

Andrey G. Shchuko,
MD, professor,
Irkutsk Branch of Sv. Fyodorov State Autonomous Eye Microsurgery,
Irkutsk State Medical Academy of continuing education;

Anna N. Zlobina,
Ophthalmosurgeon,
Irkutsk Branch of Sv. Fyodorov State Autonomous Eye Microsurgery;

Tatiana N. Jureva,
MD, professor,
Irkutsk Branch of Sv. Fyodorov State Autonomous Eye Microsurgery,
Irkutsk State Medical University

Criteria for Diagnostics of Central Serous Chorioretinopathy

Key words: central serous chorioretinopathy, detachment of retinal neuroepithelium, detachment of the retinal pigment epithelium, classification.

Annotation: Actuality. The common classification of central serous chorioretinopathy (CSCR), based on the presence or absence of leakage point fluorescein according to fluorescent angiography, does not reflect the true picture of the disease and not allows according only this criterion defining the algorithm of therapeutic measures and functional prognosis of the disease.

Purpose. To optimize CSCR diagnostic criteria defining the strategy of therapeutic measures and functional prognosis of the disease.

Materials and methods. A complete ophthalmological and physical examination of 101 men with central serous chorioretinopathy were made.

Results. Comparative analysis of the results of ophthalmic status examination, data of color Doppler mapping of orbital vessels, certain hormones that characterize metabolic processes and indices that reflect the degree of endothelial dysfunction, allowed distinguishing 3 clinical forms of the disease, the main criterion of their division served the area of destruction of pigment epithelium.

1. CSCR with local damage of pigment epithelium (with leakage point); 2. CSCR with extensive damage of the pigment epithelium with diffuse leakage; 3. CSCR with extensive damage of the pigment epithelium in conjunction with leakage point (recurrence of leakage). The criterion for determining the resistance to any kind of treatment is the combined change in retinal interface, accompanied by the formation of detachment not only neuro-, but the retinal pigment epithelium.

Conclusion. Development of new classification criteria of the disease allows already at the stage of diagnosis more accurately constructing an algorithm of therapeutic measures and determining the and prognosis of CSCR.

Актуальность. Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХР), несмотря на значительное количество исследований, остается одним из наименее изученных заболеваний органа зрения. Согласно обобщенным данным, представленным в Basic and Clinical Course Retina and Vitreous, 2001, заболевание имеет многофакторную этиологию,

сложный патогенез и характеризуется формированием участка локальной или мультифокальной фильтрации жидкости преимущественно в макулярной области сетчатки в результате нарушения барьерной и насосной функции пигментного эпителия (9).

Наличие большого количества разнообразных и в некоторых случаях противоречащих друг другу теорий формирования ЦСХР свидетельствует о том, что этиология заболевания до конца не изучена (15). Л.И. Балашевич с соавторами (2007), обобщая представления об этиопатогенезе ЦСХР, показал, что до сих пор параллельно существуют следующие гипотезы ее

формирования: неврогенная (16), гормональная (6), токсическая, сосудистая (1,2), аллергическая, инфекционная и наследственная (7), большинство из которых не нашли подтверждения в связи с отсутствием достаточного количества доказательного материала.

Предложенное в 1968 г. J.D. Gass и существующее на сегодняшний день разделение центральной серозной хориоретинопатии на острую и хроническую формы не отражает в полной мере клиническую картину заболевания и тяжесть патологического процесса, так как в основе этого деления лежит единственный признак - наличие или отсутствие точки ликеджа на флюоресцентной ангиограмме (5).

Возможно, именно отсутствие целостного представления об особенностях этиопатогенетических механизмов формирования центральной серозной хориоретинопатии и определяет недостаточную эффективность лечебных мероприятий (3,8).

Так, широко распространенные и общепринятые методы лечения - медикаментозная терапия, фокальная лазеркоагуляция точки ликеджа носят временный симптоматический характер, не всегда позволяют добиться желаемого клинического эффекта и избежать рецидивов заболевания в 25-44% случаев (4).

Все это определило **цель исследования**: оптимизировать критерии диагностики ЦСХР, определяющие тактику лечебных мероприятий и функциональный прогноз заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведены обследование и лечение 101 пациента мужского пола с центральной серозной хориоретинопатией (22 человека с острой формой заболевания, средний возраст $40,1 \pm 6,3$ лет; 79 – с хронической, средний возраст $44,8 \pm 11,4$ года).

Пациентам с острой формой ЦСХР выполнялась фокальная лазеркоагуляция точки просачивания. Пациентам с хронической формой ЦСХР выполнялась транспупиллярная термотерапия диска зрительного нерва диодным лазером с длиной волны 810 нм по разработанной технологии. После лазерного лечения контрольные диагностические обследования проводились через 1, 3 и 6 месяцев.

В качестве контрольной группы было обследовано 20 здоровых мужчин (средний возраст $39,2 \pm 5,4$ лет)

Комплексное обследование, кроме стандартных офтальмологических методов, включало оптическую когерентную томографию (ОСТ-HD Cirrus фирмы «Zeiss Meditec Inc» (США) с определением толщины сетчатки в макулярной зоне, высоты отслойки ретинального пигментного и нейроэпителлия сетчатки (10), флуоресцентную ангиографию (фундус-камера «Topcon» TRC-50DX, Япония) с оценкой степени повреждения пигментного эпителия. Состояние регионарной гемодинамики изучали с помощью ультразвуковой доплерографии (11) с определением систолической, диастолической, общей скорости кровотока и индекса резистентности в глазничной артерии, задних коротких цилиарных артериях, центральной артерии и вене сетчатки. Исследование эндокринного статуса включало: определение концентрации кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови. Исследование степени эндогенного воспаления сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции проводилось на основании: определения концентрации hsCRP (С-реактивного белка высокочувствительным методом) в сыворотке крови и микроальбумина в моче.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета программ «Statistica for Windows 8.0» методами вариационной статистики и включал дескриптивный, многофакторный дискриминантный и регрессионный анализы. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. Всестороннее исследование зрительной системы у пациентов с ЦСХР подтвердило известные изменения основных зрительных функций. Так, острота зрения при острой форме заболевания была снижена до $0,66 \pm 0,22$, при хронической до $0,56 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), показатель фосфена составил $84,0 \pm 14,29$ мкА и $111,53 \pm 33,6$ мкА ($p < 0,01$) соответственно. Также выявлено снижение критической частоты слияния мельканий при острой ЦСХР до $35,76 \pm 1,96$ Гц, при хронической до $32,9 \pm 3,16$ Гц ($p < 0,01$). Важным является тот факт, что площадь периметрических скотом соответствовала зоне отслойки нейроэпителлия, а ее глубина зависела от степени изменений пигментного эпителия (табл.1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика изменения периметрических показателей у пациентов с ЦСХР

Показатели	Контр.группа	Острая ЦСХР (1)	Хронич. ЦСХР (2)	р, Манна-Уитни
MD, дБ	$0,5 \pm 0,08$	$0,8 \pm 0,22$	$1,6 \pm 0,2$	1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
DV, дБ deg ²	$7,1 \pm 1,4$	$32 \pm 12,4$	$68 \pm 16,4$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01

Такие изменения показателей зрительной системы у пациентов с ЦСХР по сравнению с лицами группы контроля свидетельствуют о нарушении фотохимических процессов,

сопровождающихся снижением сенсорной чувствительности и нейрорепродуцируемости фоторецепторов, ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва, более выраженные при хронической форме ЦСХР с распространенной атрофией пигментного эпителия.

При анализе компьютерных томограмм больных с ЦСХР было выявлено, что толщина сетчатки в центральных отделах при острой форме ЦСХР в среднем составляет $224,9 \pm 85,3$ мкм, превышая данный показатель при хронической форме заболевания - $213 \pm 26,45$ мкм. Кроме того, по данным оптической когерентной томографии было установлено, что ЦСХР может протекать не только с изолированной отслойкой нейроэпителия, но и в комбинации с отслойкой пигментного эпителия сетчатки (рис.3). Сочетанное изменение ретинальной архитектоники наблюдалось у пациентов с острой формой заболевания в 45% случаев и в 67% у больных с хронической ЦСХР. Морфологическими особенностями отслойки пигментного эпителия являются ее изолированное положение и небольшие размеры: протяженность от 10 до 50 мкм и высота, как правило, не более 60 мкм.

Проведение флуоресцентной ангиографии показало, что для острой формы ЦСХР в ранней фазе исследования характерна визуализация одного или нескольких фокусов гиперфлуоресценции без признаков поражения окружающей ткани, что свидетельствует о наличии локальных дефектов пигментного эпителия и о повреждении внешнего гематоретинального барьера (рис.1А).



Рис. 1. А) ЦСХР с точкой лиекджа флуоресцеина; Б) ЦСХР с диффузным просачиванием флуоресцеина; В) ЦСХР с рецидивом просачивания флуоресцеина

При хронической ЦСХР в ранней фазе исследования определились очаги пятнистой гиперфлуоресценции размером от $\frac{1}{4}$ до 2 ДД, что соответствовало площади атрофии пигментного эпителия. По данным ФАГ было выделено две клинические формы заболевания.

Первая форма наблюдалась у 59 пациентов (63,9%). В этих случаях в поздней венозной фазе исследования определялось диффузное просачивание флуоресцеина в проекции измененного пигментного эпителия с дальнейшим накоплением красителя под отслоенным нейроэпителием сетчатки (рис.1Б).

Вторая форма наблюдалась у 20 пациентов (36,1%), у которых в поздней венозной фазе исследования на фоне диффузной атрофии пигментного эпителия визуализировалась четко выраженная точка просачивания флуоресцеина с дальнейшим накоплением красителя под отслоенным нейроэпителием сетчатки (рис.1В).

При исследовании регионарной гемодинамики выявлено наличие выраженной хориоидальной ишемии, о чем свидетельствовали изменения показателей в системе задних коротких цилиарных артерий: снижение систолической скорости кровотока при хронической форме ЦСХР на 46,6%, при острой – на 32,7%, диастолической скорости кровотока на 18,6% и 14,1%, а также средней скорости кровотока в течение сердечного цикла на 33,2% и 20,2% соответственно, а также значительное увеличение индекса резистентности сосудистой стенки (рис.2). Возможно, что хориоидальная ишемия запускает и поддерживает процесс хориоидальной дисфункции, приводя к повышению проницаемости хориокапилляров и образованию отслойки пигментного и нейроэпителия сетчатки в макулярной области.

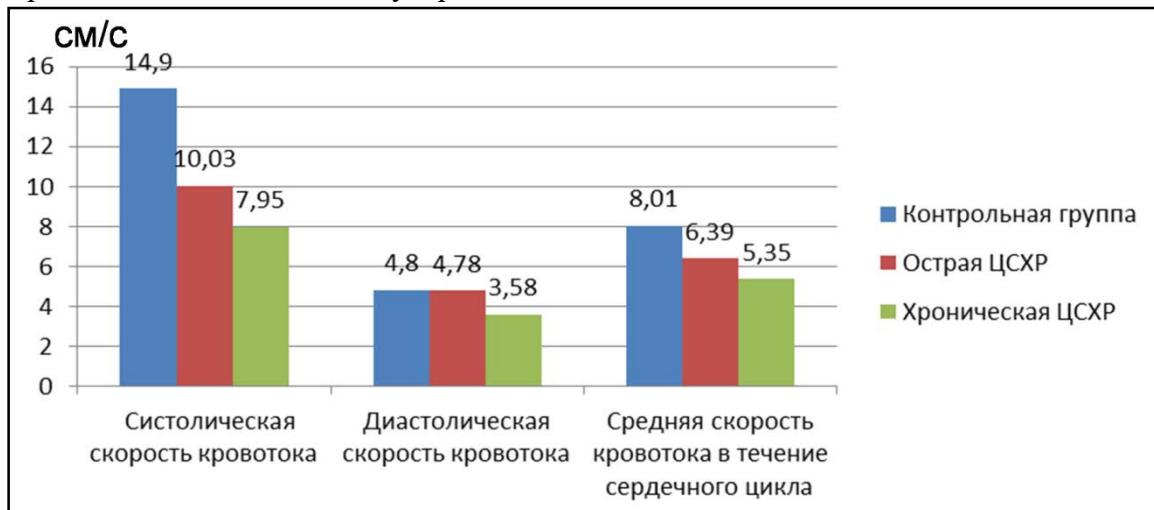


Рис. 2. Изменение показателей региональной гемодинамики в системе задних коротких цилиарных артериях у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$)

Дальнейшее выяснение факторов риска и этиологической детерминанты развития ЦСХР было основано на изучении состояния различных звеньев эндокринной регуляции показателей хронического эндогенного воспаления сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что ЦСХР сопровождается значительным изменением эндокринного статуса (табл.2). Так, уровень кортизола крови при острой форме заболевания превышал референтное значение на 124,1%, а при хронической на 85,1%. Кроме того, при острой форме ЦСХР выявлено повышение тестостерона на 40%, а при хроническом течении заболевания его резкое снижение на 48,6% по сравнению с показателями группы контроля, что свидетельствует о нарушении взаимодействия симпатической и парасимпатической систем, которые участвуют в поддержании метаболизма тканей, а их дисбаланс вызывает ангиоспазм, значительную задержку NaCl в тканях, что может поддерживать их отек.

В ходе исследования были выявлены изменения в функционировании и гипотиреоидной системы. Установлено, что интегральные индексы, отражающие функцию щитовидной железы у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР, были меньше такового показателя контрольной группы в 2 и 4 раза соответственно. Такое состояние можно характеризовать как субклиническую эутиреоидную гипотиремию, которая

стимулирует продукцию эндотелиального оксида азота, повышение концентрации которого лежит в основе развития эндотелиальной дисфункции (12).

Таблица 2

Изменение уровня гормонов у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР (M±s)

Показатели	Контрольная группа (1) N=20	Острая форма ЦСХР (2) N=22	Хроническая форма ЦСХР (3) N=36	p, Манна-Уитни
Кортизол, нмоль/л	249,4±81,5	558,96±104,5	461,7±147,05	1-2<0,01 1-3<0,01
Тестостерон, нмоль/л	17,2±2,4	24,03±5,08	8,83±3,98	1-2<0,01 1-3<0,01 2-3<0,01
Т3, нмоль/л	1,89±1,61	2,59±1,54	1,75±0,5	
Т4, нмоль/л	67,4±32,1	65,48±32,2	71,48±10,22	
ТТГ, мкМЕ/мл	1,94±0,8	1,41±0,5	2,44±1,11	2-3<0,01
нормир. Т3+ Т4/ТТГ	-0,047±0,01	-0,02±0,03	-0,012±0,02	1-2<0,01 1-3<0,01

Многочисленные современные исследования показали, что в клинической практике в отличие от короткоживущих цитокинов, наиболее информативным и показательным маркером эндогенного воспаления сосудистой стенки является hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок (13,14). Определение концентрации hsCRP методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в сыворотке крови у пациентов с ЦСХР позволило выявить значительное увеличение его концентрации на 144,6% при хронической форме заболевания и на 33,3 % при острой форме ЦСХР по сравнению с группой контроля (табл.3), что свидетельствует о наличии воспаления и ишемии в интиме сосуда.

С целью выявления системных микрососудистых нарушений у пациентов с ЦСХР было проведено исследование микроальбумина в моче. Установлено, что уровень микроальбумина при хронической форме ЦСХР превышал данный показатель группы контроля в 5 раз, а при острой - в 4 раза. Причем в 95% случаев у пациентов с распространенным поражением пигментного эпителия этот показатель был выше референтного значения (20 мг/л). Такие изменения свидетельствуют о начальных стадиях поражения клеточных мембран почечного клубочка и могут подтверждать наличие у пациентов с ЦСХР системной эндотелиальной дисфункции.

Таблица 3

Исследование уровня концентрации hsCRP в сыворотке крови и микроальбумина в моче у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР (M±s)

Показатели	Контрольная группа (1) N=20	Острая форма ЦСХР (2) N=22	Хроническая форма ЦСХР (3) N=36	p, Манна-Уитни
hsCRP, мг/л	0,56±0,11	0,76±0,09	1,37±0,19	1-3<0,01
Микроальбумин в моче, мг/л	5,0±0,2	18,7±0,65	26,3±0,4	1-2<0,01 1-3<0,01 2-3<0,01

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ЦСХР является патологическим процессом, в патогенезе которого, независимо от этиологического фактора, важную роль играют нарушение гормональной регуляции, наличие хронического воспаления в сосудистой стенке, что поддерживает и, возможно, запускает системную эндотелиальную дисфункцию, а эндотелий хориокапилляров и пигментный эпителий сетчатки выступает своеобразной мишенью в реализации патологического процесса.

Хориоидальная ишемия приводит к повышению проницаемости хориокапилляров и вызывает формирование отслойки пигментного эпителия, а в случаях формирования сквозных дефектов напрямую приводит к отслойке нейросенсорной сетчатки. Длительные структурные нарушения сопровождаются нарастающей функциональной депрессией колбочек и ганглиозных клеток сетчатки и, в конечном счете, снижением остроты зрения. При этом степень изменения исходной реактивности организма и нарушения зрительных функций коррелируют с площадью и глубиной поражения пигментного эпителия сетчатки. Таким образом, степень альтерационных изменений пигментного эпителия является тем критерием, который определяет клинический характер заболевания и алгоритм необходимых лечебных мероприятий.

Индивидуальная оценка результатов лечения пациентов с различными формами ЦСХР показала, что у больных с комбинированным изменением ретинальной архитектоники, характеризующимся сочетанием отслойки нейро- и пигментного эпителия сетчатки, фокальная лазеркоагуляция точки ликеджа при острой форме и транспупиллярная термотерапия при хронической ЦСХР не позволяют получить полный анатомо-реконструктивный и функциональный результат. На фоне лечения в этих случаях сохраняется отслойка пигментного эпителия, что сопровождается снижением остроты зрения и глубокой депрессией периметрических индексов (рис.3,4).

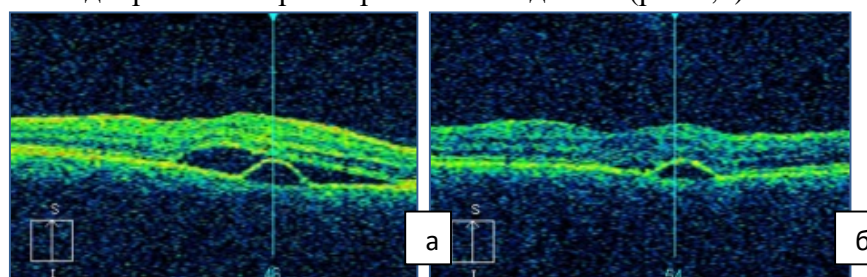


Рис. 3. ОСТ-изображение сетчатки макулярной зоны пациента с острой формой центральной серозной хориоретинопатии и комбинированным изменением ретинальной ткани: а – до лечения толщина сетчатки 201 мкм, высота отслойки нейроэпителия 198 мкм, высота отслойки пигментного эпителия 87 мкм; б – через месяц после фокальной лазеркоагуляции толщина сетчатки 197 мкм, высота отслойки нейроэпителия 60 мкм, высота отслойки пигментного эпителия 87 мкм

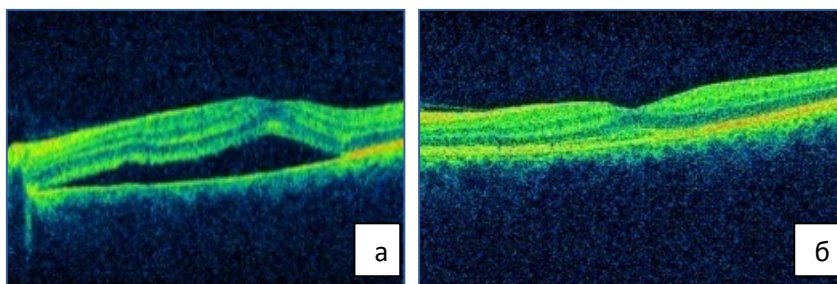


Рис. 4. ОСТ-изображение сетчатки макулярной зоны пациента с острой формой центральной серозной хориоретинопатии и изолированной отслойкой нейроэпителия: а – до лечения толщина сетчатки 246 мкм, отслойка нейроэпителия 204 мкм, отслойка пигментного эпителия не определяется; б – через месяц после фокальной лазеркоагуляции толщина сетчатки 186 мкм, отслойки нейро- и пигментного эпителия нет

Таким образом, отслойка ретинального пигментного эпителия является прогностически неблагоприятным признаком течения всех форм ЦСХР и обуславливает резистентность к проводимому лечению.

Заключение. Полученные результаты позволили оптимизировать классификацию ЦСХР, выделив следующие клинические формы:

1. ЦСХР с локальным дефектом пигментного эпителия (с точкой просачивания);
2. ЦСХР с распространенной атрофией пигментного эпителия с диффузным просачиванием;
3. ЦСХР с распространенной атрофией пигментного эпителия в сочетании с точкой ликеджа (рецидив просачивания).

Каждая из представленных форм может протекать а) с изолированной отслойкой нейроэпителия сетчатки; б) с комбинированной отслойкой нейро- и пигментного эпителия.

Определение на этапе первичной диагностики клинической формы ЦСХР, прогностических критериев течения заболевания по данным ФАГ и ОСТ и изменений исходной реактивности организма позволяет персонифицировать лечебную тактику, повышает ее эффективность, а также способствует уменьшению числа рецидивов заболевания.

References:

1. Gass JD. Central serous chorioretinopathy and white subretinal exudation during pregnancy: *Arch Ophthalmol*, 1991, 109; 677–681.

2. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS. et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy: *Arch. Ophthalmol*, 1994, 112; 1057–1062.
3. Iida T, Kishi S, Hagimura N. et al. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 1999, 19; 508–512.
4. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R. et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2009, 29; 1469–1473.
5. Katznelson LA, Morozova TI, Bunin AY. *Vascular diseases of the eye*. Moscow, *Medicine*, 1990; 193.
6. Marmor MF. New hypothesis on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment: *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*, 1988, 226; 548–552.
7. Moschos M, Brouzas D, Koutsandrea C. et al. Assessment of central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Ophthalmologica*, 2007, 221 (5); 292–298.
8. Sekiryu T, Iida T, Maruko I. et al. Infrared Fundus Autofluorescence and Central Serous Chorioretinopathy; *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010, 51(10); 4956–4962.
9. Shchuko AG, Zlobina AN, Iureva TN. Etiopathogenic approaches to diagnostics and treatment of acute and chronic central serous chorioretinopathy: *Ophthalmology*, 2013, 2; 14-19.
10. Shchuko AG, Malyshev VV. *Optic coherence tomography in diagnostics of ocular diseases*. Moscow, GEOTAR-MEDIA, 2010; 128.
11. Shchuko AG, Zhukova TN, Iureva TN. *Ultrasound diagnostics in ophthalmology*. Moscow, *Ophthalmology*, 2013; 128.
12. *Clinical Endocrinology: a guide*: Ed.by N.T. Srakova. 3rd edition. Saint-Petersburg, Piter, 2002; 576.
13. Veljkov VV. C-reactive protein in the laboratory diagnostics of acute inflammation and in the assessment of risk of vascular pathologies: *Clinical laboratory consultation*, 2008, 2 (21); 37-48.
14. Volkova NV, Kazakov YV, Malyshev VV. The syndrome of "endogenous inflammation" as the most important factor in the formation of invalidity of pathways of intraocular fluid outflow after fistulizing antiglaucomatous surgery: *Bulletin ESSC SB RAMS*, 2011, 6; 20-24.
15. Zlobina AN, Iureva TN. Central serous chorioretinopathy: Laser surgery of vascular pathology of fundus: Ed AG. Shchuko. Moscow, *Ophthalmology*, 2014; 158-175.
16. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy: *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*, 1986, 84; 799–845.