бульозне відшарування нейроепітелію та дифузна пігментна епітеліопатія. Існує думка, що застосування кортикостероїдної терапії може бути пусковим механізмом розвитку центральної серозної хоріоретинопатії, проте препарати даної групи продовжують застосовувати в нашій країні для лікування даної патології [31]. Суперечливість існуючих підходів до лікування, недостатньо вивчена етіологія та складний патогенез захворювання визначають необхідність вироблення алгоритму диференційованого підходу до лікування гострої та хронічних форм центральної серозної хоріоретинопатії, що дозволить максимально ефективно визначити лікувальну тактику для даних пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукова кваліфікаційна магістерська робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішніх хвороб та кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункції ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (шифр 0112U003546).

Мета дослідження

Метою роботи є порівняльна оцінка ефективності існуючих методів лікування центральної серозної хоріоретинопатії з метою оптимізації диференційованого підходу до лікування гострої та хронічної форм захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структурні зміни нейросенсорної сітківки, ретинального пігментного епітелію та функціональний стан сітківки на фоні кортикостероїдної терапії центральної серозної хоріоретинопатії.

2. Вивчити структурні зміни нейросенсорної сітківки, ретинального пігментного епітелію та функціональний стан сітківки при центральній серозній хоріоретинопатії на фоні базисної терапії з застосування інстиляцій 0,1% розчину непафенаку без застосування кортикостероїдів.

3. Вивчити структурні зміни нейросенсорної сітківки, ретинального пігментного епітелію та функціональний стан сітківки при комплексному лікуванні центральної серозної хоріоретинопатії ангіопротекторами, інгібіторами карбоангідази, антиоксидантами та протинабряковими засобами.

4. Проаналізувати частоту рецидивів центральної серозної хоріоретинопатії, частоту переходу в хронічну форму на фоні лікування, яке застосовувалось.

Матеріали дослідження:

- Хворі на центральну серозну хоріоретинопатію.

- Ретроспективний аналіз 74 медичних карток стаціонарних хворих, які знаходились на лікуванні з приводу центральної серозної хоріоретинопатії в очному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та очному відділенні Херсонської обласної клінічної лікарні за останні 5 років.

Об'єкт дослідження: центральна серозна хоріоретинопатія.

Предмет дослідження: порівняльна ефективність методів лікування при гострій та хронічній формах центральної серозної хоріоретинопатії;

структурні зміни нейросенсорної сітківки та пігментного епітелію сітківки; динаміка розсмоктування рідини в субретинальному просторі; товщина сітківки в макулярній зоні; морфо-архітектоніка зовнішнього ядерного шару та відстань від внутрішньої пограничної мембрани до зовнішньої пограничної мембрани; порогова ретинальна світлочутливість.

Методи дослідження: стандартні офтальмологічні (біомікроскопія, пряма та непряма офтальмоскопія, тонометрія), функціональні (візометрія, статична периметрія), морфометричні (оптична когерентна томографія сітківки), методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено наукову інформацію щодо порівняльної ефективності різних методів лікування центральної серозної хоріоретинопатії шляхом морфофункціонального моніторингу стану сітківки, аналізу частоти виникнення рецидивів та частоти переходу в хронічну форму на фоні та без застосування кортикостероїдної терапії, при застосуванні інстиляцій 0,1% розчину непафенаку, а також при комплексному лікуванні центральної серозної хоріоретинопатії ангіопротекторами, інгібіторами карбоангідази, антиоксидантами та протинабряковими засобами.

Лікування гострої форми ЦСХРП з застосуванням інстиляцій 0,1% розчину непафенаку є ефективним, про що свідчить частка пацієнтів із повною резорбцією субретинальної рідини, найкоротший період повного розсмоктування субретинальної рідини, відновлення гостроти зору та нормалізація товщини фовеоли в більшості пацієнтів.

Доповнено наукові дані щодо структурних змін нейросенсорної сітківки та пігментного епітелію сітківки в залежності від виду лікування ЦСХРП: наявність відшарування ПЕС можна вважати прогностично несприятливою ознакою для відновлення структурних змін у пацієнтів із ЦСХРП; структурні зміни ПЕС у хворих із ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами свідчать про розвиток його декомпенсації у більшості пацієнтів, що дозволяє проникати ексудату з хоріоїдеї до субретинального простору та підтримувати

існування відшарувань ПЕС та НЕС, таким чином сприяючи переходу процесу в хронічну форму.

Доповнено наукові дані про діагностичну та прогностичну значущість оцінки стану зовнішнього ядерного шару при центральній серозній хоріоретинопатії в динаміці лікування: дезорганізація зовнішнього ядерного шару є ймовірним біомаркером-предиктором гостроти зору та порогової ретинальної світлочутливості у хворих із ЦСХРП, який можна застосовувати для визначення функціонального прогнозу та оцінки відповіді на лікування, що застосовувалось.

Клінічними спостереженнями встановлено негативний вплив лікування гострої та хронічної форм центральної серозної хоріоретинопатії кортикостероїдами (найбільша частота розвитку рецидивів, розвиток структурних змін пігментного епітелію сітківки у хворих із рецидивом захворювання, дезорганізація та потоншення зовнішнього ядерного шару сітківки, а також найдовший період повного розсмоктування субретинальної рідини), що обґрунтовує доцільність вилучення даних препаратів із схем лікування гострої та хронічної форм ЦСХРП.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії, що полягав у застосування інстиляцій 0,1% розчину непафенаку двічі на день впродовж 45 днів (подано патент на корисну модель (довідка № u 2017 01715)). Розроблено метод визначення функціонального прогнозу та оцінки відповіді на лікування, що проводиться, який може бути використаним для вдосконалення моніторингу лікування гострої та хронічної форми ЦСХРП лікарями-офтальмологами.

Результати дослідження, форми впровадження. Розроблені пропозиції, спрямовані на підвищення ефективності лікування хворих на центральну серозну хоріоретинопатію, впроваджені в клінічну практику очного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», очного відділення Херсонської обласної клінічної лікарні, відділення лазерної та

вітреоретинальної хірургії Центру сучасної офтальмології «Ваш Зір» - ліцензія МОЗУ № 283471 від 24.04.2014 р.

Особистий внесок здобувача. Вибір теми, обсяг, мета, завдання дослідження, а також методологічна побудова роботи визначена науковим керівником, к.мед.н., доцентом Карлійчук М.А.

Автором самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою наукової роботи; зроблено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих; проведено формування груп пацієнтів, інтерпретацію та порівняння даних. Всі розділи науково-кваліфікаційної роботи написано здобувачем самостійно. Автор виконала статистичну обробку первинного матеріалу, написала та проілюстровала основний текст роботи.

Спільно з науковим керівником проведено узагальнення результатів дослідження, сформульовано основні теоретичні та практичні рекомендації.

Патент України на корисну модель «Спосіб лікування гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії» був розроблений магістрантом у співавторстві з к.мед.н., доцентом Карлійчук М.А.

У наукових працях, опублікованих із співавторами, магістрантом самостійно проведено аналіз літератури, зібрано клінічний матеріал та проведено його статичний аналіз; узагальнення результатів та формування висновків виконано науковим керівником.

Публікації. Опубліковано 1 стаття; 7 тез у матеріалах конгресів та конференцій, в тому числі 3 зарубіжних; 1 тез подані до друку; розроблений 1 патент на корисну модель (подано заявку (довідка № u 2017 01715)).

Апробація результатів дослідження. Основні положення науково-кваліфікаційної роботи доповідались та обговорювались на: - XIV Конгресі офтальмологів Причорномор'я (м. Одеса, 2016); - 3-му міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО (м.Чернівці, 2016); - 7-му Всесвітньому конгресі «Протиріччя в офтальмології» (м. Варшава, Польща, 2016); - 16-му Конгресі Європейського

товариства спеціалістів по сітківці EURETINA (м. Копенгаген, Данія, 2016); - 98-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, 2017); - XV Конгресі офтальмологів Причорномор'я (м. Одеса, 2017); - конгресі Європейського товариства офтальмологів (м. Барселона, Іспанія, 2017); - Буковинський медичний вісник (м. Чернівці, 2017).

Звіти про хід роботи були заслухані на засіданні кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського на етапі планування, проміжних атестацій та заключному етапі.

Обсяг і структура роботи. Науково-кваліфікаційну роботу викладено українською мовою. Складається зі вступу, огляду літератури, викладу матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, висновків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту науково-кваліфікаційної роботи викладено на 78 сторінках машинописного тексту. Матеріали науково-кваліфікаційної роботи ілюстровані 3 таблицями та 25 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 104 найменування, складає 10 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕРОЗНОЇ ХОРІОРЕТИНОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХРП) - це захворювання, що характеризується локальним серозним відшаруванням нейросенсорної сітківки та/або пігментного епітелію сітківки (ПЕС) в результаті розвитку ділянки локальної або мультифокальної фільтрації рідини на рівні пігментного епітелію з переважним ураженням макули [25,81]. У зв'язку з частою спонтанною резорбцією субретинальної рідини впродовж декількох місяців, прогноз щодо зорових функцій є в цілому сприятливим. Однак, рецидиви захворювання та його перехід в хронічну форму можуть призводити до необоротної та суттєвої втрати зору через тривалу присутність субретинальної рідини, розвиток атрофії ПЕС та фоторецепторів. ЦСХРП частіше зустрічається у соматично здорових молодих чоловіків, в анамнезі яких переважають часті емоційні стреси, не асоціюючись із системними проявами [16].

1.1. Поширеність центральної серозної хоріоретинопатії

Дана патологія є поширеною по всьому світу. Частіше ЦСХРП зустрічається у представників білої раси й азіатів [45]; значно рідше її можна спостерігати в афроамериканців, що пов'язано не стільки з расовою приналежністю, як з низьким рівнем діагностики в цих країнах [16,45]. Чоловіки, порівняно з жінками, страждають у співвідношенні 6:1 [15,16]. За останні роки відмічається збільшення хворих на ЦСХРП і серед жінок, а також розвиток захворювання у більш пізньому віці. Білатеральний характер ураження спостерігається в 40% випадків, особливо при хронічному перебігу, а частота рецидивів просочування сягає 30% [3].

1.2. Етіологічні фактори розвитку центральної серозної хоріоретинопатії

На теперішній час немає єдиної думки про причини виникнення ЦСХРП. Відомі чисельні фактори ризику розвитку даного захворювання, серед яких найбільш доведеним є використання кортикостероїдів екзогенного походження та підвищені рівні ендогенних кортикостероїдів [31,67]. Встановлено, що гостру форму ЦСХРП зумовлює чотирикратне збільшення в крові рівня катехоламінів (адреналіну, норадреналіну та серотоніну) та/або сорокакратне зростання рівня глюкокортикоїдів [31]. Ендогенний гіперкортицизм сприяє появі гострої ЦСХРП на одному оці, а пероральне приймання глюкокортикоїдів – білатеральній хронічній формі захворювання. Певний період часу глюкокортикоїди призначали для лікування ЦСХРП [77], однак через наявність чіткого взаємозв'язку між розвитком ЦСХРП та використанням кортикостероїдів, їх застосування слід уникати. Більш того, пацієнтів із ЦСХРП слід детально опитувати про будь-які форми застосування кортикостероїдів для виключення їх надходження з кремами для шкіри, назальними спреями, інгаляціями, внутрішньосуглобними ін'єкціями, тощо [52,87].

Вагітність є визнаним чинником ризику розвитку ЦСХРП. Рівні кортизолу в плазмі зростають під час вагітності, особливо в третьому триместрі [50]. Пов'язана з вагітністю ЦСХРП найбільш часто зустрічається у третьому триместрі, має тенденцію проявлятися наявністю чіткого білісуватого субретинального ексудату який, зазвичай, спонтанно розсмоктується через 1-2 місяця після пологів [54]. Причиною виникнення ЦСХРП у жінок також може стати замісна гормональна терапія після гістеректомії або в період менопаузи [41].

Етіологію ЦСХРП вже давно намагаються пояснити, опираючись на теорію Horniker, запропоновану ще в 1927 році, згідно якої пацієнти з ангіоневротичними реакціями є більш чутливими до ретинального

ангіоспазму з ексудацією в макулярну зону та розвитку «капілярспастичного центрального ретиніту» [25]. Історичну асоціацію між ЦСХРП та типом А особистості вважають спірною [87]. Дослідження L. Yannuzzi підтримують взаємозв'язок між розвитком ЦСХРП в емоційно лабільних людей з афективним типом особистості (тип А) [104]. Даний поведінковий тип характеризується агресивністю, нетерплячістю, схильністю до ризику та самовпевненістю, і більш за все це притаманно чоловікам. Основним механізмом розвитку даного захворювання у таких хворих вважається психологічний стрес і гіперактивація симпатичної нервової системи, що в свою чергу супроводжується підвищенням рівня катехоламінів в організмі: епінефрину - в 4 рази, кортизолу - в 40 раз [66,104]. Окрім цього, пацієнти з таким типом поведінки часто схильні до розвитку артеріальної гіпертонії, тривале існування якої в стадії декомпенсації веде до артеріосклеротичних змін, у тому числі в хоріоїдальній циркуляції [16]. Інші дослідники вважають, що застосування психотропних засобів є тим чинником ризику, який підтверджує зв'язок між психологічними стресами та ЦСХРП [98]. На теперішній час емоційна лабільність, нейротизм, істерія, тип А особистості та вагітність розглядаються як чинники, що сприяють розвитку ЦСХРП [48].

Додатковими чинниками ризику даного захворювання вважають системну гіпертензію, нічне апное, гастроезофагальну рефлексну хворобу [79], надмірне вживання алкоголю [60], симпатоміметиків [82], кави та нікотину [101], слабку гіперметропічну рефракцію [6]. Деякі автори схиляються до алергічної природи даної патології, враховуючи сезонність виникнення епізодів ЦСХРП, (переважно навесні), а також зв'язок з високим рівнем гістаміну крові та нападами бронхіальної астми [6,25,41]. В літературі зустрічаються чисельні повідомлення про випадки сімейної ЦСХРП [103], а також про зв'язок між грам-негативною бактерією *Helicobacter pylori* та розвитком ЦСХРП [29].

1.3. Сучасні погляди на патогенез центральної серозної хоріоретинопатії

Незважаючи на чітке визначення та розуміння клінічної картини ЦСХРП, патофізіологія цього процесу також залишається не до кінця зрозумілою. На сьогоднішній день найбільш поширеними є дві теорії, що пояснюють розвиток даної патології. Прихильники першої теорії вважають, що причиною ЦСХРП є порушення хоріоїдального кровотоку, а прихильники другої - пошкодження клітин ПЕС, а як наслідок і порушення його функцій [6,92].

J.D. Gass ще у 1977 році пов'язав патогенез ЦСХРП з порушенням гемоциркуляції: значне збільшення проникливості хоріоїдальних судин призводить до послаблення зв'язку між мембраною Бруха і шаром ПЕС, що в кінцевому результаті зумовлює відшарування пігментного епітелію. Якщо в пігментному епітелії утворюється один або кілька дефектів, то ексудат через них переходить в субретинальний простір, утворюючи відшарування нейроепітелію.

Пізніше, в 1994 році, D.R. Guyer з авторами, та C. Prunte и J. Flammer у 1996 році запропонували теорію про дисфункцію симпатичної та адренергічної систем, яка призводить до розвитку судинного спазму та появи локалізованих форм хоріоїдальної ішемії. Тривала ішемія в свою чергу призводить до зміни ПЕС у вигляді атрофії та гіперплазії [57].

В наш час теорія хоріоїдальної деструкції підтверджена даними ангиографії з індоціаніном зеленим, де було відмічена гіперфлюоресценція навкруги точки просочування в зонах хоріокапілярної ішемії, та була підтверженна дослідженням швидкості хоріоїдального кровотоку при проведенні доплерівської флуометрії [64]. Це можна пояснити наявністю зон неперфузуючих капілярів, що пояснює первинне порушення хоріоїдального кровотоку.

Т. Iida з авторами, а пізніше і Y. Imamura виявили наявність ділянок неперфузійних капілярів та потовщення хоріоїдеї не лише в очах пацієнтів, в яких була присутня ЦСХРП, но і в парних, здорових на той час обстежених очах. В контрольній групі пацієнтів товщина хоріоїдеї складала $266,80 \pm 55,45$ мм, у пацієнтів з ЦСХРП – $44,58 \pm 00,25$ мм, а в парних очах – $378,35 \pm 117,44$ мм, при тому, що найбільша товщина хоріоїдеї відмічалась в місцях найбільшого витoku флуоресцеїну [64,65,99].

Аналізуючи літературні дані стосовно патогенезу ЦСХРП, ми відмічаємо ще декілька протилежних теорій. От наприклад, В.В. Віт, опираючись на фундаментальні дослідження анатомії й фізіології зорової системи вказує на те, що хоріоїдальний кровотік контролюється переважно симпатичною системою і не має здатності до саморегуляції, а отже хоріоїдальні судини більш чутливі до системних судинних змін [10]. В той час М.К. Tittel зі співавторами в своїх дослідженнях відмітили послаблення процесів авторегуляції субфовеолярного хоріоїдального кровотоку у пацієнтів з хронічною формою ЦСХРП, яка спостерігалась більше шести місяців після останнього епізоду захворювання [99].

В 2010 році Т. Sekiryu з авторами запропонував альтернативну гіпотезу патогенезу, в якій ідеться про те, що ЦСХРП розвивається в результаті дисфункції ПЕС, тобто пошкоджені клітини ретинального пігментного епітелію втрачають бар'єрну і насосну функцію, що в свою чергу сприяє надходженню рідини з хоріокапілярів і накопичення її в субретинальному просторі, що призводить до відшарування пігментного та нейроепітелію [92]. Підтвердження цієї гіпотези також наведено в роботах М. Spitznas, а пізніше і в роботах Н. Kitaya, в основу в яких покладений іонний механізм направлення руху рідини з хоріоїдеї в сітківку через вогнищеві пошкодження пігментного епітелію [71,95].

В 2003 році Н. Kitaya разом зі співавторами провели дослідження з одночасним використанням флюорисцентної та індоціанін - зеленої ангіографії за допомогою конфокальної скануючої лазерної системи у 36-ти

пацієнтів з гострою формою ЦСХРП, і виявили в усіх пацієнтів локальні зони просочування через ретинальний пігментний епітелій, зони гіпофлуорисценсії та затримку артеріального наповнення в судинах хоріоїдеї в 27 очах (75%) [71]. Проте в тварин серозне відшарування нейроепітелію сітківки за допомогою клінічних та ангіографічних досліджень та ідентичну ЦСХРП отримали під час експериментальних досліджень з введенням епінефрину, або з його поєднанням із преднізолоном: була виявлена фокальна дегенерація клітин ретинального пігментного епітелію та деструкція ендотелію хоріокапілярів [16]. Посилуючи вплив епінефрину, він підвищує ламкість і проникність хоріоїдальних судин. Володіючи протизапальною дією, уповільнює відновлення дефектів ПЕС, гальмує активність фібробластів і синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, пошкоджуючи мембрану Бруха.

Окрім цього, ряд дослідників важливу роль у розвитку порушень хоріоретинального комплексу відводять дисфункції симпатичної й адренергічної систем під впливом стресових факторів. В результаті порушення регуляції відбувається спазм хоріоїдальних судин з розвитком зон локальної ішемії, що призводить до порушень гемо- та гідродинаміки, а при тривалому існуванні процесу - до розвитку атрофії і гіперплазії ПЕС [23].

Проводивши дослідження на молекулярному рівні у пацієнтів з ЦСХРП Nadcock і J.R. Regulation виявили зміни полярності клітин ПЕС, порушення транспорту іонів та виділення їх в субретинальний простір. На думку авторів саме це стало пусковим механізмом затримки рідини в субретинальному просторі та в подальшому відшарування нейроепітелію сітківки [21]. З літератури відомо, що ендотеліальна дисфункція являє собою системний процес пошкодження внутрішнього шару судин, який поступово прогресує, та є першопричиною в патогенезі більшості хронічних захворювань, таких як: цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарда, ниркова недостатність [16].

З урахуванням того, що багатьма авторами порушення властивостей ендотелію розглядалось як основний механізм становлення артеріальної гіпертензії, периферичних, коронарних і ниркових артерій, перспективним вважалось дослідження цього аспекту й у хворих з ЦСХРП, оскільки основну роль у розвитку цього патологічного стану відіграє зменшення вивільнення оксиду азоту судинною стінкою, активна локальна секреція ендотеліну-1 або порушення його утилізації. Вивчення саме цих факторів могло би безпосередньо вказувати на стан ендотелію у хворих з ЦСХРП. Але в клінічній практиці розвитку ЦСХРП більш перспективним стало дослідження інших, стабільних маркерів або застосування неінвазивних методів дослідження функції ендотелію [66].

Група дослідників проекту HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, 2000) доказала, що мікроальбумінурія строго асоційована з ризиком розвитку клінічних проявів ішемічної хвороби серця, смертю і розвитком серцевої недостатності. Це підтверджує гіпотезу про мікроальбумінурію, як про ранній маркер пошкодження артерій і факторів, що відбиває наявність спільного ураження судин. Сучасні дані переконливо демонструють, що мікроальбумінурія є не тільки маркером залучення в патологічний процес нирок, але й точно відображенням ступеня генералізованого ураження мікросудин та ступеня сумарного ризику розвитку ускладнень і несприятливих результатів.

У літературних даних також наведені результати дослідження залежності перебігу ЦСХРП від наявності у пацієнтів збудника *H. Pylori* [55]. Беручи до уваги різні статистичні дані частота інфікування серед хворих на ЦСХРП порівняно з загальною популяцією складає 39,7-86,2% [26,49]. Бездітко П.А. зі співавторами у своїх дослідженнях наводить дані про те, що ердикаційна терапія збудника *Helicobacter Pylori* призводить до покращення резорбції субретинальної рідини. Відмічається зменшення частоти скотом, метаморфопсій, підвищення гостроти зору та зниження частоти рецидиву до 75% [8,9].

Однак, Antonio Cassavele зі співавторами розглянули різні терапевтичні підходи, в тому числі антагоністи адренергічних рецепторів, інгібітори карбоангідрази, міфепристону, кетоконазолу, лазерної коагуляції, ін'єкцій в скловидне тіло бевацізумаба і фотодинамічної терапії з вертепорфіном, запропонували свою патогенетичну модель [37].

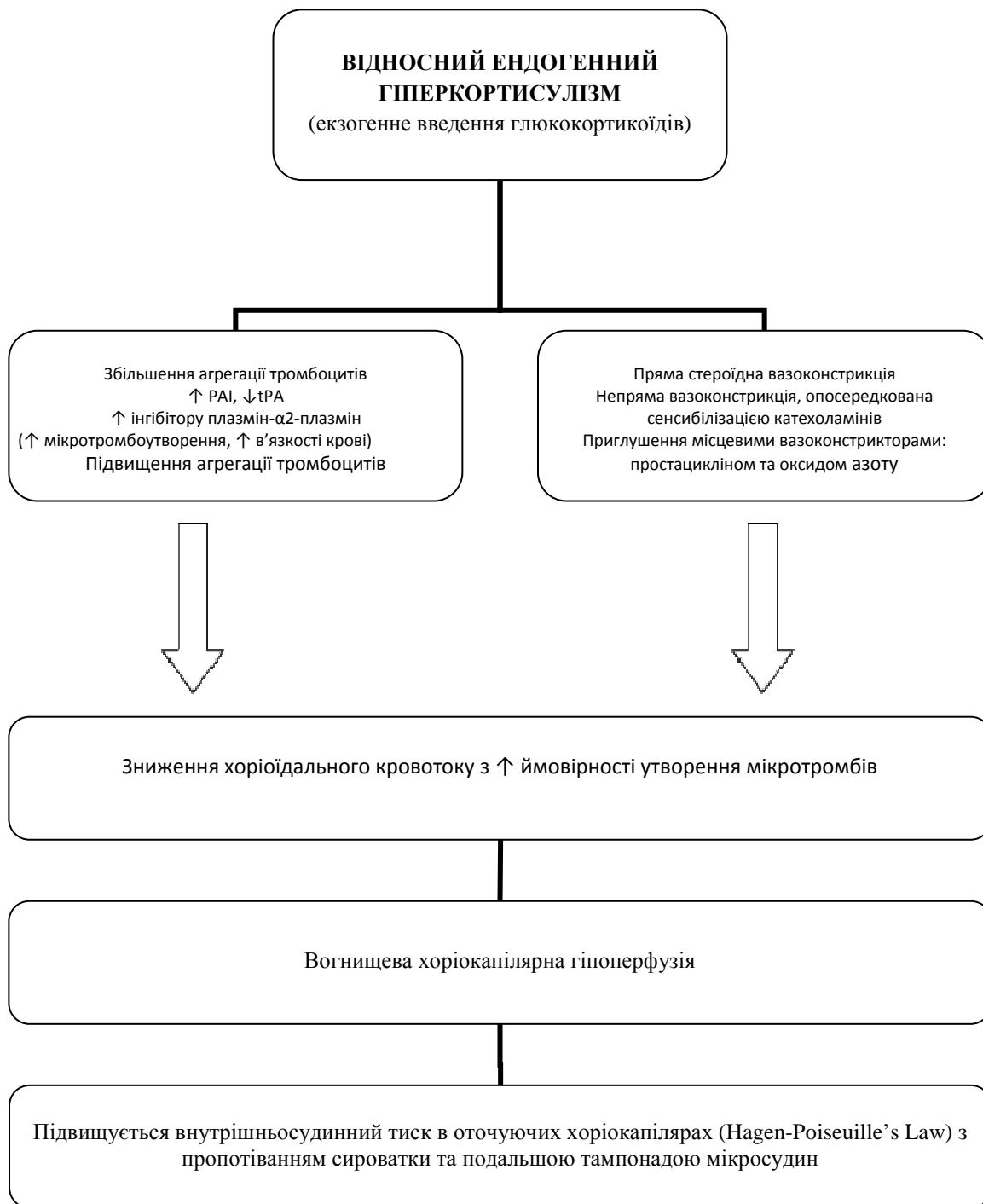


Рис. 1. Патогенетична модель розвитку центральної серозної хоріоретинопатії запропонована Antonio Cassavele зі співавторами

1.4. Особливості клінічних проявів центральної серозної хоріоретинопатії

З перших днів пацієнти з ЦСХРП відмічають появу плями в центральній частині поля зору, менш інтенсивне світлосприйняття, порівняно із парним оком, викривлення предметів (метаморфопсії) або зменшення їх розмірів (мікропсії). При дослідженні гостроти зору можна виявити його зниження до 0,1 (в залежності від ступеня і часу тривалості відшарування нейроепітелію), або ж гострота зору може не змінюватись [15]. Рефракція зсувається в сторону гіперметропії слабого ступеня, це пов'язано з підйомом сітківки у фовеа, знижується контрастна чутливість, що можлива навіть при інтактній гостроті зору.

Ще в 1967 році Д. Гасс описуючи офтальмоскопічну картину, відмітив, що в макулярній зоні помітні дефекти пігментного епітелію, відшарування пігментного та нейроепітелію сітківки у вигляді обмеженої округлої чи овальної форми промінці більш темного відтінку, ніж оточуюча сітківка, при тому що макулярний рефлекс був згладжений, або відсутній зовсім. Стосовно локалізації первинного вогнища погляди дослідників розійшлись: Д. Беннет назвав запалення макули «центральною серозною ретинопатією» так як вважав, що пігментний епітелій і фоторецептори уражаються в першу чергу, а Д. Гасс підтвердив своє твердження щодо знаходження вогнища запалення під сітківкою в хоріоїдеї виконавши флюорисцентну ангіографію у пацієнтів з ЦСХРП. Через кілька десятиліть, після появи спектральної оптичної когерентної томографії та індоціанін-зеленої ангіографії судин заднього відділу ока його припущення підтвердилось [21,61]. Субретинальна рідина на ранній стадії має прозорий колір; якщо процес триває кілька тижнів, – субретинальна рідина починає мутніти і на задній поверхні відшарування можна помітити преципітати. В таких потрібно провести диференційну діагностику між ЦСХРП та іншими захворюваннями центральних відділів сітківки: макулярний набряк запального генезу,

супутній периферійний увеїт, синдром Ірвіна-Гасса, набряк ішемічного генезу. При хронічні ЦСХРП, окрім вище описаних ознак, можуть бути присутні ділянки атрофії нейроепітелію або пігментного епітелію сітківки. Навіть незначний набряк може ускладнювати діагностику і сприйматись за прояв вікової макулярної дистрофії. Враховуючи ці моменти, для діагностики ЦСХРП методом вибору є флюорисцентна ангиографія [15,25], яка була пустулована ще П.І. Саприкіним та Л.А. Канцельсоном з авторами.

Для гострої ЦСХРП найбільш точним флюорисциїн - ангиографічним симптомом є гіперфлюорисценсія в місцях відшарування пігментного епітелію, яку найкраще видно в венозній фазі ангиограми. Через 45 хвилин яскравий спочатку контраст починає темніти, так як він потрапляє до субретинальної рідини [3]. Головною ангиографічною ознакою цієї форми захворювання є точка фільтрації в зоні дефекту пігментного епітелію, що виявляється в ранній фазі ангиограми. Цю картину дослідники описують по різному. Одні описують її як «фару», інші проводять аналогію з «димком» або «парасолькою». По даних літератури, в 60% випадків виділяють одну точку фільтрації, в 30% - дві та в 10% - три і більше [3,25].

Для хронічного перебігу ЦСХРП є характерним почергове розташування дефектів пігментного епітелію та незмінних ділянок сітківки, що в свою чергу створює картину «плямистої» дегенерації, яка описана в більшості літератури по флюорисцентній ангиографії. Окрім цього виявляють дефекти пігментного епітелію без ознак просочування [3]. В літературі зустрічаються описані випадки, коли єдина точка просочування може самостійно закритись протягом одного-трьох місяців від початку захворювання. В інших випадках при гострій формі ЦСХРП зустрічається до семи точок фільтрації, лазерна коагуляція яких призводить лиш до тимчасового покращення [61].

Аналізуючи літературні дані можемо зробити такі висновки: що більшість випадків даного захворювання закінчується хронізацією процесу, а інші призводять до рецидивів, що в кінцевому випадку закінчується

необоротними дегенеративними змінами в сітківці та подальшим зниженням зорових функцій.

1.5. Діагностика центральної серозної хоріоретинопатії

Один з найпростіших методів дослідження –це звичайно, офтальмоскопія. Нажаль з її допомогою ми не можемо виявити це захворювання на ранніх стадіях. В наш час обов'язковими інструментальними методами для дослідження ЦСХРП є біомікроскопія сітківки з фундус - лінзою, комп'ютерна периметрія, флюоресцентна ангиографія судин очного дна та оптична когерентна томографія. Додатковими методами являються електроретинографія і аутокампіметрія [22].

Комп'ютерна периметрія центрального поля зору (30^0) найбільш інформативна з використанням блакитного теста на жовтому фоні, або зеленого тесту на білому фоні. Це більш точно дозволяє виявити незначні негативні центральні чи парацентральні скотоми. При гострій формі такі скотоми одиничні, а при хронічній їх багато, тому інколи вони зливаються в одну велику центральну скотому.

Флюоресцентна ангиографія являється основним, на думку більшості дослідників, методом діагностики ЦСХРП. Вона складається з чотирьох фаз: наповнення, артеріальної, венозної та фази рециркуляції. В артеріальній фазі ми бачимо на знімках яскраву пляму флюорисциїна: гіперфлюорисценція збільшується по площі і яскравості протягом 5-8 хвилин. При гострій формі ЦСХРП це нагадує запалену свічку чи грибочок, а при незначних пошкодженнях ПЕС зона трансудації залишається у вигляді яскравої точки, яка поступово збільшується за цей час. При хронічній формі ЦСХРП незначні дефекти епітелію пропускають флюоресцеїн, і ми відмічаємо картину гіперфлюоресценсії на всій зоні відшарування нейроепітелію. При тривалій хронічній формі ЦСХРП накопичення серозного трансудату між

нейроепітелієм та ПЕС в літературі описують як «хвіст комети», так як трансудат під дією гравітаційних сил опускається донизу [61].

Оптична когерентна томографія є найсучаснішим, неінвазивним, безконтактним методом дослідження. Вона дозволяє побачити шари сітківки в зрізах, визначити висоту відшарування нейроепітелію та пігментного епітелію, виявити дефекти в пігментному епітелії при гострій формі, та множинні - при хронічній. В основі дії томографа лежить метод оптичних вимірювань - інтерферометрія з низькою когерентністю. Принцип оптичної інтерферометрії подібний по принципу УЗ дослідження, окрім того, що тут використовується світло, а не звук (інфрачервоні промені довжиною до 1 мікрметра). Ця відмінність дозволяє виміряти структури ока з роздільною здатністю менше 10 мкм. Спектральні томографи дозволяють отримати більше 25 тисяч лінійних сканів за секунду. Проведення ОКТ в динаміці до початку захворювання, а потім через 1, 3 та 6 місяців дозволяє виявити ретино-топографічну динаміку і коригувати тактику лікування [21]. З літературних даних нам відомо, що при ЦСХРП на ОКТ форма відшарування пігментного епітелію сітківки була переважно абсолютно круглою (45%) або округлою (45%), і в деяких випадках була неправильної овальної форми (10%). Стінки відшарованого пігментного епітелію були тонкими, гладенькими і прямими [2,23,24].

1.6. Методи лікування центральної серозної хоріоретинопатії

Питання лікування ЦСХРП на сьогоднішній день залишається дискусійним, оскільки немає єдиної думки про етіологію та патогенез захворювання. Метою лікувальних заходів є активація процесів резорбції серозної рідини з субретинального або субпігментного простору [57,85]. У більшості випадків при первинному зверненні та підтвердженні діагнозу, рекомендується вичікувальна тактика до трьох місяців, так як саме за цей період може відбутись самостійне закриття точок фільтрації. Пацієнтам

рекомендується уникати стресових ситуацій [73,84], однак рецидиви захворювання зустрічаються у 50% пацієнтів. Якщо з анамнезу відомо, що у пацієнта є ендокринна патологія, слід виключити гіперкортицизм. Відомі дослідження, які припускають, що ЦСХРП може бути ускладненням синдрому Кушинга [51]. Однак, якщо через 3 місяці не відмічається позитивної динаміки, тоді загальноприйнятим і вискоєфективним методом лікування є лазерна коагуляція точки просочування. Рецидивуючий перебіг захворювання є показом до негайного проведення фокальної лазеркоагуляції.

Лазерна коагуляція

В літературі зустрічається описи використання ксенонового, криптон червоного та більш сучасного аргонного лазера для блокування точок фільтрації [83,88,94]. Більшість з них мали позитивний ефект в лікуванні ЦСХРП, однак ЛК не впливає на кінцевий візуальний результат та частоту рецидивів [53]. Neimann провівши порівняльний аналіз змін зорових функцій у пацієнтів з поступовим лікуванням та станом сітківки після лазеркоагуляції дійшов висновків, що немає великої різниці в результатах у пацієнтів досліджуваних груп [3]. Практично такі ж висновки були отримані R. Brancato зі співавторами, які представили результати восьмирічних спостережень за пацієнтами з гострою формою ЦСХРП. У цій роботі перша група пацієнтів не отримувала ніякого лікування аж до самовільного закриття точки фільтрації та резорбції субретинальної рідини. Пацієнтам другої групи була проведена фокальна аргон-лазерна коагуляція точки фільтрації. В результаті гострота зору у пацієнтів першої групи з 0,86 підвищилася до 0,89, у другій групі - з 0,68 до 0,84. Тобто з невеликою перевагою гострота зору була вище у пацієнтів, що не отримували терапії. Число рецидивів як у першій групі, так і в другій було приблизно однакове [33]. Незважаючи на те, що коагуляція точки фільтрації виконується вже більше 50 років сама техніка виконання операції практично не змінилася.

Мікроімпульсна діодна лазер коагуляція

Цей метод є більш щадним і має менший відсоток ускладнень, ніж традиційна коагуляція, тому що коагулюючий ефект від мікроімпульсної коагуляції викликає підвищення температури лише в пігментному епітелії, а в суміжних структурах не досягається поріг коагуляції, що зводить до мінімуму шкідливу дію лазерного випромінювання [5,11]. Лікування ж хронічної форми ЦСХР методом мікроімпульсної терапії за даними літератури є менш ефективним.

Основною умовою коагуляції точки фільтрації є попереднє проведення ФАГ з метою чіткої локалізації дефекту пігментного епітелію. У зв'язку з високим ризиком післяопераційних ускладнень лазерна коагуляція при наявності точок просочування в межах аваскулярної зони проводиться з великою обережністю, як правило, в мікроімпульсному режимі [5]. Хоч і серйозних ускладнень при проведенні лазерної коагуляції не описано, проте Р. Leaver і С. Williams в 1979 р констатували в 1-5% випадків після лазеркоагуляції ЦСХРП формування субретинальної неоваскулярної мембрани в результаті розриву мембрани Бруха при агресивній техніці операції.

Транспупілярна термотерапія

Транспупілярна термотерапія (ТТТ) вперше описана Wei в 2005 році. Проводиться за рахунок лазерного діоду з низьким рівнем енергоспоживання та довжиною хвилі 810 нм. Він працює за рахунок підвищення температури хоріоїдеї лише в зовнішніх шарах, тим самим оберігаючи внутрішні шари та фоторецептори, але точний механізм на сьогоднішній день ще не вивчений. У літературі зустрічаються випадки короткотривалих позитивних візуальних та анатомічних результатів лікування ЦСХРП з субфовеоллярними, множинними та/або дифузними точками фільтрації, а також рецидивуючої атипової ЦСХРП з відшаруванням РПЕ [56,63,69,93,103].

G.L. Giudice з співавторами в 2011 р запропонували впливати ТТТ безпосередньо на зону відшарування ретинального пігментного епітелію. Лазерне лікування проводиться під контролем ангиографії із індоціанін

зеленим. Однак сьогодні дану методику не використовують, тому що відсутні дані про ранні та віддалені наслідки даного виду лазерного впливу [56].

Незважаючи на активне впровадження в клінічну практику лазерної хірургії, інтравітреальне введення інгібіторів ангиогенезу при макулярних набряках різного генезу, досі в лікуванні ЦСХРП одним з основних методів терапії є системне призначення судинорозширювальних засобів, препаратів, що нормалізують проникність капілярів, транквілізаторів, нестероїдних протизапальних засобів, діуретичних, антигістамінних препаратів, інгібіторів карбоангідрази, антибіотиків, антиагрегантів, антиоксидантів, полівітамінів [4]. У літературі описаний метод застосування діуретиків для прискорення резорбції субретинальної рідини, але реальних доказів ефекту такого виду терапії не існує.

Системні інгібітори Карбоангідрази

Розробка і впровадження в клінічну практику офтальмологів інстиляційних форм інгібіторів карбоангідрази сприяло включенню цих препаратів в алгоритм терапії хворих з ЦСХРП. Вони блокують мембранозв'язуючу карбоангідразу пігментного епітелію, тим самим підсилюють абсорбцію субретинальної рідини, що призводить до зменшення відшарування пігментного епітелію при ЦСХРП, хоча дані про проникнення препарату через гематофтальмічний бар'єр немає. У той же час в літературі зустрічаються дані про позитивний ефект системного застосування ацетазоламідру при даному захворюванні для прискорення резорбції субретинальної рідини і поліпшення зорових функцій [11,89], проте ці результати свідчать лише про її низьку ефективність.

Донедавна гормональна терапія з призначенням кортикостероїдів, в більшості випадків у вигляді перабульбарних ін'єкцій була найбільш поширеним методом лікування ЦСХРП. Проте дослідження М.В. Гацу зі співавторами показали, що застосування стероїдів, як мінімум, у два рази збільшує число рецидивів даного захворювання, що часто призводить до формування хоріоїдальної неоваскуляризації [74].

Фотодинамічна терапія

Для лікування хронічної форми ЦСХРП, окрім консервативного лікування, в літературі описано застосування фотодинамічної терапії з препаратом Visudyne [13]. ФДТ як метод лікування відома давно. З літературних даних відомо, що за останній час методика зазнала значних змін у зв'язку з відкриттям нових фотосенсибілізуючих барвників і більш точнішим вивченням способів їх застосування. Для проведення фотодинамічної терапії потрібне введення фотосенсибілізуючого барвника, зазвичай внутрішньовенно, який накопичується в тканинах-мішеней. Світлове опромінення цієї тканини в області абсорбційного максимуму барвника переводить фотосенсибілізатор з основного електронного стану на більш високий енергетичний рівень (збудження), тим самим викликаючи пошкодження клітин, в результаті чого розвивається апоптоз і (або) некроз тканин. Експериментальні дослідження показали, що після проведення ФДТ відбувається викид ейкозаноїдів, включаючи тромбоксан і гістамін, а також фактора некрозу пухлин, який вносить свій внесок у розвиток оклюзії судин [13,42,43,44]. У своїх дослідженнях Casalino довів що фотодинамічна терапія за короткий час сприяє зменшенню макулярного набряку, незначному підвищенню гостроти зору, хоч метаморфопсії зберігаються [40].

Вважається, що при хронічній формі ЦСХРП після ФДТ настає реконструювання хоріоїдальних судин і зниження їх проникності [44].

Анти-кортикостероїдна терапія

За останні роки в літературі доволі часто зустрічаються результати клінічних випробувань антикортикостероїдної терапії в лікуванні ЦСХРП так як використання КС супроводжується багатьма побічними ефектами [66]. Спіронолактон – окрім того, що він являється антагоністом альдостерону він володіє анти - адрогенними властивостями. В літературі зустрічаються серії статей у яких описані випадки зменшення або повне розрішення субретинального набряку зі значним зменшенням товщини макулярної зони. [30,34,58,78]. Також за останній рік в зарубіжних журналах опубліковані

статті в яких наведені позитивні результати лікування хронічної форми ЦСХРП Еплереноном (антагоністом альдостерону) [38,47]. Рифампіцин – препарат анти-туберкульозної терапії, який вживають для полегшення катаболізму ендогенних стероїдів, що призводить до проліферації гладкої ендоплазматичної сітки і збільшення вмісту цитохрому Р-450 в печінці. Таким чином рифампіцин впливає на біо-доступність ендогенних КС, а отже сприяє покращенню перебігу ЦСХРП, проте являється гепатотоксичним [86,90,96].

Адреноблокатори

Як було сказано вище ЦСХРП тісно пов'язано з типом особистості, що характеризується підвищеною адренергічною активністю. На основі цього дійшли висновків що блокування адренорецепторів може мати позитивний вплив на ЦСХРП. З літературних даних відомо, що на фоні прийому метапрололу – відмічалась позитивна симптоматика ЦСХРП, а на фоні метипранолону – не відмічалось ніяких змін [46,97]. Суперечливі результати вимагають подальшого дослідження.

Аспірин

Сассавале А. з авторами порівнюючи 2 групи пацієнтів одна з яких окрім базисної терапії при ЦСХРП отримувала аспірин в дозі 100 мг/добу 1 місяць, та по 100 мг/добу через день протягом 5-ти місяців відмітили, що у цій групі в порівнянні з контрольною відмічалось швидше відновлення гостроти зору, та зменшення рецидивів. Вони припустили, що порушення фібринолізу та підвищення агрегації тромбоцитів в хоріокапілярах призводить до розвитку ЦСХРП. Враховуючи те, що аспірин має фібринолітичну та антитромбоцитарну дію [35,36].

Інтравітреальне введення антиваскулярного ендотеліального фактору росту (анти-VEGF)

У літературі є дані про застосування інгібіторів ангиогенезу (Луцентіс, Авастин) в лікуванні ЦСХР як при гострій, так і хронічної її формах

[27,62,70]. Спочатку ці препарати використовувалися в лікуванні хоріоїдальної неоваскуляризації.

Останнім часом інгібітори VEGF застосовуються не тільки як засоби, що пригнічують ріст новоутворених судин, а й як засоби що зменшують набряк. Є відомості про успішне застосування авастину при гострій формі ЦСХРП [4]. Крім цього, у вітчизняній і зарубіжній літературі описані позитивні відгуки введення інгібіторів VEGF при хронічній формі ЦСХРП. Дані дослідження показали, що використання цих препаратів викликає зменшення відшарування нейроепітелію в найближчі терміни після їх введення, але не забезпечує стійкого ефекту у віддаленому періоді [28,74,75,76,100]. Крім того, ризик післяопераційних ускладнень і низька ефективність роблять цей метод не цілком доцільним при хронічній формі ЦСХРП.

Незважаючи на різноманітність існуючих на теперішній час методів лікування ЦСХРП, у нашій країні ще користуються протоколами за 2007 рік, у яких першим пунктом в лікуванні стоять кортикостероїди (субкон'юнктивально). Окрім них до схеми лікування входять: ангіопротектори, антиоксиданти, нестероїдні протизапальні засоби, діуретики, осмотерапія, антигістамінні препарати.

Таким чином, центральна серозна хоріоретинопатія – захворювання людей працездатного віку, яке призводить до зниження центрального зору, тому своєчасне й ефективне його лікування є важливим завданням офтальмологів. На теперішній час немає єдиної точки зору щодо тактики лікування даного захворювання; не розроблено алгоритму лікування гострих та хронічних форм лікування центральної серозної хоріоретинопатії; не вивчено особливості змін нейроепітелію та пігментного епітелію сітківки в залежності від методу лікування ЦСХРП в динаміці розсмоктування субретинальної рідини; не вивчено причин розвитку таких атипичних форм захворювання як бульозне відшарування нейроепітелію та дифузна пігментна епітеліопатія. Існує думка, що застосування кортикостероїдної терапії може бути пусковим механізмом розвитку центральної серозної хоріоретинопатії,

проте препарати даної групи продовжують застосовувати в нашій країні для лікування даної патології [31]. Суперечливість існуючих підходів до лікування, недостатньо вивчена етіологія та складний патогенез захворювання визначають необхідність вироблення алгоритму диференційованого підходу до лікування гострої та хронічних форм центральної серозної хоріоретинопатії, що дозволить максимально ефективно визначити лікувальну тактику для даних пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При виконанні роботи ми дотримувались основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000).

2.1 Матеріали досліджень

Для проведення порівняльної оцінки ефективності лікування хворих з ЦСХРП та з метою розробки диференційованого підходу до лікування гострих та хронічних форм даного захворювання був проведений ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих очного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та очного відділення Херсонської обласної клінічної лікарні.

Проаналізовано 74 медичних карти стаціонарних хворих, які лікувалися в очному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (46 пацієнтів) та очному відділенні Херсонської обласної клінічної лікарні (28 пацієнтів) з приводу центральної серозної хоріоретинопатії (гострої та хронічної форм) з 2012 по 2016 роки. Вік пацієнтів складав від 35 до 60 років. Серед пацієнтів - 28 чоловічої статі (з них віком до 40 років – 10, більше 40 років – 18), 17 - жіночої статі (віком до 40 років - 7, більше 40 років - 10). Детальний розподіл хворих наведений в таблиці 1 та на рисунках 2, 3.

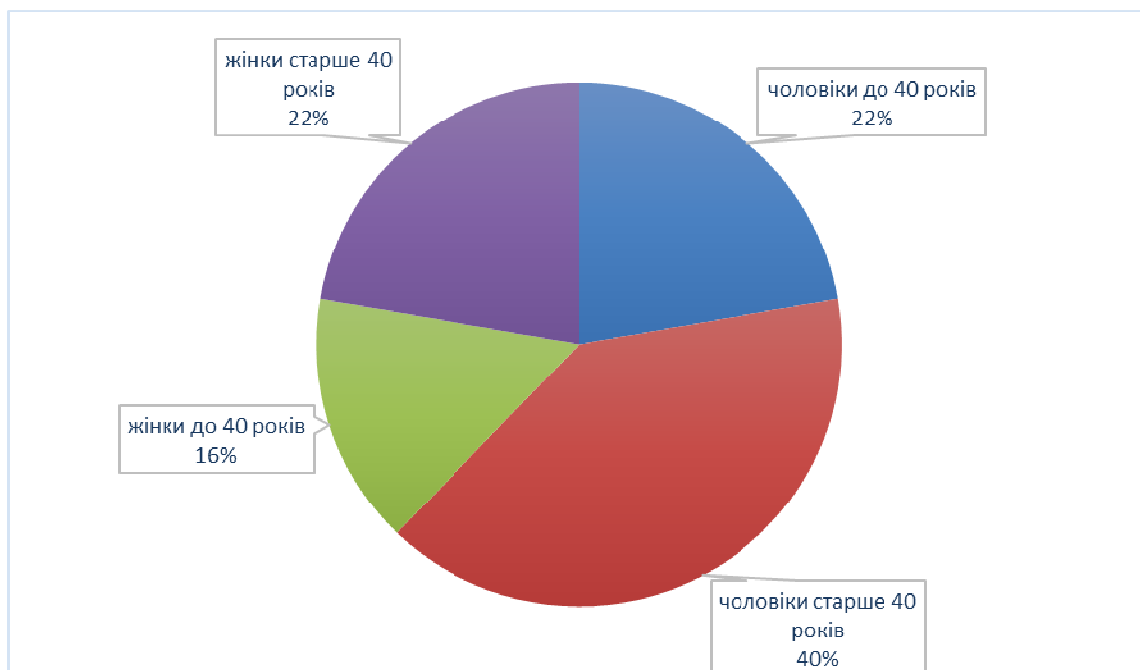


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з ЦСХРП за віком та статтю

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ЦСХРП відповідно до віку, статті та звернення

| Загальна кількість | Чоловіки | | Жінки | |
|--------------------|----------|-------------|----------|-------------|
| | 47 | | 26 | |
| Вік | До 40 р. | Після 40 р. | До 40 р. | Після 40 р. |
| | 25 | 22 | 12 | 14 |
| Вперше виявлено | 22 | 19 | 12 | 13 |
| Повторне звернення | 3 | 3 | - | 1 |

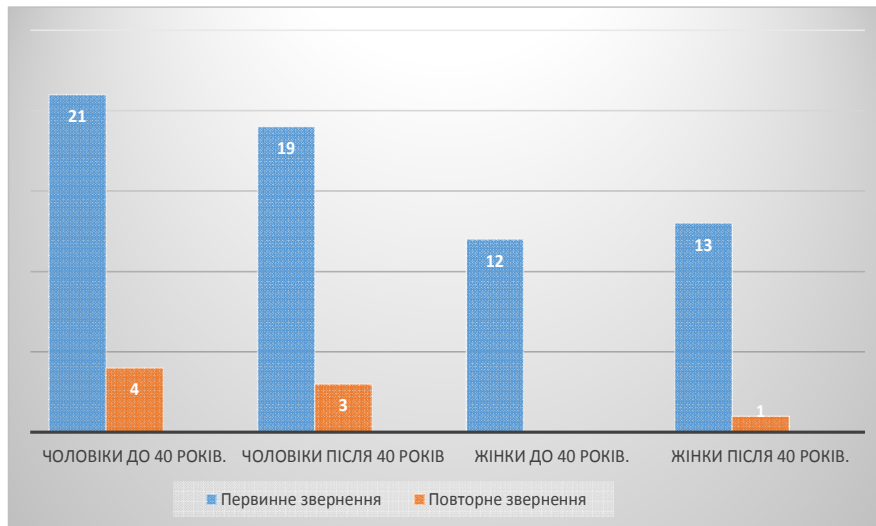


Рис. 3. Розподіл пацієнтів з ЦСХРП відповідно віку та звернення.

Діагноз гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії встановлювали при наявності серозного відшарування нейросенсорної сітківки та/або пігментного епітелію сітківки та тривалістю суб'єктивних симптомів до трьох місяців. До аналізу не залучали медичні карти пацієнтів із ЦСХРП та з наявністю: міопії високого ступеня (сферичний еквівалент > 6 діоптрій або аксіальна довжина $> 26,5$ мм); інтраокулярної хірургії в анамнезі (до діагностування ЦСХРП); лазерної коагуляції сітківки в анамнезі (до діагностування ЦСХРП); фотодинамічної терапії в анамнезі (до діагностування ЦСХРП); пацієнтів із іншими захворюваннями, які можуть впливати на гостроту зору (вікова макулярна дегенерація, епіретинальний фіброз, макулярний набряк внаслідок цукрового діабету або оклюзії вени сітківки).

2.2 Методи дослідження

Впродовж останніх років функціональні методи дослідження в офтальмології піднялись на новий рівень. За допомогою сучасних засобів автоматичної реєстрації і обробки інформації, комп'ютерної техніки

покращилась ефективність діагностичних методів обстеження. Крім стандартних (візометрії, біомікроскопії, периметрії, рефрактометрії, тонометрії, офтальмоскопії), методи офтальмологічного дослідження включали оптичну когерентну томографію сітківки та зорового нерва (табл.2).

Таблиця 2

Методи офтальмологічних дослідження та їх частота виконання у пацієнтів з ЦСХРП впродовж та після лікування, яке застосовувалось.

| Методи | Кількість | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|--------|
| | Первинних | Повторних | Всього |
| 1. Візометрія | 74 | 85 | 159 |
| 2. ТонOMETрія | 12 | - | 12 |
| 3. Біомікроскопія | 74 | 85 | 159 |
| 4. Рефрактометрія | 74 | 5 | 79 |
| 5. Непряма офтальмоскопія | 35 | 25 | 60 |
| 6. Статична периметрія | 74 | - | 74 |
| 7. Оптична когерентна томографія | 70 | 38 | 108 |

Візометрію проводили за допомогою таблиць Головіна – Сивцева за загальноприйнятою методикою. Внутрішньоочний тиск визначали тонометром Маклакова масою 10,0 г за стандартною, загальноприйнятою методикою. Дослідження переднього відрізка ока проводили шляхом біомікроскопії за допомогою щілинної лампи фірми Nidek (Японія). Зміни на очному дні оцінювали методом біомікроскопії за допомогою щілинної лампи Nidek (Японія) та універсальної 3-дзеркальної лінзи Гольдмана OG3MF (Ocular Instruments, США) та безконтактної панфундус-лінзи High Mag 78 D

(Ocular Instruments, США). Для визначення кривизни рогівки та рефракції виконували кераторефрактометрію (KR-3500, Topcon, Японія).

Для виявлення метаморфозів та центральних скотом використовували тест Амслера, який дозволяє оцінити зону до 10° від точки фіксації. Він являє собою решітку з вертикальних і горизонтальних ліній, в центрі якої є точка. Пацієнт фіксує погляд на неї з відстані близько 40 см.

Статичну комп'ютерну периметрію виконували на аналізаторі поля зору Twinfield 2 (Octopus, Німечина) за програмою центрального порогового 30-2 тесту. Вибір саме такої фонові яскравості обумовлений тим, що:

- за такої освітленості вирівнюється вклад паличок та колбочок;
- не потрібна попередня світлова чи темнова адаптація пацієнта;
- помірна освітленість не потребує повної темноти у приміщенні, де проводиться обстеження.

Порогову світлочутливість сітківки визначали в 76 ділянках центрального поля зору до 30° . Всі тестові ділянки були розділені на три морфо-функціональні зони: макулярна - до 5° , парамакулярна - $5-20^\circ$ та парацентральна - $20-30^\circ$. Для реєстрації результатів використовували цифрове маркування. Обробка результатів дослідження проведена за допомогою статистичної системи аналізатора поля зору Twinfield.

Оптичну когерентну томографію проводили на томографі «RT-Vue-100» (Optovue, США), що є першим спектральним оптичним когерентним томографом («SD-OCT» – spectral-domain; «FD-OCT» – fourierdomain; «3D-OCT») з роздільною здатністю 5 мікрон та здійснює 26 тисяч осьових сканів за 1 секунду. RTVue-100 дає можливість вимірювати загальну товщину сітківки та товщину комплексу гангліонарних клітин макулярної області, а також товщину шару перипапільярних нервових волокон сітківки та морфометрично оцінювати зміни диску зорового нерва.

Зверху на бланку результатів дослідження вказано дату дослідження, прізвище пацієнта, його вік, стать, расу та програмне забезпечення (software

version). Показник SSI відображає якість скану: при більшому значенні показника якість скану є вищою. Причому, якщо значення SSI менше 50, потрібно переробити скан. Ми досліджували скановані ділянки центральних відділів сітківки в межах 30 градусів від точки фіксації. Використовувались протоколи сканування 3D-макула (програма Macula Thickness Map), протокол MM5 та сканування «en face» [2,23,24]. Аналіз ОКТ виконувався шляхом крос-сканів у 8-мм діапазоні та 3-мірних растрових сканів за допомогою системи RTVue. Джерелом світла в RTVue є 840-нм суперлюмінісцентний діод з шириною спектру сигналу 50 нм. В системі використовується метод FD (fourierdomain), який дозволяє досягти ультрависокої швидкості сканування - 26 000 А-сканів в секунду. Глибина А-скану відповідає 2 мм скану сітківки. Час сканування для 3-мірного растрового скану складає 2 секунди. Завдяки скануванню «en face» ми змогли визначити розміри відшарування пігментного епітелію і оцінити стан фоторецепторів. Оцінка товщини сітківки в фовеолярній зоні в різних сегментах проводилась за допомогою кодованої карти (рис. 4). В автоматичному режимі відповідно до сегментів кодованої карти ми оцінювали товщину сітківки в усіх пацієнтів з ЦСХРП. Товщина нейросенсорної сітківки була визначена як відстань між вітреоретинальним інтерфейсом та зовнішньою межею відшарованої нейросенсорної сітківки. Товщина сітківки в центрі макулярної зони відповідає на кодованій карті значенню в секторі С. Проте, ми надавали перевагу показникам відшарування пігментного та/або нейроепітелію сітківки, що вимірялись вручну. Висоту відшарування ретинального пігментного епітелію вимірювали в зоні його найбільшої відстані від хоріоїдеї (рис. 5). Висота відшарування нейроепітелію вимірялась в зоні його найбільшої відстані від пігментного епітелію (рис. 6) та визначалась як відстань між зовнішньою межею відшарованої нейросенсорної сітківки та внутрішньою поверхнею пігментного епітелію сітківки.

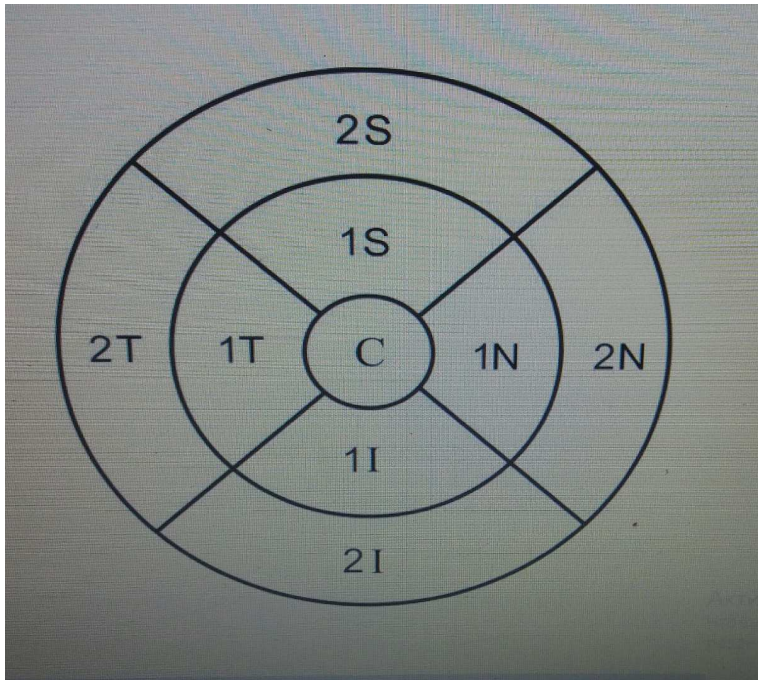


Рис. 4. Кодована числова карта, на якій зображено сумарну товщину сітківки макулярної області по секторах: С – в центрі макули (фовеа); 1Т – в темпоральному секторі, зона 1; 2Т – в темпоральному секторі, зона 2; 1N – в назальному секторі, зона 1; 2N – в назальному секторі, зона 2; 1I – в нижньому секторі, зона 1; 2I – в нижньому секторі, зона 2; 1S – в верхньому секторі, зона 1; 2S – в верхньому секторі, зона 2.

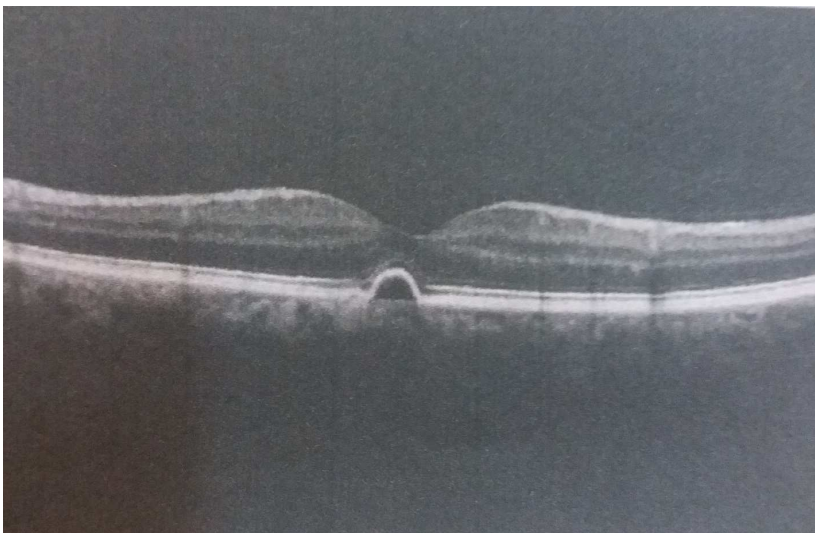


Рис. 5. ОКТ-зображення сітківки макулярної зони пацієнта з ЦСХРП з відшаруванням ретинального пігментного епітелію сітківки.

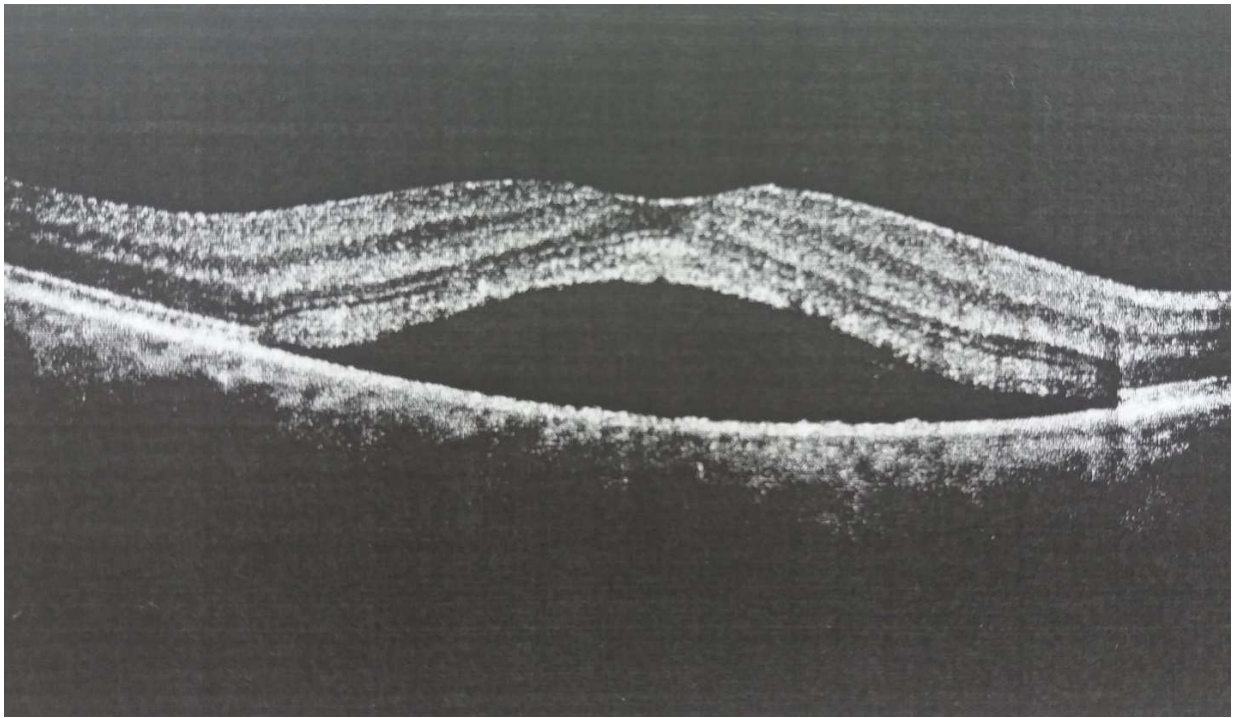


Рис. 6. ОКТ-картина сітківки макулярної зони пацієнта з ЦСХРП із відшаруванням нейроепітелію сітківки.

Аналіз загальної товщини сітківки проводили в макулярній області на квадратній площі 5×5 мм. Вимірювали товщину сітківки в фовеолі, пара- й перимакулярно, з діаметром дослідження 1 мм, 3 мм та 5 мм відповідно. Визначали товщину у верхній і нижній половині сітківки, а також у темпоральному, верхньому, назальному і нижньому квадранті пара- й перимакулярної ділянки. Відхилення у товщині були позначені за допомогою кольорів: $p > 99\%$ - червоним, $p > 95\%$ - жовтим, $p > 5\%$ - зеленим, $p < 5\%$ - синім, $p < 1\%$ - темно-синім кольором (рис. 7).

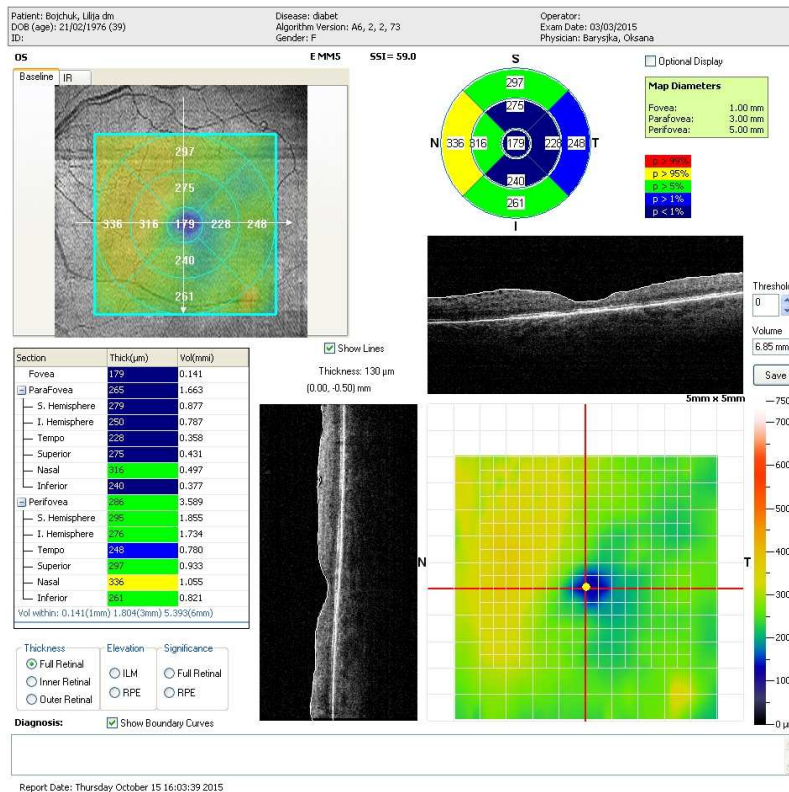


Рис. 7. Приклад аналізу загальної товщини сітківки макулярної області

При первинному зверненні пацієнта увага акцентувалась на:

1. Скарги пацієнта на туман, викривлення предметів, спалахи світла інколи різке зниження гостроти зору.
2. Анамнез (обставини, терміни виникнення скарг, первинне звернення чи повторне).
3. Вік пацієнтів старше 40 років.
4. Стать пацієнтів (частіше чоловіки).
5. Виявлення скотом.
6. Фактори ризику:
 - підвищений рівень кортизолу крові;
 - емоційний стрес;
 - тип А особистості;
 - паління;
 - гіпертензія;

- пептична виразка;
- автоімунні захворювання;
- використання стероїдів (до початку їх застосування в якості лікування ЦСХРП).

2.3. Методи статистичної обробки матеріалів

Статистична обробка матеріалу здійснювалась використанням методів варіаційної статистики за допомогою програмного комп'ютерного забезпечення Microsoft Excel 2000 з використанням статистичного пакету програм [171, 172, 173, 174]. Для обробки отриманих даних використовували методи варіаційної статистики з оцінкою достовірності різниці результатів за допомогою критерію Ст'юдента. Розраховували середню арифметичну величину (M), стандартне відхилення (σ), стандартну похибку середнього (mM), коефіцієнт варіації (Cv), дисперсію критерія значущої різниці середніх (t), показник достовірності відмінності (p). При порівнянні показників більше 2-х груп спостереження враховували поправку Бонфероні. При порівнянні повторних вимірювань використовували парний критерій Ст'юдента. Для проведення кореляційного аналізу розраховувався коефіцієнт кореляції Спірмена (r). В роботі прийнятий критерій значимої відмінності – $p < 0,05$.

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Усі наші дослідження проводились з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено ретроспективний аналіз стаціонарних карт пацієнтів із ЦСХРП, які отримували курс лікування терапії в умовах очного відділення ОКЛ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та очного відділення Херсонської обласної клінічної лікарні за 2012-2016 роки. Середній вік пацієнтів склав 45,4 років (32-65). Тривалість симптомів складала 3-117 днів (в середньому 23 дня). Середня вихідна гострота зору (з корекцією) була 0,72 (0,1-0,9).

Пацієнти були поділені на 4 групи. Пацієнти першої групи з гострою формою ЦСХРП (21 пацієнт, 21 око), окрім базисної терапії (ангіопротектори (аскорутин, діцинон), протизапальна та протинабрякова терапія (L-лізин есцинат, ацетазоламід), нейро-ретинопротектори (емоксипін, «Армадин»), комплекси з лютеїном та зеаксантином)), отримували кортикостероїди у вигляді парабульбарних ін'єкцій; пацієнти другої групи з хронічною формою ЦСХРП (11 пацієнтів, 11 очей), окрім базисної терапії, також отримували кортикостероїди у вигляді парабульбарних ін'єкцій. Пацієнти третьої групи (14 пацієнтів, 14 очей) з гострою формою ЦСХРП отримували тільки базисну терапію. Пацієнти четвертої групи (28 пацієнтів, 28 очей) отримували базисну терапію та інстиляції 0,1% розчину непафенаку двічі на день впродовж 45 днів.

У всіх пацієнтів, окрім основних офтальмологічних скарг, в анамнезі були присутні фактори ризику даного захворювання. Аналізуючи ймовірні фактори ризику розвитку ЦСХРП у пацієнтів дослідних груп, ми отримали наступні дані (рис. 8):

- підвищений рівень кортизолу крові - 8,2% (6 пацієнтів);
- емоційний стрес в анамнезі - 89% (65 пацієнтів);
- тип А особистості - 59% (43 пацієнта);
- паління - 15% (11 пацієнтів);

- гіпертензія - 24,5% (18 пацієнтів);
- пептична виразка - 5% (4 пацієнта);
- автоімунні захворювання - 2,7% (2 пацієнта);
- використання кортикостероїдів (до початку їх застосування в якості лікування ЦСХРП) - 41% (30 пацієнтів).

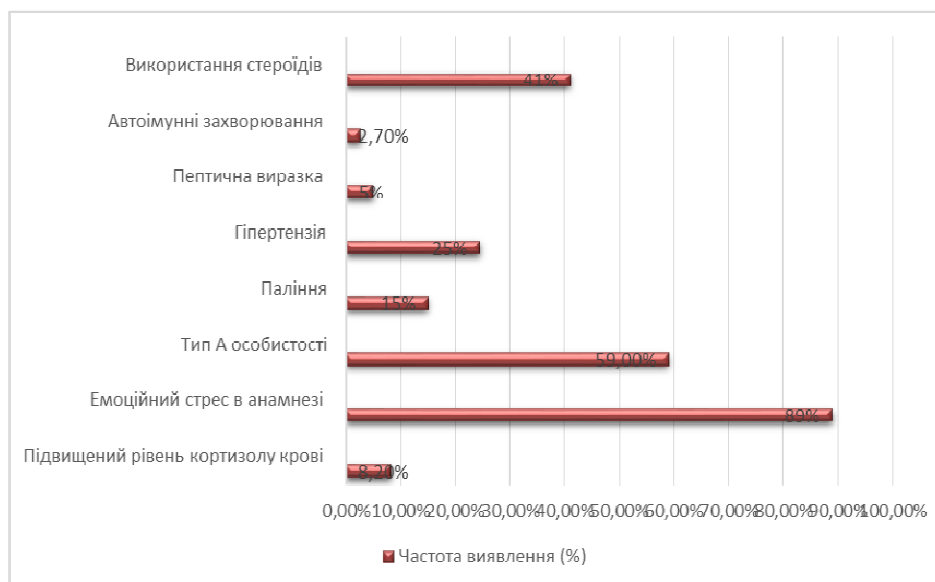


Рис. 8. Частота наявності факторів ризику у пацієнтів з центральною серозною хоріоретинопатією.

3.1. Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при гострій формі ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами

У даній групі пацієнтів (21 око, 21 пацієнт (12 чоловіків, 9 жінок)), які під час лікування гострої форми ЦСХРП отримували, окрім базисної терапії, ще КС у вигляді періокулярних ін'єкцій, відмічалась незначна позитивна динаміка. Віком до 40 років було 5 чоловіків (5 очей) та 3 жінки (3 ока), а старше 40 років – 7 чоловіків (7 очей) та 6 жінок (6 очей). Важливим критерієм включення до цієї групи була присутність відшарування НЕС

та/або ПЕС тривалістю до трьох місяців від моменту появи суб'єктивних симптомів (рис. 9).

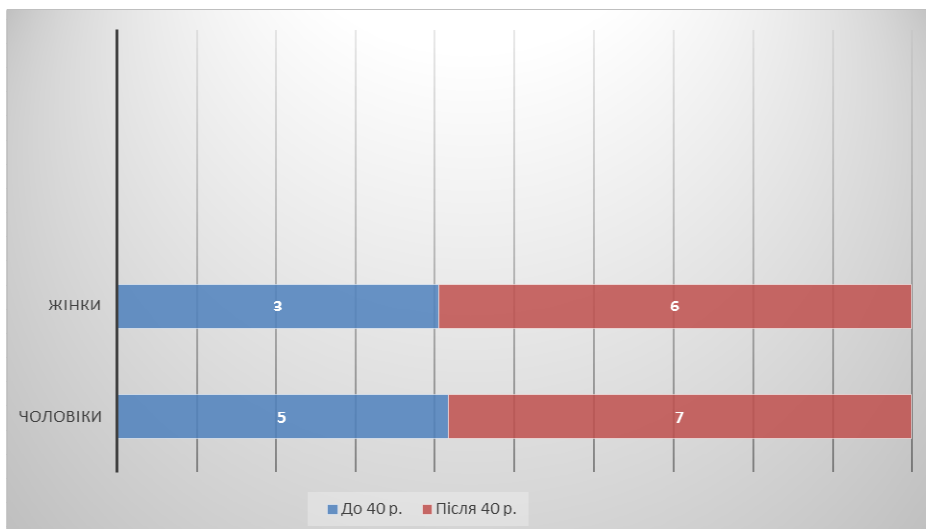


Рис. 9. Розподіл пацієнтів з гострою формою ЦСХРП на фоні кортикостероїдної терапії за віком.

Позитивна динаміка відмічалась у всіх пацієнтів в періоді спостереження (3-12 місяців), (рис. 10). Гострота зору пацієнтів до 40 років при первинному огляді складала $0,25 \pm 0,5$ – у чоловіків та $0,2 \pm 0,09$ – у жінок, після 10-денного курсу лікування ГЗ стала $0,7 \pm 0,09$ – у чоловіків та $0,7 \pm 0,15$ – у жінок ($p < 0,05$). У чоловіків та жінок після 40 років ГЗ змінилась з $0,15 \pm 0,07$ до $0,6 \pm 0,15$ та з $0,2 \pm 0,06$ до $0,6 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), відповідно.

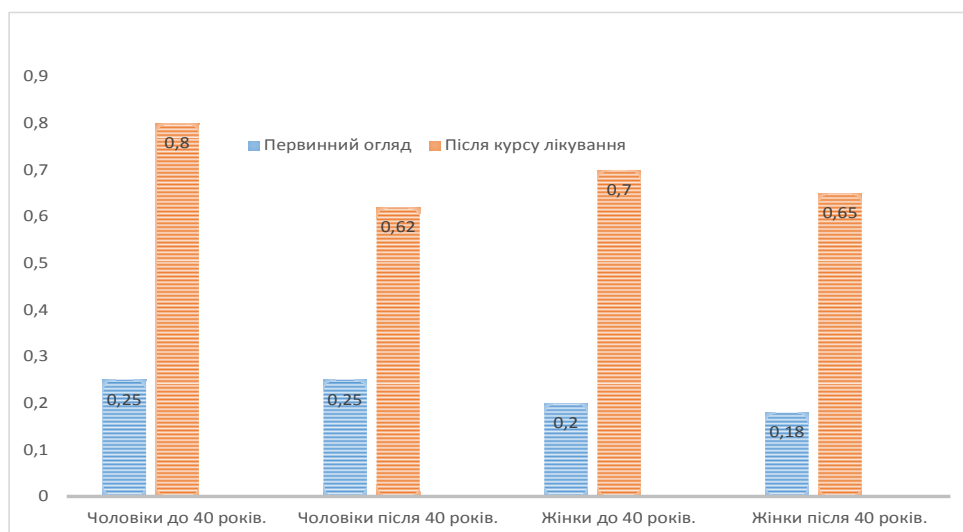


Рис. 10. Динаміка гостроти зору на фоні лікування КС у пацієнтів з гострою формою ЦСХРП.

Метаморфозії в однаковій мірі зустрічались в усіх пацієнтів при первинному огляді. Після 10-денної терапії 18 пацієнтів цієї групи (85,7%) були відсутні метаморфозії, у 3 пацієнтів (14,3%) вони залишались менш вираженими в центральній зоні.

Скотоми були виявлені у всіх пацієнтів при первинному огляді та у більшості і після 10-денного лікування. Середній розмір скотом у хворих цієї групи при первинному огляді складав $7,5 \pm 0,6^\circ \times 8,2 \pm 0,7^\circ$ після лікування межі скотом статистично не змінились: $6,8 \pm 0,3^\circ \times 6,9 \pm 0,4^\circ$.

Одним із критеріїв оцінки ефективності лікування, що проводилось, були розміри міхура субретинальної рідини та їх зміни в динаміці спостереження. До початку лікування у всіх пацієнтів на ОКТ відмічалось відшарування НЕС різної висоти, які відображені на рисунку 10: до 300 мкм — 8 очак (3 чоловіків (3 ока), 5 жінок (5 очей)), від 300 мкм до 500 мкм - 11 очак (8 чоловіків (8 очей) та 3 жінки (3 ока)) та більше 500 мкм – 2 очак (1 чоловік (1 око) та 1 жінка (1 око)). Відшарування ПЕС спостерігалось в 7 очак (33,33%).

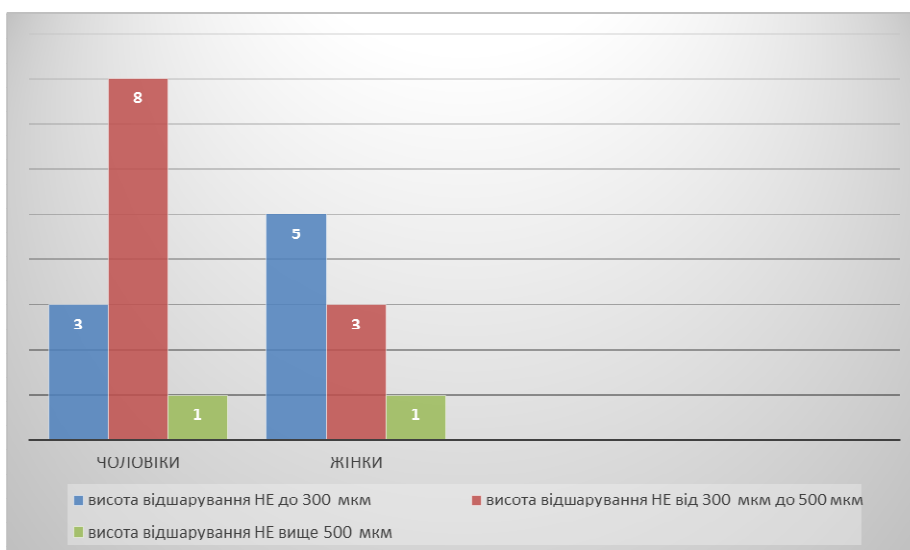


Рис. 10. Висота відшарування НЕС у пацієнтів з гострою формою ЦСХРП в залежності від статі при первинному зверненні.

Після лікування відмічалось зменшення відшарування НЕС, через 3 місяці в 5 випадках (23,8%) відшарування не відмічалось, а в 13 випадках

(62%) відмічався рецидив відшарування ПЕС (рис. 11,12) та в 3 випадках (14,2%) відшарування не зникло. Через 3 місяця після завершення лікування в 15 очах (71,43%) спостерігався набряк зовнішнього ядерного шару та ексудація з випинанням ПЕС. В 12 очах (57,14%) вздовж шару ПЕС спостерігались відкладання гранулоподібних депозитів, (рис. 12). Лінія, яка відповідає з'єднанню внутрішніх та зовнішніх сегментів фоторецепторів, на ОКТ-сканах сітківки даних пацієнтів не визначалась. Гострота зору та ретинальна світлочутливість у даних пацієнтів становила в середньому $0,4 \pm 0,09$.

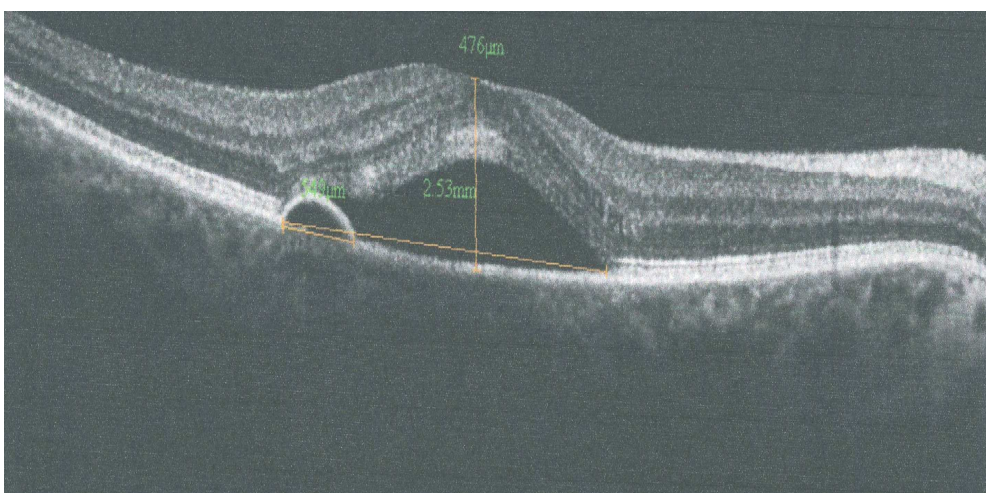


Рис. 11. Відшарування пігментного епітелію сітківки та нейросенсорної сітківки

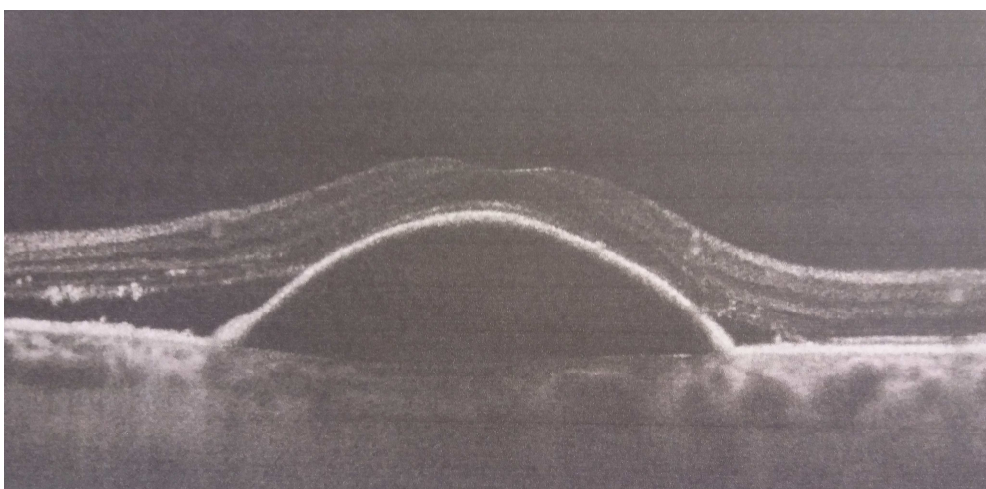


Рис. 12. Куполоподібне відшарування з точковими депозитами, дезорганізація ЗЯШ та зменшення відстані між ВПМ та ЗПМ.

Товщина сітківки у хворих цієї групи при первинному зверненні становила 280 ± 21 мкм – центральна та 460 ± 35 мкм – загальна, в динаміці спостереження через 3 місяця становила 252 ± 35 мкм та 410 ± 15 мкм, відповідно. На ОКТ–сканах проаналізовано стан зовнішнього ядерного шару та відстань від внутрішньої пограничної мембрани до зовнішньої пограничної мембрани. Товщина ЗЯШ у здорових осіб відповідного віку складає, в середньому 125 мкм. У даних пацієнтів відмічалось зменшення відстані між ВПМ і ЗПМ та потоншення ЗЯШ до 75,8 мкм. Враховуючи ці зміни ми можемо припустити, що на фоні кортикостероїдної терапії зменшується відстань між ВПМ і ЗПМ, потоншується ЗЯШ як результат загибелі фоторецепторів.

При виконанні статичної периметрії у пацієнтів даної групи показники основного відхилення (MD) при первинному зверненні були від -7,8 до -5,6 дБ; в динаміці через 3 місяці статистично значимо вони не змінювались та становили від -5,7 до -4,6 дБ . ($p < 0,05$).

3.2. Аналіз структурних та функціональних змін сітківки прихронічній формі ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами

Цю групу склали 11 пацієнтів (очей): 8 чоловіків (8 очей) та 3 жінок (3 ока). Віком до 40 років було 2 чоловіків (2 ока) та 1 жінки (1 око), а старше 40 років – 6 чоловіків (6 очей) та 2 жінок (2 ока). (рис. 13)

Позитивна динаміка відмічалась у всіх пацієнтів (очах) в періоді спостереження (рис. 14). Гострота зору пацієнтів до 40 років при первинному огляді складала $0,14\pm 0,04$ у чоловіків та $0,2\pm 0,03$ – у жінок, після 10-денного курсу лікування ГЗ стала $0,55\pm 0,15$ ($p < 0,05$) – у чоловіків та $0,6$ ($p < 0,05$) – у жінок. У пацієнтів після 40 років відмічалось незначне підвищення гостроти зору. У чоловіків – з $0,35\pm 0,05$ до $0,55\pm 0,05$ та жінок – з $0,25\pm 0,05$ до $0,55\pm 0,05$.

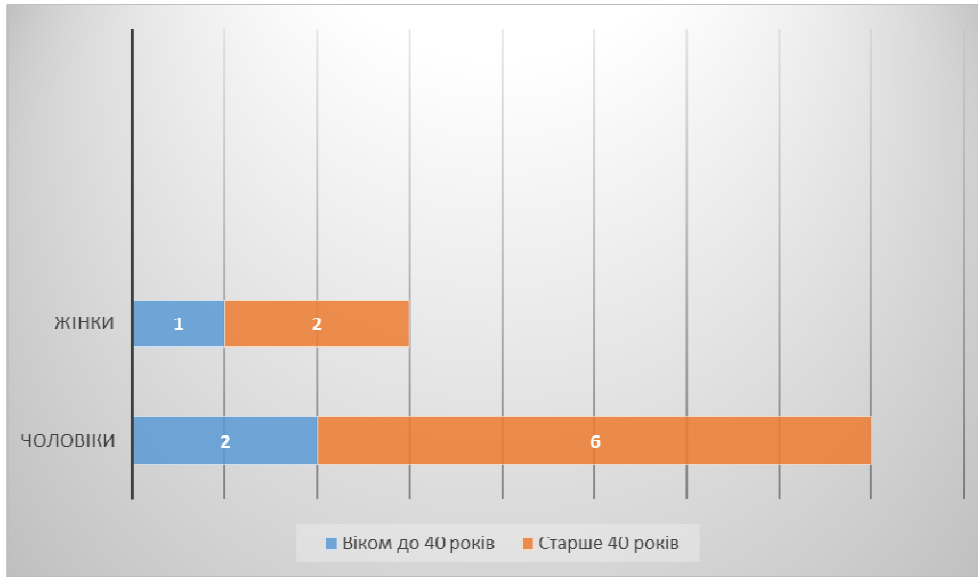


Рис. 13. Розподіл пацієнтів з хронічною формою ЦСХРП на фоні кортикостероїдної терапії за віком та статтю.

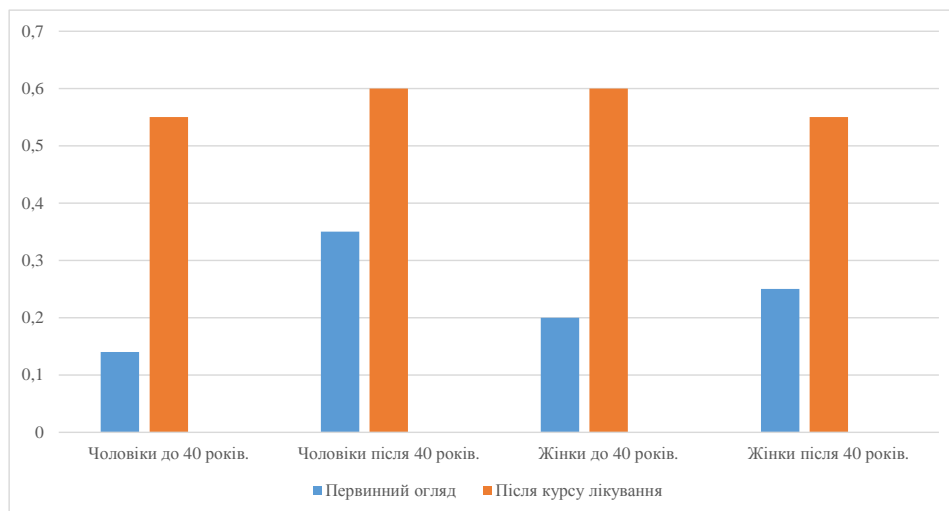


Рис. 14. Динаміка ГЗ пацієнтів із хронічною формою ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами.

Метаморфозії в однаковій мірі зустрічались в усіх пацієнтів при первинному огляді. Та після 10-денної терапії 5 пацієнтів цієї групи (45,5)%

стверджували про відсутність метаморфозій, у 6 пацієнтів (54,5%) - вони залишались менш вираженими в центральній зоні.

Скотоми були виявлені у всіх пацієнтів при первинному огляді та у 8 пацієнтів (72,7%) після 10-денного курсу лікування. Середній розмір скотом у хворих цієї групи при первинному огляді складав $7,5\pm 0,6^\circ \times 8,2\pm 0,7^\circ$; після лікування межі скотом становили $7,0\pm 0,3^\circ \times 6,5\pm 0,4^\circ$.

Наступним критерієм оцінки ефективності лікування, що проводилось, були розміри міхура субретинальної рідини та їх зміни в динаміці спостереження. До початку лікування у всіх пацієнтів на ОКТ відмічається відшарування НЕС різної висоти: до 300 мкм - 8 очах (6 чоловіків (6 очей) та 2 жінки (2 ока)), від 300 до 500 мкм - 2 очах (1 чоловік (1 око) і 1 жінка (1 око)) та більше 500 мкм - 1 чоловік (1 око), рис. 15.

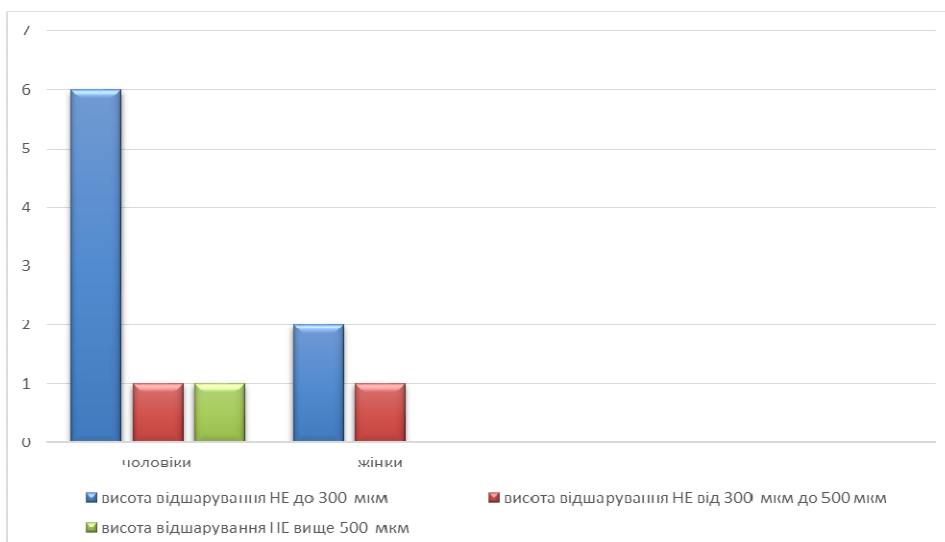


Рис. 15. Висота відшарування НЕС у групі пацієнтів з хронічною формою ЦСХРП відповідно до статі пацієнтів при первинному зверненні.

Після лікування відмічалось зменшення відшарування НЕС, через 3 місяці в 4 (36,36%) випадках відшарування не відмічалось, а в 7 (63,63%) випадках відмічався рецидив відшарування НЕС (рис. 16), що стало причиною для лазеркоагуляції вогнищ просочування, та показом для інтравітреального введення інгібітору ФРЕС. Середній період між вихідним

рівнем субретинальної рідини та часом підтвердженого повного її розсмоктування складав 97 днів (39-197).

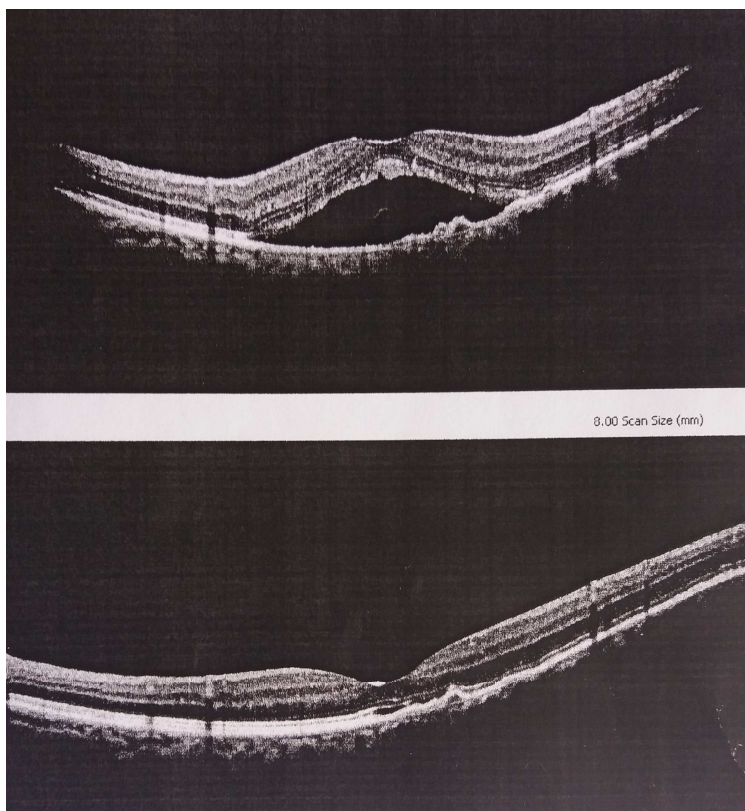


Рис. 16. Рецидив відшарування НЕС на фоні кортикостероїдної терапії у пацієнта з ЦСХРП.

Примітка: - верхній знімок зроблений через 7 місяців після проходження 10-денного курсу лікування з включенням кортикостероїдів (дезорганізація ЗЯШ, зменшення відстані між ВПМ та ЗПМ, нранулематозні депозити);

- нижній знімок зроблений через 1 місяців після 10-денного курсу лікування з включенням кортикостероїдів.

Товщина сітківки у даній групі пацієнтів при первинному зверненні становила 295 ± 32 мкм (центральна) та 410 ± 15 мкм (загальна), знижувалась в динаміці спостереження через 3 місяця - 275 ± 15 мкм (центральна) та 395 ± 12 мкм (загальна), через 6 місяців – 325 ± 32 мкм (центральна) та 440 ± 15 мкм (загальна). На ОКТ-сканах відмічалось потоншення ЗЯШ та зменшення відстані між ВПМ і ЗПМ та потоншення ЗЯШ до 85,6 мкм. Дефект в шарі ПЕС розміром від 45 до 70 мкм в зоні відшарування ПЕС спостерігався в 4

очах 4 пацієнтів (36,36%). Через 3 місяця після лікування в 8 очах 8 пацієнтів (72,73%) відмічалось зменшення товщини зовнішнього ядерного шару та наявність залишкової субретинальної рідини. Вздовж задньої поверхні ПЕС в 7 очах (63,63%) спостерігалось відкладання гранулоподібних депозитів (рис. 17,18) На 6-му місяці спостереження в 7 очах 7 пацієнтів (63,63%) відмічалось зменшення товщини зовнішнього ядерного шару та наявність залишкової субретинальної рідини. Лінія, яка відповідає з'єднанню внутрішніх та зовнішніх сегментів фоторецепторів, в даних очах не візуалізувалась. Вздовж задньої поверхні ПЕС в 6 очах (54,54%) спостерігалось відкладання гранулоподібних депозитів та дезорганізація ЗЯШ, що корелювало з низькою гостротою зору ($0,4 \pm 0,06$) та зниженням ретинальної світлочутливості за даними центрального порогового 30-2 тесту на аналізаторі поля зору (значення основного відхилення (MD) становили - $8,7 \pm 1,3$ dB). У 4 пацієнтів з повним розсмоктуванням субретинальної рідини відкладань подібних депозитів не спостерігалось. Лінія, яка відповідає з'єднанню внутрішніх та зовнішніх сегментів фоторецепторів, на ОКТ-сканах сітківки даних пацієнтів визначалась. Гострота зору та ретинальна світлочутливість у даних пацієнтів була вище: гострота зору становила в середньому $0,6 \pm 0,09$, ретинальна світлочутливість (за даними основного відхилення) – $5,2 \pm 0,09$ dB.

Через 3 місяця після завершення курсу лікування у 4 (33,33%) пацієнтів була наявна локальна дегенерація ПЕС; у 3 (25,0%) хворих - розповсюджена дегенерація ПЕС; у 4 (33,33%) пацієнтів – ділянки атрофії та гіперплазії ПЕС; у 5 (41,67%) хворих, одночасно з відшаруванням нейроепітелію, відмічено наявність відшарування ПЕС (у 3 із них - куполоподібного); у 5 (41,67%) хворих були наявні відкладання ексудату під ПЕС. У 3 (21,42%) пацієнтів відмічено формування вторинної хоріоїдальної неоваскуляризації.

Таким чином, низька гострота зору та рівень порогової ретинальної світлочутливості у пацієнтів із хронічною формою ЦСХРП, що отримували кортикостероїди, корелювали з наявністю дезорганізації ЗЯШ.

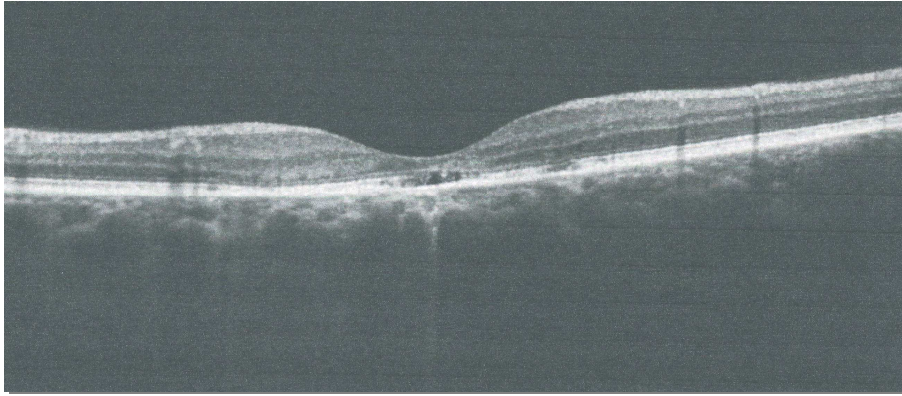


Рис. 17. Гранулематозні депозити та дезорганізація зовнішнього ядерного шару у пацієнта з хронічною формою ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами

3.3. Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при гострій формі ЦСХРП без лікування кортикостероїдами

Цю групу пацієнтів склали 8 чоловіків (8 очей) та 6 жінок (6 очей). Віком до 40 років - 3 чоловіків (3 ока) і 2 жінки (2 ока)) та після 40 років - 5 чоловіків (5 очей) та 4 жінки (4 ока) (рис. 18).

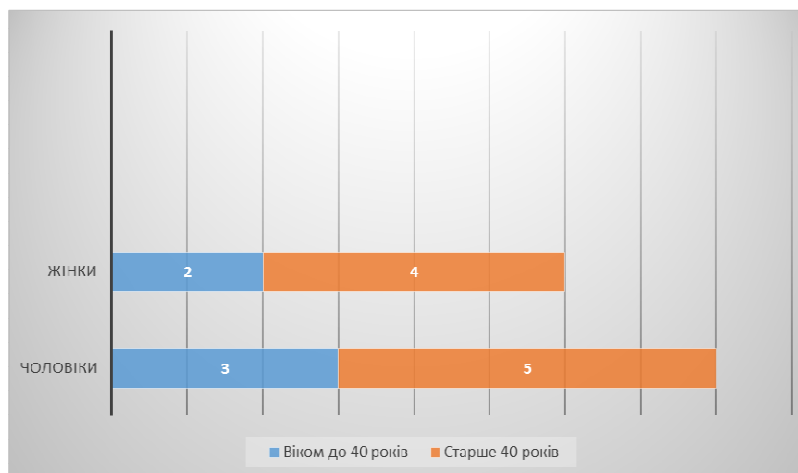


Рис. 18. Розподіл пацієнтів з гострою формою ЦСХРП в залежності від віку та статі, які отримували протизапальну, протинабрякову та нейро-ретинопротекторну терапію.

При первинному огляді гострота зору складала $0,55 \pm 0,15$ – у чоловіків та $0,4 \pm 0,2$ – у жінок до 40 років, та після 40 років $0,25 \pm 0,06$ та $0,4 \pm 0,09$, відповідно. Однак після 10-денного курсу лікування (ангіопротектори (аскорутин), протизапальну та протинабрякову терапію (L-лізин есцинат, ацетазоламід), нейро-ретинопротектори (емоксипін, «Армадин»), комплекси з лютеїном та зеаксантином) ГЗ стала: 1,0 – у чоловіків та $0,75 \pm 0,05$ – у жінок до 40 років, та після 40 років $0,67 \pm 0,33$, та $0,77 \pm 0,22$ ($p < 0,05$), відповідно (рис. 19).

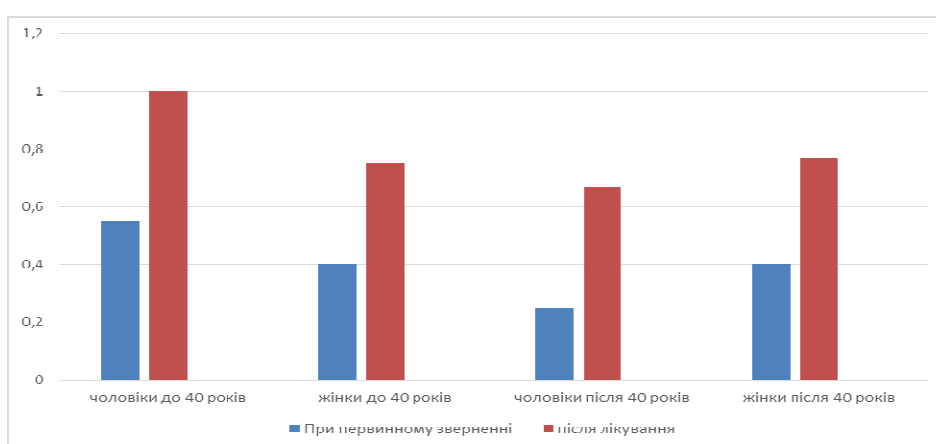


Рис. 19. Динаміка ГЗ у пацієнтів з гострою формою ЦСХРП, які отримували протизапальну, протинабрякову та нейро-ретинопротекторну терапію.

Метаморфопсії були наявні у всіх пацієнтів даної групи. Та при огляді після закінчення курсу терапії у 10 пацієнтів (71,4%) – зникли повністю, у 2 пацієнтів (14,3%) – викривлення ліній перемістилось у верхньо-зовнішній квадрат і у 2 (14,3%) – залишились в центральній зоні з меншою інтенсивністю викривлень.

Відносні скотоми були виявлені в усіх пацієнтів при первинному огляді. Середній розмір скотом у хворих цієї групи при первинному огляді складав $6,8 \pm 0,3^\circ \times 6,9 \pm 0,4^\circ$, після лікування пацієнти не відмічали випадіння поля зору.

Наступним критерієм оцінки ефективності лікування, що проводилось, були розміри міхура субретинальної рідини та їх зміни в динаміці

спостереження. До початку лікування у всіх пацієнтів на ОКТ відмічається відшарування НЕС різної висоти (рис. 21): до 300 мкм — 10 очах (6 чоловіків (6 очей), 4 жінки (4 ока)), від 300 мкм до 500 мкм - 4 очах (2 чоловіка (2 ока) та 2 жінки (2 ока)). (рис. 20)

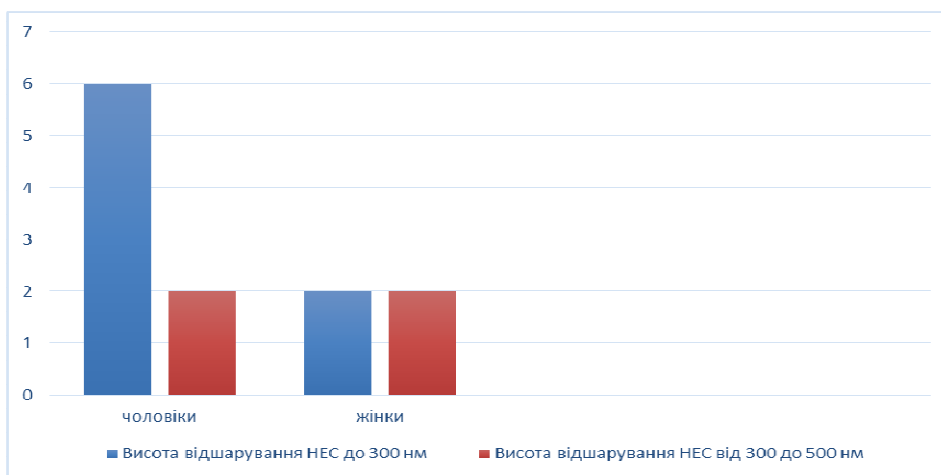


Рис. 20. Висота відшарування НЕС у пацієнтів з гострою формою ЦСХРП які отримували протизапальну, протинабрякову та нейро-ретинопротекторну терапію до початку лікування в залежності від статі.

Після закінчення курсу даної терапії відмічалось зменшення відшарування НЕС, через 3 місяці в 9(64,3%) випадках відшарування не відмічалось, а в 3 (21,4%, 3 ока) випадках відмічався рецидив відшарування НЕС, та у 2 (14,3%, 2 ока) випадках купол відшарування зменшився в розмірах, але не зник. Середній період між вихідним рівнем субретинальної рідини та часом підтвердженого повного її розсмоктування складав 75 днів (35-178), (рис. 21).

Товщина сітківки в макулярній зоні у хворих цієї групи при первинному зверненні становила 232 ± 24 мкм (центральна) та 415 ± 27 мкм (загальна), знижувалась в динаміці спостереження: 201 ± 14 мкм (центральна) та 385 ± 12 мкм (загальна), ($p < 0,05$).

Порогова світлочутливість у даної групи пацієнтів при первинному огляді була в межах від -4,6 до -5,8 дБ; в динаміці через 3 місяця змінювалась статистично значимо від -1,3 до -1,8 дБ ($p < 0,05$).

На знімках ОКТ у даних пацієнтів відмічалось зменшення відстані між ВПМ і ЗПМ та потоншення ЗЯШ до 108,2 мкм.

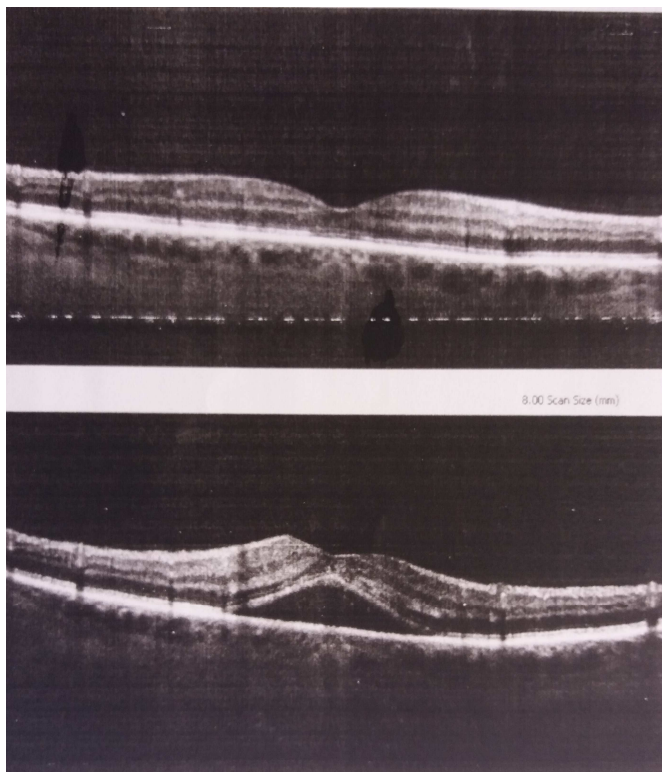


Рис. 21. Контрольні знімки пацієнта з ЦСХРП до та після даного лікування з різницею між ними 3 місяці. Хоч і в динаміці відмічаємо нормалізацію рельєфу фовеа, залишаються незначний набряк у ЗЯШ та чіткі депозити.

Примітка: - верхній знімок зроблений через 6 місяців після проходження 10-денного курсу лікуванням (дезорганізація ЗЯШ, гранулематозні депозити);

- нижній знімок зроблений через 1 місяців після 10-денного курсу (дезорганізація ЗЯШ, зменшення відстані між ВПМ та ЗПМ, нранулематозні депозити).

3.4. Аналіз структурних та функціональних змін сітківки при гострій формі ЦСХРП на фоні лікування Непафенаком

Проводячи ретроспективний аналіз даної групи, яку склали 28 очей 28 пацієнтів (19 чоловіків, 9 жінок, з них віком до 40 років – 15 чоловіків та 5 жінок, після 40 років – 4 та 4, відповідно), ми відмітили значне покращання гостроти зору, нормалізацію товщини фовеоли та повну або часткову резорбцію субретинальної рідини (рис. 22).

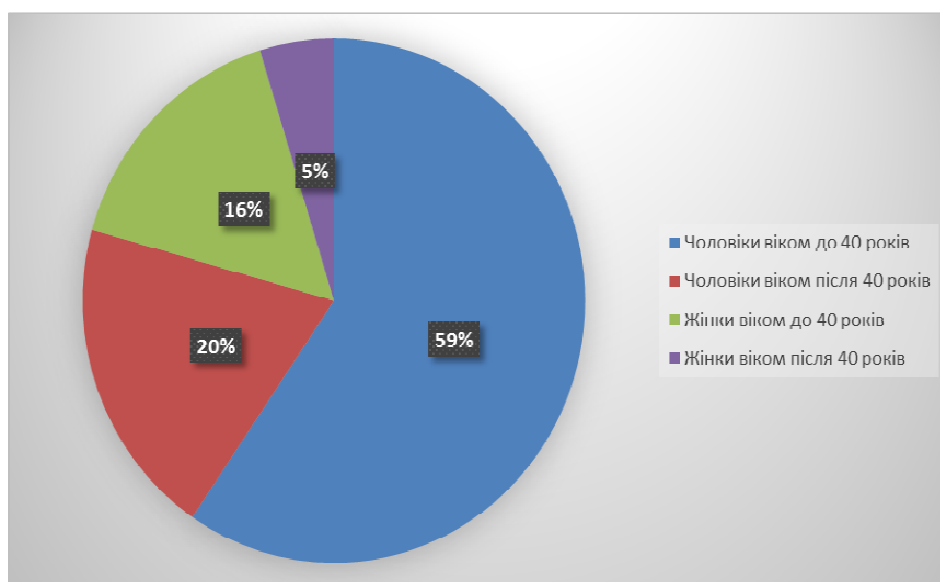


Рис. 22. Розподіл пацієнтів з гострою формою ЦСХРП за віком і статтю, які окрім базисної терапії отримували інстиляції 0,1% розчину непафенаку двічі на день впродовж 45 днів.

При первинному зверненні ГЗ у пацієнтів була $0,29 \pm 0,12$. У чоловіків до 40 років ГЗ була $0,3 \pm 0,08$, після 40 років - $0,35 \pm 0,05$ - у жінок: $0,4 \pm 0,08$ та $0,38 \pm 0,07$ відповідно. Після проходження 10-денного курсу лікування на момент виписки у чоловіків до 40 років ГЗ стала $0,6 \pm 0,15$, після 40 років – $0,5 \pm 0,12$. У жінок ГЗ $0,6 \pm 0,05$ незалежно від віку. Через 6 місяців (на повторному огляді) ГЗ у даних пацієнтів становила $0,8 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), рисунок 23.

Відносні скотоми були виявлені у 100% хворих даної групи при первинному огляді. Після лікування у 67,8% (19 пацієнтів (19 очей), з них -

14 чоловіків (14 очей), 5 жінок (5 очей)) – відмічали їх зникнення, а 32,2% (9 пацієнтів (9 очей), з них - 5 чоловіків (5 очей), 4 жінки (4 ока)) – відмічали переміщення їх з центральної зони у верхній або нижній квадрати. Через 6 місяців пацієнти даної групи відмітили відсутність скотом (рис. 24).

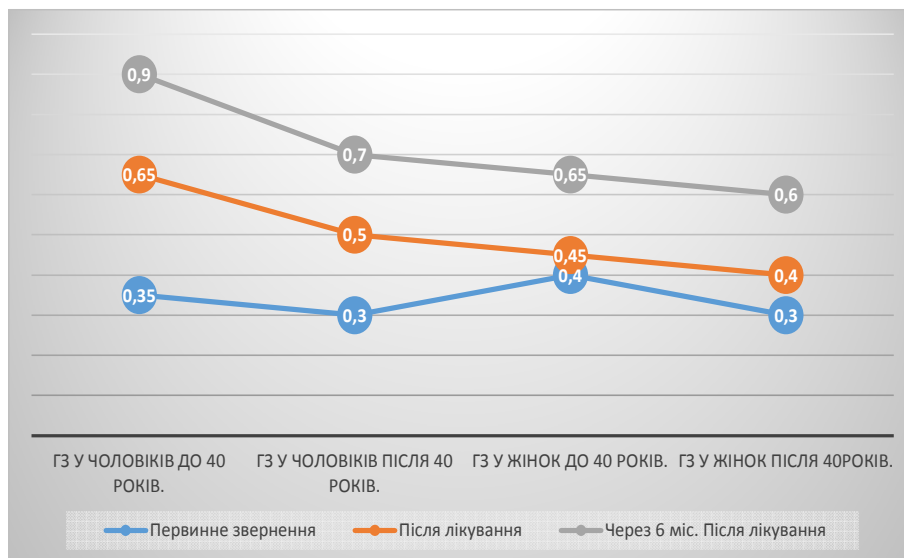


Рис. 23. Динаміка ГЗ пацієнтів із гострою формою ЦСХРП при лікуванні з застосуванням 0,1% розчину непафенаку.

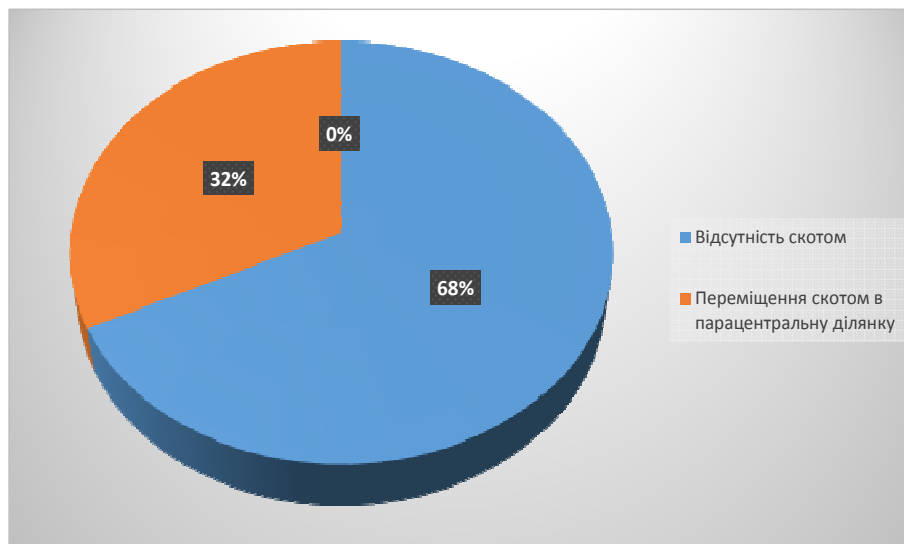


Рис. 24. Динаміка скотом у пацієнтів із гострою формою ЦСХРП при лікуванні з застосуванням 0,1% розчину непафенаку.

Частота виявлення метаморфозій у даній групі пацієнтів при первинному огляді та через 10 днів складала 60,7% (17 очей, $p < 0,05$), знижувалась в динаміці спостереження до 14,2% (4 ока, $p < 0,05$).

Одним із критеріїв оцінки ефективності лікування, що проводилось, були розміри міхура субретинальної рідини та їх зміни в динаміці спостереження. До початку лікування у всіх пацієнтів на ОКТ відмічається відшарування НЕС різної висоти, які наведені на рисунку 25: до 300 мкм — 15 очей (11 чоловіків (11 очей), 4 жінок (4 ока)), від 300 мкм до 500 мкм - 10 очей (8 чоловіків (8 очей) та 2 жінки (2 ока)) та більше 500 мкм – 3 очей (2 чоловіка (2 ока) та 1 жінка (1 око)).

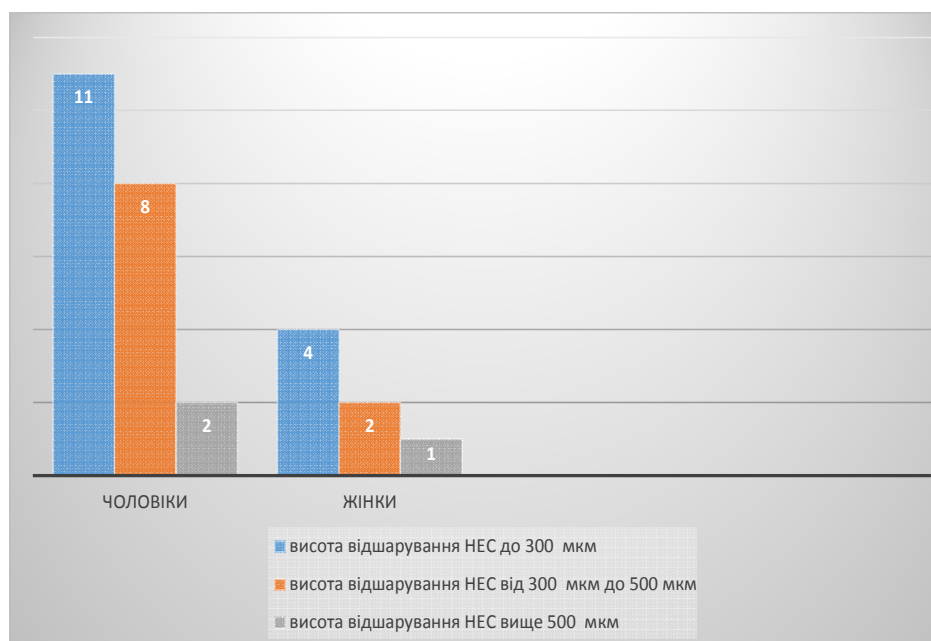


Рис. 25. Висота відшарування НЕС у пацієнтів із гострою формою ЦСХРП при лікуванні з застосуванням 0,1% розчину непафенаку, при первинному зверненні в залежності від статі.

Після 10-денного курсу лікування відмічалось зменшення відшарування НЕС, через 3 місяці в 85,7% випадках (24 ока) відшарування не відмічалось, а

в 14,3% випадках (4 ока) відмічався рецидив відшарування НСЕ. Середній період між вихідним рівнем субретинальної рідини та часом підтвердженого повного її розсмоктування складав 57 днів (29-164).

Товщина сітківки в макулярній зоні у хворих цієї групи при первинному зверненні становила 354 ± 51 мкм – центральна та 375 ± 25 мкм – загальна; статистично значимо знижувалась в динаміці спостереження через 6 міс до 224 ± 33 мкм (центральна) ($p < 0,05$) та до 240 ± 31 мкм (загальна), $p < 0,05$.

Порогова світлочутливість у даної групи пацієнтів при первинному огляді за даними основного відхилення (показник MD) становила від - 4,6 до - 5,8 дБ, а через 6 місяців становила від - 1,2 до - 1,9 дБ. ($p < 0,05$).

Таким чином, лікування гострої форми ЦСХРП з застосуванням інстиляцій 0,1% розчину непафенаку є ефективним, про що свідчить частка пацієнтів із повною резорбцією субретинальної рідини, найкоротший період повного розсмоктування субретинальної рідини, відновлення гостроти зору та нормалізація товщини фовеоли в більшості пацієнтів.

На ОКТ-сканах відмічалось зменшення відстані між ВПМ і ЗПМ та потоншення ЗЯШ до 105,8 мкм. Відстань від ВПМ до ЗПМ зменшилась у пацієнтів, які лікувались КС, що корелювало з потоншенням ЗЯШ, що, ймовірно, є результатом загибелі фоторецепторів. Низька гострота зору та рівень порогової ретинальної світлочутливості у пацієнтів із хронічною формою ЦСХРП, що отримували кортикостероїди, корелювали з наявністю дезорганізації ЗЯШ.

Частота рецидивів гострої форми ЦСХРП протягом 3 та 6 місяців у групі А (пацієнтів на фоні кортикостероїдної терапії) та групи Б (пацієнтів на фоні лікування з застосуванням 0,1% розчину непафенаку)

| Результати | група А (%) | Група Б (%) |
|------------|-------------|-------------|
| 0 | 23,8 | 85,7 |
| ≥1-3 | 62 | 14,3 |
| Без змін | 14,2 | - |

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

За останні роки частота виникнення різних форм центральної серозної хоріоретинопатії зростає. Відомо, що ЦСХРП вражає людей працездатного віку, здебільшого соматично здорових молодих чоловіків, в анамнезі яких переважають часті емоційні стреси. У зв'язку з частою спонтанною резорбцією субретинальної рідини впродовж декількох місяців, прогноз щодо зорових функцій є в цілому сприятливим. Однак, рецидиви захворювання та його перехід в хронічну форму можуть призводити до необоротної та суттєвої втрати зору через тривалу присутність субретинальної рідини, розвиток атрофії пігментного епітелію та фоторецепторів сітківки. На теперішній час не існує єдиної думки щодо причин виникнення ЦСХРП. Відомі чисельні фактори ризику розвитку даного захворювання, серед яких найбільш доведеним є використання кортикостероїдів екзогенного походження та підвищені рівні ендогенних кортикостероїдів [31]. Незважаючи на чітке визначення та розуміння клінічної картини ЦСХРП, патофізіологія цього процесу також залишається не до кінця зрозумілою.

Відомі численні фактори ризику розвитку та прогресування ЦСХРП: часті емоційні стреси, розлади сну, тип А особистості, паління, надмірне вживання алкоголю та кави, гіпертензія, пептична виразка, автоімунні захворювання та використання кортикостероїдів [16, 32, 50, 52, 60, 79, 82, 87, 98, 101, 104]. Аналізуючи ймовірні фактори ризику розвитку ЦСХРП у пацієнтів наших дослідних груп, ми отримали наступні дані: - підвищений рівень кортизолу крові - 8,2% (6 пацієнтів); - емоційний стрес в анамнезі - 89% (65 пацієнтів); - тип А особистості - 59% (43 пацієнта); - паління - 15% (11 пацієнтів); - гіпертензія - 24,5% (18 пацієнтів); - пептична виразка - 5% (4 пацієнта); - автоімунні захворювання - 2,7% (2 пацієнта); - використання

кортикостероїдів (до початку їх застосування в якості лікування ЦСХРП) - 41% (30 пацієнтів).

Аналіз літератури, яка стосується лікування гострої форми ЦСХРП, показує, що на фоні кортикостероїдної терапії підвищується частота виникнення рецидивів ЦСХРП та збільшується ризик переходу гострої форми в хронічну. Існує думка, що застосування кортикостероїдної терапії може бути пусковим механізмом розвитку центральної серозної хоріоретинопатії, проте препарати даної групи продовжують застосовувати в нашій країні для лікування даної патології, керуючись протоколами лікування надання медичної допомоги за спеціальністю „Офтальмологія” (наказ від 15.03.2007 № 117).

Суперечливість існуючих підходів до лікування, недостатньо вивчена етіологія та складний патогенез захворювання визначають необхідність вироблення алгоритму диференційованого підходу до лікування гострої та хронічних форм центральної серозної хоріоретинопатії, що дозволить максимально ефективно визначити лікувальну тактику для даних пацієнтів.

Метою роботи була порівняльна оцінка ефективності існуючих методів лікування центральної серозної хоріоретинопатії з метою оптимізації диференційованого підходу до лікування гострої та хронічної форм захворювання. Враховуючи різноманітність існуючих методів лікування, а також відсутність єдиної визнаної концепції етіопатогенезу, ми порівняли результати лікування пацієнтів з гострою та хронічною формами ЦСХРП, які отримували КС, та пацієнтів без застосування КС, до лікування яких було включено закапування 0,1% розчину непафенаку впродовж 45 днів.

У групи пацієнтів з гострою формою ЦСХРП, в схему лікування яких були включені КС у вигляді парабульбарних ін'єкцій протягом 10 днів, відмічалось підвищення ГЗ з $0,2 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); метаморфопсії були наявні в 14,3% випадків (3 ока). На знімках ОКТ висота відшарування НЕС значно зменшилась. У 33,3% випадків (7 пацієнтів) після проходження даного курсу лікування відмічалось повне прилягання НЕС, проте в динаміці

у 61,9% (13 пацієнтів) відмічались рецидиви відшарування. Також на знімках чітко видно зменшення відстані між ВПМ та ЗПМ і стоншення ЗЯШ до 75,8 мкм. Слід зазначити, що потоншення зовнішнього ядерного шару корелювало зі зниженою гостротою зору у даних пацієнтів, що на нашу думку є результатом загибелі фоторецепторів.

При лікуванні пацієнтів з хронічною формою ЦСХРП кортикостероїдами теж відмічалось незначне підвищення ГЗ з $0,25 \pm 0,7$ до $0,55 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Відсутність метаморфозів спостерігалась у 45,5% (5) пацієнтів, зменшення їх інтенсивності у 54,5% випадків (6). Повне прилягання нейроепітелію було у 36,4%, проте в динаміці (через 3 та 6 місяців) у 63,6% (7 пацієнтів) даної групи відмічались повторні відшарування з залученням більшої площі. Відстань між ВПМ та ЗПМ значно зменшилась, та товщина ЗЯШ становила 85,6 мкм. Через 3 місяця після завершення курсу лікування у 4 (33,33%) пацієнтів була наявна локальна дегенерація ПЕС; у 3 (25,0%) хворих - розповсюджена дегенерація ПЕС; у 4 (33,33%) пацієнтів – ділянки атрофії та гіперплазії ПЕС; у 5 (41,67%) хворих, одночасно з відшаруванням нейроепітелію, відмічено наявність відшарування ПЕС (у 3 із них - куполоподібного); у 5 (41,67%) хворих були наявні відкладання ексудату під ПЕС. Поява ділянок атрофії пігментного епітелію свідчить про його декомпенсацію в результаті тривалого існування субретинальної рідини. У 8 (57,14%) хворих, одночасно з відшаруванням нейроепітелію, відмічено наявність відшарування ПЕС (у 4 з них – куполоподібної). Відкладання депозитів під ПЕС вказує на тривалість існування ЦСХРП та може бути предиктором низьких зорових функцій після прилягання відшарування нейроепітелію. У 3 (21,42%) пацієнтів відмічено формування вторинної хоріоїдальної неоваскуляризації.

Товщина зовнішнього ядерного шару у здорових осіб відповідного віку складає, в середньому, 125 мкм. У пацієнтів, які лікувались КС, середня товщина ЗЯШ була $75,8 \pm 3,5$ мкм, у той час як у пацієнтів, які при лікуванні отримували закапування 0,1% розчину непафенаку, - $105,8 \pm 4,5$ мкм.

Відстань від внутрішньої пограничної мембрани до зовнішньої пограничної мембрани зменшилась у пацієнтів, які лікувались КС. Потоншення ЗЯШ у хворих із ЦСХРП корелювало зі зниженням гостроти зору та змінами порогової світлочутливості сітківки.

У 61,9% випадків (13 пацієнтів) з рецидивом ЦСХРП на фоні лікування КС, чітко визначити межі ЗЯШ було неможливо внаслідок значного його потоншення та дезорганізації. Слід зазначити, що гострота зору в даних пацієнтів залишалась низькою ($0,4 \pm 0,15$) незалежно від того, чи відбувалось розсмоктування субретинальної рідини, а також прилягання відшарування ПЕС та нейроепітелію, та утримувалось на такому ж рівні при подальшому спостереженні (впродовж 3-6 місяців). Таким чином, структурні зміни пігментного епітелію сітківки у хворих із рецидивом ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами свідчать про розвиток його декомпенсації у більшості пацієнтів, що дозволяє проникати ексудату з хоріоїдеї до субретинального простору та підтримувати існування відшарувань пігментного та нейроепітелію, таким чином сприяючи переходу процесу в хронічну форму. Вважають, що високі рівні кортизолу зумовлюють дисфункцію авторегуляції судин хоріоїдеї та надмірну проникність хоріокапілярів, що може призвести до хоріоїдальної декомпенсації та утворенню субретинальної рідини [16,21]. Також описано пряме пошкодження та знижена регенерація вже пошкодженого ПЕС під дією кортизолу через його вплив на активність фібробластів та утворення складових екстрацелюлярного матріксу [31]. Існує думка, що кортикостероїди можуть змінювати полярність клітин ПЕС та, таким чином, порушувати іонний транспорт через клітини. Більш того, кортизон залучений до гальмування утворення колагену – основного компоненту мембрани Бруха [21].

Низька гострота зору та рівень порогової ретинальної світлочутливості корелювали з наявністю дезорганізації ЗЯШ. У 38,46% випадків (5 пацієнтів), в яких спостерігалось потовщення ЗЯШ на $39 \pm 6,8$ мкм, гострота зору та

порогова світлочутливість сітківки зростали в усіх випадках: гострота зору на $0,2 \pm 0,09$; показник основного відхилення за даними центрального порогового 30-2 тесту зростав на $6,1 \pm 2,6$ dB.

Ми вважаємо, що дезорганізація ЗЯШ є ймовірним біомаркером-предиктором гостроти зору та порогової ретинальної світлочутливості у хворих із ЦСХРП, який можна застосовувати для визначення функціонального прогнозу та оцінки відповіді на лікування, що застосовувалось.

У пацієнтів третьої групи, які отримували ангіопротектори (аскорутин, діцинон), протизапальну та протинабрякову терапію (L-лізин есцинат, ацетазоламід), нейро-ретинопротектори (емоксипін, «Армадин», цитиколін), комплекси з лютеїном та зеаксантином, спостерігалось значне підвищення ГЗ з $0,45 \pm 15$ до $0,85 \pm 15$, $p \leq 0,05$. Метаморфопсії після курсу терапії залишились у 28,6% з менш вираженою інтенсивністю. На ОКТ-сканах ми спостерігали повне прилягання нейроепітелію у 64,3% (7 пацієнтів); рецидив виник у 25% випадків (4 пацієнта), та у 14,3% (2 пацієнта) не було прилягання НЕС. Відстань між ВПМ та ЗПМ значно зменшилась, а товщина ЗЯШ становила $108,2 \pm 12,3$ мкм.

У пацієнтів четвертої групи, які окрім протизапальної, протинабрякової та нейроретинопротекторної терапії отримували додаткове закапування 0,1% розчину непафенаку, ми відмічали позитивну динаміку: ГЗ з $0,3 \pm 0,15$ зросла до $0,8 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Метаморфопсії в динаміці зменшувались у всіх пацієнтів і через 6 місяців відмічались лише у 14,2% випадків (2 пацієнта) в менш вираженій інтенсивності. На знімках ОКТ повне прилягання нейроепітелію відмічалось у 85,7% випадків (24 пацієнта). Слід зазначити, що в даній групі спостерігався найкоротший середній період між вихідним рівнем субретинальної рідини та часом підтвердженого повного її розсмоктування - 57 днів. У даної групи пацієнтів рецидиви спостерігались лише в 10,7% випадків (3 пацієнта), та у 3,6% випадків (1 пацієнт) повного прилягання НЕС не відбулось.

Аналізуючи показники гостроти зору при первинному зверненні та після проходження курсу лікування, слід відмітити, що у пацієнтів до 40 років ГЗ зростала на $0,6 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), а у пацієнтів старше 40 років – $0,3 \pm 0,19$ ($p < 0,05$). Хоч дана патологія зустрічається переважно в чоловіків, у жінок незалежно від віку відмічалось покращання ГЗ з $0,3 \pm 0,12$ до $0,65 \pm 0,18$ ($p < 0,05$).

Таким чином, клінічними спостереженнями встановлено негативний вплив лікування гострої та хронічної форм центральної серозної хоріоретинопатії кортикостероїдами: найбільша частота розвитку рецидивів (61,9% випадків), розвиток структурних змін пігментного епітелію сітківки у хворих із рецидивом захворювання, дезорганізація та потоншення зовнішнього ядерного шару сітківки до $75,8 \pm 3,5$ мкм, а також найдовший період повного розсмоктування субретинальної рідини (97 днів), що обґрунтовує доцільність вилучення даних препаратів із схем лікування гострої та хронічної форм ЦСХРП. На противагу, лікування гострої форми ЦСХРП з застосуванням інстиляцій 0,1% розчину непафенаку є ефективним, про що свідчить частка пацієнтів (85,7%) із повною резорбцією субретинальної рідини, найкоротший період повного розсмоктування субретинальної рідини (57 днів), відновлення гостроти зору та нормалізація товщини фовеоли в більшості пацієнтів, що обґрунтовує його подальше впровадження в клінічну практику.

РОЗДІЛ 5

ВИСНОВКИ

1. Центральна серозна хоріоретинопатія – захворювання людей працездатного віку, яке призводить до зниження центрального зору. Суперечливість існуючих підходів до лікування, недостатньо вивчена етіологія та складний патогенез захворювання визначають необхідність вироблення диференційованого підходу до лікування гострої та хронічних форм центральної серозної хоріоретинопатії з урахуванням структурних змін в сітківці, що дозволить максимально ефективно визначити лікувальну тактику для даних пацієнтів.

2. Доповнено наукову інформацію про структурні зміни нейросенсорної сітківки та її пігментного епітелію при ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами: встановлено відкладання гранулоподібних депозитів вздовж шару пігментного епітелію сітківки, зменшення відстані між зовнішньою та внутрішньою пограничними мембранами та потоншення зовнішнього ядерного шару, що корелює з низькою гостротою зору та зниженою пороговою світлочутливістю сітківки.

3. Встановлено частоту рецидивів центральної серозної хоріоретинопатії в залежності від виду лікування гострої форми: при застосуванні комплексного базисного лікування (ангіопротектори, інгібітори карбоангідрази, протинабрякові засоби та нейро-ретинопротектори) рецидив ЦСХРП спостерігався в 25% випадків; при додаванні до базисного лікування періокулярних ін'єкцій кортикостероїдів – у 61,9% випадків; при додаванні до базисного лікування інстиляцій 0,1% розчину непафенаку - у 14,3% випадків.

4. Доповнено наукову інформацію про значущість оцінки морфоархітектоніки сітківки в прогнозуванні ефективності лікування, що застосовується: виявлено розвиток структурних змін пігментного епітелію сітківки при застосуванні кортикостероїдної терапії в лікуванні як гострих, так і хронічних форм ЦСХРП. Встановлено структурні зміни пігментного

епітелію сітківки у хворих із рецидивом ЦСХРП на фоні лікування кортикостероїдами: локальна дегенерація ПЕС (33% випадків), розповсюджена дегенерація ПЕС (25% випадків), атрофія та гіперплазія ПЕС (33% випадків), наявність куполоподібного відшарування ПЕС (25% випадків)), які свідчать про розвиток його декомпенсації у більшості пацієнтів, що підтримує існування відшарувань пігментного та нейроепітелію, таким чином сприяючи переходу процесу в хронічну форму.

5. Встановлено, що лікування гострої форми ЦСХРП з застосуванням інстиляцій 0,1% розчину непафенаку є ефективним, про що свідчить частка пацієнтів (85,7%) із повною резорбцією субретинальної рідини, найкоротший період повного розсмоктування субретинальної рідини (57 днів), низька частота рецидивів (10,7% випадків), відновлення гостроти зору та нормалізація товщини фовеоли в більшості пацієнтів.

6. Дезорганізація зовнішнього ядерного шару у поєднанні зі зменшенням відстані між внутрішньою пограничною та зовнішньою пограничною мембранами сітківки є ймовірним біомаркером-предиктором гостроти зору та порогової ретинальної світлочутливості у хворих із ЦСХРП, який можна застосовувати для визначення функціонального прогнозу та оцінки відповіді на лікування, що застосовувалось.

7. Клінічними спостереженнями встановлено негативний вплив лікування гострої та хронічної форм центральної серозної хоріоретинопатії кортикостероїдами: найбільша частота розвитку рецидивів (61,9% випадків), розвиток структурних змін пігментного епітелію сітківки у хворих із рецидивом захворювання, дезорганізація та потоншення зовнішнього ядерного шару сітківки до $75,8 \pm 3,5$ мкм, а також найдовший період повного розсмоктування субретинальної рідини (97 днів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алферова МА., Михалевич ИМ., Рожкова НЮ. Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях): учеб. пособ. Иркутск: ИГИУВ;2013.101 с.
2. Амирова АН., редактор. Оптическая когерентная томография сетчатки. Москва:МЕДпресс-информ; 2016. 189с.
3. Астахова ЮС., редактор. Атлас по ангиографии глазного дна. Москва: МЕДпресс-информ, 2008. 197с.
4. Балашевич ЛИ., Гацу МВ., Байбородов ЯВ. Эффективность интравитреального введения авастина при лечении хронических форм центральной серозной ретинопатии. Сб. науч. труд. материалов IV Всерос. сем. «Круглый стол» «Макула 2010». Ростов н/Дон;2011.С. 414-6.
5. Балашевич ЛИ., Гацу МВ., Искендерова НГ. Эффективность диодной субпороговой микроимпульсной лазеркоагуляции при лечении различных форм центральной серозной ретинопатии. Сб. науч. труд. материалов IV всерос. сем. «Круглый стол» «Макула 2010». Ростов н/Дон;2011.С. 416-8.
6. Балашевич ЛИ., Гацу МВ., Касимов ЭМ., Искендерова НГ. Современные представления об этиологии и патогенезе центральной серозной хориоретинопатии. Офтальмохирургия. 2007;2:63-7.
7. Бездітко ПА., Касимов ЭМ. Дослідження макулярної області сітківки у хворих з центральною серозною хоріоретинопатією за даними спектральної оптичної когерентної томографії. Матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнарод. участю «Філатовські читання»; (23-24 трав. 2013, Одеса). 2013. р. 216-7.
8. Бездітко ПА., Лагоржевська ІМ., Заволока ОВ. Клінічна оцінка ефективності ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter pylori* у лікуванні хворих на хронічну центральну серозну хоріоретинопатію. Офтальмологічний журнал. 2015;3(464):30-5.
9. Бездітко ПА., Лагоржевська ІМ., Заволока ОВ. Клінічна оцінка ефективності ерадикаційної терапії збудника *Helicobacter pylori* у лікуванні хворих на гостру

центральну серозну хоріретинопатію. Харківська хірургічна школа. 2014;1(64):77-81.

10. Вит ВВ. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт; 2003. 664 с.

11. Гацу МВ., Искендерова НГ. Ятрогенные осложнения надпороговой лазеркоагуляции при лечении центральной серозной хориоретинопатии. Сб. науч. труд. материалов III всерос. сем. «Круглый стол» «Макула 2008». Ростов н/Дон;2008. С. 92-4.

12. Гацу МВ., Искендерова НГ. Влияние стероидной терапии на развитие и течение центральной серозной хориоретинопатии. Сб. науч. труд. материалов III всерос. сем. «Круглый стол» «Макула 2008». Ростов н/Дон;2008. С. 90-2.

13. Гацу МВ. Фотодинамическая терапия – метод выбора при лечении хронических форм центральной серозной ретинопатии. Сб. науч. труд. материалов III всерос. сем. «Круглый стол» «Макула 2010». Ростов н/Дон; 2010. С. 427-9.

14. Кански ДД. Клиническая офтальмология. Москва: Логосфера; 2006. 743с.

15. Канцельсон ЛА., Форофонова ТИ., Бунин АЯ. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина; 1990. 193с.

16. Клепинина ОБ., Педанова ЕК., Соломин ВА., Быкова МН. Центральная серозная хориоретинопатия: этиология и патогенез. Практическая медицина. 2012;2(4):68-70.

17. Косарев СН., Бражалович ЕЕ. Исследование глазного дна в диагностической практике врача-офтальмолога: учеб. пособ. для врачей. Пенза: ГОУ ДПО ПИУ; 2011. 32с.

18. Мирзабекова КА. Центральная серозная хориоретинопатия: современные подходы к лечению. Вестник офтальмологии. 2012;6:62-4.

19. Мурашко ВА. Новые лазерные технологии в офтальмологии. Материалы российской науч.-практ. конф. Калуга; 2002. р. 47-48.

20. Ройдер Й. Центральная серозная хориоретинопатия. Диагностика и лечение. Сб. науч. труд. материалов V всерос. сем. «Круглый стол» «Макула 2012». Ростов н/Дон; 2012. С. 320- 331.
21. Сидорова МВ. Центральная серозная хориоретинопатия: клиника, диагностика и лечение. Офтальмология. Вост. Европа. 2014;3(22):162-74.
22. Тодор ОГ., Тодор ГА. Аутоскопометрия – метод исследования скрытых дефектов центрального поля зрения. Офтальмологический журнал. 2003;3:29-33.
23. Турко КС., редактор. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома) практическое руководство. Москва: Бином; 2014. 200 с.
24. Турко КС., редактор. ОКТ сетчатки метод анализа и интерпретации. Москва: Апрель; 2012. 83 с.
25. Щуко АГ., Злобина АН., Юрьева ТН. Этиопатогенетические подходы к диагностике и лечению острой и хронической центральной серозной хориоретинопатии. Обзор литературы. Офтальмологический журнал. 2013;2:14-9.
26. Abreu R, Nadal J, Abreu P. Helicobacter Pylory and central serous chorioretinopathy. Arch. Soc. Eps. Oftalmol. 2008;83(11):637-8.
27. Alomran MS. Intravitreal bevacizumab for the treatment of central serous chorioretinopathy. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2010;2:1-3.
28. Aydin E. The efficacy of intravitreal bevacizumab for acute central serous chorioretinopathy. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2013;29(1):10–3.
29. Asensio-Sanchez VM., Rodriguez-Delgado B., Garcia-Herrero E., Cabo-Vaquera V., Garcia-Loygorri C. Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of Helicobacter pylori gastric infection. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2008;83:177–82.
30. Bousquet E., Beydoun T., Zhao M., Hassan L., Offret O., Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. Retina. 2013;33(10):2096–2102.

31. Bouzas EA., Karadimas P., Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv. Ophthalmol.* 2002;47:431-48.
32. Bouzas EA., Scott MH., Mastorakos G. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111:1229-33.
33. Brancato R., Scialdone A., Pece A. Eight-year follow-up of central serous chorioretinopathy with and without laser treatment. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1987;225:66-8.
34. Breukink MB., den Hollander AI., Keunen JEE., Boon CJF., Hoyng CB. The use of eplerenone in therapy-resistant chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2014.
35. Caccavale A., Imperato M., Romanazzi F., Negri A., Porta A., Ferentini F. A new strategy of treatment with low-dosage acetyl salicylic acid in patients affected by central serous chorioretinopathy. *Med Hypotheses.* 2009;73(3):435–7.
36. Caccavale A., Romanazzi F., Imperato M., Negri A., Morano A., Ferentini F. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:899–903
37. Caccavale A., Romanazzi F., Imperato M., Negri A., Morano A., Ferentini F. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model. *Clin. Ophthalmol.* 2011;5:239-43.
38. Cakir B., Fischer F., Ehlken C. Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016;245(11):2154-7.
39. Canakis C., Livir-Rallatos C., Panayiotis Z. Ocular photodynamic therapy for serous macular detachment in the diffuse retinal pigment epitheliopathy variant of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136:750-2.
40. Casalino G., Del Turco C., Corvi F. Short-Term Retinal Sensitivity and Metamorphopsia Changes following Half-Fluence Photodynamic Therapy in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Res.* 2016;56(1):23-9.
41. Cassel GH., Brown GC., Annesley WH. Central serous chorioretinopathy: a seasonal variation? *Br. J. Ophthalmol.* 1984;68:724-6.

42. Chan WM., Lam DSC., Lai TY. Choroidal vascular remodeling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br. J. Ophthalmol.* 2003;87:1453-8.
43. Chan WM., Lam DSC., Lai TY. Half-dose Verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2008;115:1756-65.
44. Chan WM., Lam DSC., Lai TY. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina.* 2008;28:85-93.
45. Chan WM., Lam DSC., Lai TY. Photodynamic therapy in macular diseases of Asian populations: when East meets West. *Japan. J. Ophthalmol.* 2006;50:161-9.
46. Chrapek O., Jirkova B., Kandrnl V., Rehak J., Sin M. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blocker metipranolol. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.* 2013;3–6.
47. Cioboata M., Alexandrescu C. New treatment approach - Eplerenone - in central serous chorioretinopathy. *J. Med. Life.* 2016;9(1):92-4.
48. Conrad R., Geiser F., Kleiman A., Zur B., Karpawitz-Godt A. Temperament and character personality profile and illness-related stress in central serous chorioretinopathy. *Sci. World J.* 2014;2014:631-87.
49. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio AC. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Ophthalmol.* 2006;16:274–8.
50. Cousins L., Rigg L., Hollingsworth D. Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983;145:411–6.
51. Elon van Dijk HC., Greet D. Chronic central serous horioretinopathy as a presenting symptom of Cushing syndrome. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016;26(5):442–8.
52. Ezra N., Taban M., Behroozan D. Central serous chorioretinopathy associated with topical corticosteroids in a patient with psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 2011;10:918–21.

53. Fok ACT., Chan PPM., Lam DSC., Lai TYY. Risk factors for recurrence of serous macular detachment in untreated patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res.* 2011;46(3):160–3.
54. Gass JD. Central serous chorioretinopathy and white subretinal exudation during pregnancy. *Arch. Ophthalmol.* 1991;109:677-81.
55. Giusti C. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med. Hypotheses.* 2004;63:524-7.
56. Giudice GL, de Belvis V., Tavolato M., Galan A. Large-spot subthreshold transpupillary thermotherapy for chronic serous macular detachment. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:355–60.
57. Guyer DR., Yannuzzi LA., Slakter JS. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1994;112:1057-62.
58. Gruszka A. Potential involvement of mineralocorticoid receptor activation in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013;17(10):1369–73.
59. Haimovici R., Rumelt S., Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2003;110:698-703.
60. Haimovici R., Koh S., Gagnon DR. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology.* 2004;111:244-9.
61. How AC., Koh AH. Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2006;35:77–9.
62. Huang WC., Chen WL., Tsai YY. Intravitreal bevacizumab for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Eye.* 2009;23:488-9.
63. Hussain N., Khanna R., Hussain A., Das T. Transpupillary thermotherapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006;244(8):1045–51.
64. Iida T., Kishi S., Hagimura N. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1999;19:508-12.

65. Imamura Y., Fujiwara T., Margolis R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009;29:1469-73.
66. Jampol LM., Weinreb R., Yannuzzi L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: A rationale for new treatment strategies. *Ophthalmology*. 2002;109:1765-6.
67. Karadimas P., Bouzas EA. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2004;242:800-2.
68. Karadimas P., Kapetanios A., Bouzas E. Central serous chorioretinopathy after local application of glucocorticoids for skin disorders. *Arch. Ophthalmol*. 2004;122:784-6.
69. Kawamura R., Ideta H., Hori H. Transpupillary thermotherapy for atypical central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:175-9.
70. Kim M., Lee SC., Lee SJ. Intravitreal ranibizumab for acute central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2013;229(3):152-7.
71. Kitaya N., Nagaoka T., Hikichi T. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol*. 2003;87:709-12.
72. Kitzmann AS., Pulido JS., Diehletal NN. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008;115:169-73.
73. Klein ML., Van Buskirk EM., Friedman E., Gragoudas E., Chandra S. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch. Ophthalmol*. 1974;91(4):247-50.
74. Lee ST., Adelman RA. The treatment of recurrent central serous chorioretinopathy with intravitreal bevacizumab. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2011;27(6):611-4.
75. Lim JW., Kim MU. The efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2011;249(7):969-74.
76. Lim SJ., Roh MI., Kwon OW. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010;30(1):100-6.

77. Lin JM., Tsai YY. Retinal pigment epithelial detachment in the fellow eye of a patient with unilateral central serous chorioretinopathy treated with steroid. *Retina*. 2001;21:377–9.
78. Maier M., Stumpfe S., Feucht N., Strobl P., Rath V., Lohmann CP. Mineralocorticoid receptor antagonists as treatment option for acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologe*. 2014;111(2):173-80.
79. Mansuetta CC., Mason JO., Swanner J. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Ophthalmol*. 2004;137:1096-100.
80. Maruko I., Iida T., Sugano Y. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117:1792-9.
81. Moschos M., Brouzas D., Koutsandrea C. Assesment of central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Ophthalmologica*. 2007;221:292–8.
82. Michael JC., Pak J., Pulido de G., Venecia J. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am. J. Ophthalmol*. 2003;136:182–5.
83. Mitsui Y., Matsubara M., Kanagawa M. Xenon light-exposure as a treatment of central serous retinopathy (a preliminary report). *Nihon Ganka Kiyō*. 1969;20(3):291–4.
84. Mudvari SS., Goff MJ., Fu AD. The natural history of pigment epithelial detachment associated with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2007;27(9):1168–73.
85. Negi A., Marmor M.F. Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch. Ophthalmol*. 1984;102:445–9.
86. Nelson J., Saggau DD., Nielsen JS. Rifampin induced hepatotoxicity during treatment for chronic central serous chorioretinopathy. *Retin Cases Br Rep*. 2014;8(1):70–2.

87. Nicholson B., Noble J., Forooghian F., Meyerle C. Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment. *Surv. Ophthalmol.* 2013;2(58):103-26.
88. Novak MA, Singerman LJ., Rice TA. Krypton and argon laser photocoagulation for central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1987;7(3):162–9.
89. Pikkal J., Beiran I., Ophir A., Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1723–5.
90. Ravage ZB., Packo KH., Creticos CM., Merrill PT. Chronic central serous chorioretinopathy responsive to rifampin. *Retin. Cases. Br. Rep.* 2012;6(1):129-32.
91. Ross A., Ross AH., Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2011;22:166-73.
92. Sekiryu T., Iida T., Maruko I. Infrared Fundus Autofluorescence and Central Serous Chorioretinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010;51(10):4956-62.
93. Shukla D., Kolluru C., Vignesh TP., Karthikprakash S., Kim R. Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond).* 2008;22(1):100–6.
94. Slusher MM. Krypton red laser photocoagulation in selected cases of central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1986;6(2):81–4.
95. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1986;224:321-4.
96. Steinle NC., Gupta N., Yuan A., Singh RP. Oral rifampin utilisation for the treatment of chronic multifocal central serous retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2012;96(1):10–3.
97. Tatham A., Macfarlane A. The use of propranolol to treat central serous chorioretinopathy: an evaluation by serial OCT. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2006;22(2):145–9.
98. Tittl MK, Polska E., Kircher K. Topical fundus pulsation measurement in patients with active central serous chorioretinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121:975-8.

99. Tittl MK, Spaide RF., Wong D. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;128:63-8.
100. Torres-Soriano ME., García-Aguirre G., Kon-Jara V. A pilot study of intravitreal bevacizumab for the treatment of central serous chorioretinopathy (case reports). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008;246(9):1235–9.
101. Türkcü FM., Yüksel H., Sahin A. Effects of smoking on visual acuity of central serous chorioretinopathy patients. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2014;33(2):115–9.
102. Verma L., Sinha R., Venkatesh P., Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol.* 2004;4:15.
103. Weenink AC., Borsje RA., Oosterhuis JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2001;215:183-7.
104. Yannuzzi L.A. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1987;7:111–31.