

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С. Н. ФЕДОРОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Станишевская Ольга Михайловна

**КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ
ХОРИОРЕТИНОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУБПОРОГОВОГО
МИКРОИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ 577 НМ
В СОЧЕТАНИИ С ИНЪЕКЦИЯМИ ТРОМБОЦИТАРНОЙ
АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ**

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Черных Валерий Вячеславович.

Новосибирск – 2022

Оглавление

	Стр.
Введение.....	4
ГЛАВА 1. ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕРОЗНАЯ ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Этиология центральной серозной хориоретинопатии.....	12
1.2. Современные представления о патогенезе центральной серозной хориоретинопатии.....	15
1.3. Методы лечения центральной серозной хориоретинопатии.....	18
1.4. Биомедицинский клеточный продукт в офтальмологии.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	35
2.2. Дизайн исследования.....	42
2.3. Методы исследования.....	45
2.4. Статистическая обработка данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СУБПОРОГОВОГО МИКРОИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ	48
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ.....	52
4.1. Технология приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.....	52
4.2. Методика применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки).....	54
4.2.1. Обоснование метода применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекции крылонёбной ямки.....	54
4.2.2. Обоснование и методика применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы проекции крылонёбной ямки у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией.....	57

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗОЛИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СУБПОРОГОВОГО МИКРОИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И ТРОМБОЦИТАРНОЙ ПЛАЗМЫ.....	61
5.1. Клинико – функциональные результаты применения изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении центральной серозной хориоретинопатии.....	61
5.2. Клинико-функциональные результаты предлагаемого метода в лечении центральной серозной хориоретинопатии.....	67
5.3. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с предлагаемым методом лечения центральной серозной хориоретинопатии.....	72
5.3.1. Анализ показателей остроты зрения у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией СМЛВ.....	73
5.3.2. Анализ показателей толщины сетчатки у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией СМЛВ.....	75
5.3.3. Анализ показателей высоты отслойки нейроэпителия у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией СМЛВ.....	77
5.3.4. Анализ показателей светочувствительности у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией СМЛВ.....	79
5.3.5. Частота осложнений и рецидивов центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией СМЛВ.....	81
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) – хроническое заболевание, характеризующееся идиопатической серозной нейросенсорной отслойкой сетчатки и/или отслойкой ретинального пигментного эпителия (РПЭ), с изменениями, чаще всего ограниченными макулой и связанными с нарушениями барьерной, транспортной, насосной и цитокинпродуцирующей функций РПЭ, повышенной проницаемостью мембраны Бруха, а также просачиванием жидкости из хориокапилляров через РПЭ в субретинальное пространство (Водовозов А.М., 1986; Гуро М.Ю. и соавт., 2012; Дога А.В. и соавт., 2014; Гойдин А.П. и соавт., 2015; Щуко А.Г. и соавт., 2015; Yannuzzi L.A., 2010; Liew G. P. et al., 2013; Nicholson B. P. et al., 2013; Daruich A. P. et al., 2015; Chen G. P. et al., 2017; Lai W.Y. P. et al., 2017; Sugiura A., 2017; Yu L. P. et al., 2018).

Центральная серозная хориоретинопатия распространена и имеет тенденцию к росту среди молодого работоспособного населения и занимает 4-е место среди заболеваний глаз; чаще выявляется среди мужчин (Kitzmann A.S et al., 2008; Wang M. et al., 2008; Chen G.P. et al., 2017).

Для ЦСХ характерно как самоизлечение, так и рецидивирование в 30% случаев. Риск перехода в хроническую форму ЦСХ связан с развитием необратимых изменений в макулярной зоне (Dolar-Szczasny J. et al., 2018).

Этиология ЦСХ многофакторная: основное представление об этиопатогенезе заболевания связано с повышением уровня стероидов и реакцией на них хориокапилляров (Мацко Н.В., Гацу М.В., 2021), также среди причин возникновения заболевания могут быть инфекции (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты), алерго-токсическое воздействие, в литературе описаны сосудистая, гормональная, нейрональная и генетическая природа заболевания (Redman S.I., 1945; Si-Boen-Lian, 1964; Polak B.C. et al., 1995; Prunte C., Flammer J., 1996; Kim J.Y. et al., 2018).

Отсутствие единого представления об этиологии и патогенезе ЦСХ не позволяет в полной мере добиться эффективности лечебных мероприятий, т.к. традиционные методы лечения, такие как сосудорасширяющие средства, деконгестанты, транквилизаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, антигистаминные препараты, антимикробные препараты, антиагреганты, антиоксиданты и витамины, не препятствуют возникновению рецидивов и их положительный эффект находится за рамками доказательной медицины (Imamura Y. et al., 2009; Semeraro F. et al., 2013; Kim Y.J. et al., 2018; Nikkhah H. et al., 2018).

Применение лазерных технологий в лечении сосудистых заболеваний глазного дна (диабетическая ретинопатия, тромбоз вен сетчатки, ЦСХ, макулопатии, макулодистрофии) позволяет снизить выраженность патологического процесса, стабилизировать и улучшить зрительные функции (Мазунин И.Ю., 2009; Рыков С.А. и соавт., 2012; Пшеничников М.В. и соавт., 2017; Kang S. et al., 2016; Mehta P.H. et al., 2017; Wood E.H. et al., 2017). Одним из вариантов лазерного воздействия при ЦСХ, направленного на снижение повреждающего действия, стала разработка технологии субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМИЛВ) (Акопян В.С. с соавт., 2015), использование которой позволяет избежать морфофункциональных изменений нейросенсорной сетчатки.

В настоящее время данная методика широко используется в лечении ЦСХ. Её преимуществом является возможность проведения лазерного лечения при наличии парафовеолярной точки просачивания и отсутствии явной точки фильтрации. Несмотря на большую эффективность использования СМИЛВ, нельзя гарантировать отсутствие хронизации патологического процесса и возникновения рецидивов ЦСХ (Nugent R.B., Lee G.A., 2015).

Хроническое течение ЦСХ, характеризующееся нарушением целостности структур хориоретинального комплекса, приводит к неполному восстановлению функций нейросенсорной сетчатки, со снижением

функционального результата у данной группы пациентов (Piccolino F.C. et al., 2008).

Длительность отслойки нейроэпителия при ЦСХ влияет на изменения фоторецепторов и ворсинок клеток пигментного эпителия. При давности отслойки нейроэпителия более 6 недель со стороны фоторецепторов отмечается отек и их альтерация. В исследованиях показано, что пациенты с отслойкой нейроэпителия в 70% случаев имеют шанс вернуться к начальной остроте зрения, если отслойка сохраняется не более 6 недель. Именно поэтому целесообразно проведение более щадящего лечения в максимально ранние сроки (Luthert P.J., Chong N.H., 1998; Hisatomi T. et al., 2002; Zacks D.N. et al., 2003; Breukink M.V. et al., 2016).

Необходимость активного лечения ЦСХ, внедрение новых безопасных методик, направленных на ускорение резорбции субретинальной жидкости, не вызывает сомнений.

В настоящее время при лечении заболеваний различных органов и систем используются достижения регенеративной медицины, направленные на восстановление структур и функций органов и тканей, в том числе и органа зрения. К перспективным терапевтическим биомедицинским клеточным продуктам можно отнести и аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами (Minihan M. et al., 1997; Sanchez-Avila R.M. et al., 2018).

В настоящее время тромбоцитарная плазма (ТП) достаточно широко используется при лечении офтальмологических заболеваний. Отмечена эффективность глазных капель на основе аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении вторичных нарушений роговицы при глаукоме (Panda A. et al., 2012; Avila M.Y. et al., 2018). Дополнительное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы увеличивает анатомическую целостность сетчатки при проведении витрэктомии в случаях разрывов сетчатки в макулярной зоне (Шкворченко Д.О. и соавт., 2016; Alio J.L. et al., 2017). Отмечены положительные результаты лечения тяжелой формы сухого глаза с применением аутологичной плазмы, обогащенной

тромбоцитами (Sanchez-Avila R.M. et al., 2018). Эффективность плазмы, обогащенной ростовыми факторами, показана у трех пациентов с нейротрофическим кератитом II и III стадии (Marquez-de-Aracena R. et al., 2007). Глазные капли на основе обогащенной тромбоцитами плазмы для лечения химических ожогов роговицы способствовали эпителизации, повышению остроты зрения (Panda A. et al., 2012), а также у пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии (Майчук Д.Ю. и соавт., 2017).

Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, в лечении пациентов с ЦСХ не применялась, а изучение её лечебного потенциала при ЦСХ представляется актуальным для науки и практического здравоохранения.

Вышеизложенное позволило сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать комплексный метод лечения центральной серозной хориоретинопатии с использованием субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутологичной плазмы и оценить клинико-функциональные результаты лечения.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи.

Задачи исследования:

1. На основании ретроспективного анализа лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия изучить клинико-функциональные результаты и оценить эффективность методики.

2. Разработать метод комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с курсом инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции.

3. Провести анализ клинико-функциональных результатов лечения изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении центральной серозной хориоретинопатии.

4. Провести анализ клинико-функциональных результатов предлагаемого метода в лечении центральной серозной хориоретинопатии.

5. Провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с предлагаемым методом лечения центральной серозной хориоретинопатии.

Научная новизна

1. Разработан и запатентован оригинальный метод комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в сочетании с курсом инъекций тромбоцитарной аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции для органа зрения.

2. Впервые в клинической практике исследована структурно-функциональная эффективность сочетания субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (577 нм) с курсом инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами в проекцию крылонебной ямки, в отдаленные сроки после операции (до 12 мес.) в сравнительном аспекте с субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием (577 нм) в качестве монотерапии при лечении центральной серозной хориоретинопатии.

3. Доказано, что разработанный комплексный метод обеспечивает большую эффективность лечения центральной серозной хориоретинопатии, позволяет ускорить прилегание нейроэпителия и восстановление зрительных функций, позволяя сократить период лечения и восстановления пациентов.

Практическая значимость

1. Разработанная технология, заключающаяся в комплексном лечении центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия 577 нм с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, позволяет ускорить восстановление функциональных показателей (отслойка нейроэпителия, светочувствительность).

2. Разработанная технология позволяет снизить частоту рецидивов при центральной серозной хориоретинопатии.

3. Результаты исследования расширяют область применения тромбоцитарной аутоплазмы в лечении глазных заболеваний.

4. Показана безопасность разработанной методики в течение всего срока наблюдения (до 1 года).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Разработанный метод комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии, заключающийся в сочетании субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, позволяет ускорить резорбцию субретинальной жидкости и прилегание нейроэпителия, улучшить функциональные показатели сетчатки и уменьшить частоту рецидивов.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ. Схема лечения включена в клиническую практику Новосибирского филиала (лечение центральной серозной хориоретинопатии).

Материалы работы используются в научно-педагогической деятельности кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (раздел «Заболевания сетчатки»).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент РФ на изобретение: № 2629804 от 04.09.2017г.: Станишевская О.М., Малиновская М.А., Братко В.И., Тонкопий О.В., Черных В.В., Трунов А.Н., Повещенко О.В. «Способ лечения центральной серозной хориоретинопатии». Заявка № 2016139230 от 06.10.2016

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017), на XIV Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзозоологического воздействия на внутреннюю среду организма» (Чолпон-Ата, Кыргызия, 2018), на XIII Международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (Новосибирск,

2018), XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2019), на XXXI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Оренбургская конференция офтальмологов – 2020» (Оренбург, 2020), на XIV Международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (Новосибирск, 2021), на научно-клинической конференции ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2021), на Всероссийском Пироговском офтальмологическом форуме (Москва, 2021).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения и выводов. Содержимое изложено на 130 страницах, работа иллюстрирована 23 таблицами и 22 рисунками. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 206 литературных источников, в том числе 42 отечественных и 164 иностранных.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в отборе и офтальмологическом обследовании пациентов, а также проведении этапа субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия и введения тромбоцитарной массы. Автором лично проведены поиск и анализ научной литературы, оценка полученных данных и их статистическая обработка, написание и оформление диссертационной работы и автореферата.

Работа выполнена в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России» (директор – доктор медицинских наук, профессор В.В. Черных).

ГЛАВА 1. ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕРОЗНАЯ ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) – хроническое заболевание, характеризующееся идиопатической серозной нейросенсорной отслойкой сетчатки и/или отслойкой ретинального пигментного эпителия (РПЭ), с изменениями, чаще всего ограниченными макулой и связанными с нарушениями барьерной, транспортной, насосной и функций РПЭ, повышенной проницаемостью мембраны Бруха, а также просачиванием жидкости из хориокапилляров через РПЭ в субретинальное пространство [9, 10, 12, 13, 41, 66, 122, 128, 145, 181, 197, 196].

Заболевание считается четвертым по распространенности среди всех видов патологии сетчатки после возрастной дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии и окклюзии центральной вены сетчатки. Оно имеет тенденцию к росту среди молодого работоспособного населения и чаще выявляется среди мужчин среднего возраста [64, 78, 115, 194]. В связи со склонностью к хронизации, частотой рецидивов просачивания при ЦСХ до 30%, возможностью потери зрения и инвалидизации ЦСХ представляет собой серьезную медико-социальную проблему.

1.1. Этиология центральной серозной хориоретинопатии

Данное хориоретинальное заболевание имеет многофакторную этиологию, сложный патогенез и взаимосвязь с системными процессами в организме. Впервые эта патология была описана как «центральный рецидивирующий ретинит» воспалительного генеза [191].

Отсутствие понимания причины появления такой патологии привело к тому, что заболевание описывалось под разными названиями: центральный

серозный ретинит, серозный макулит, идиопатическая серозная отслойка макулы, центральная серозная ретинопатия или хориопатия [9, 54].

Внедрение в диагностику заболевания методов флуоресцентной ангиографии (ФАГ) и, в дальнейшем сканирующей лазерной офтальмоскопии позволило выявить пропитывание красителя через дефекты РПЭ, которое вело к отслойке нейросенсорной сетчатки в макулярной области [12]. Анализируя флюоресцеин-ангиографические признаки данной патологии, Gass J.D. в 1967 году ввел термин «центральная серозная хориоретинопатия» [85].

Поражение обоих глаз выявляется в 40% случаев наблюдений ЦСХ, особенно в случаях хронического течения заболевания, однако на момент верификации патологии частота билатерального поражения показана в 4% случаев [62].

Кроме этого, для данной патологии характерно более частое возникновение среди европеоидной и монголоидной рас и в меньшей степени среди негроидной расы [49, 61].

Среди возможных этиологических аспектов возникновения ЦСХ выделяется: инфекционная (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты), аллерго-токсическая, сосудистая, гормональная, нейрональная и генетическая природа [110, 155, 157, 159]. Нет консенсуса в понимании причин развития ЦСХ.

Первая теория возникновения ЦСХ основывалась на психогенно-связанной теории Horniker (1927), полагавшей, что ангионевротические пациенты чувствительны к спазму сосудов сетчатки [цит. по 91].

О роли нервной системы в инициации ЦСХ, у пациентов с аффективным типом личности, при эмоциональной лабильности сообщал Yanuzzi L. (1986), как следствие психологического стресса и гиперактивации симпатической нервной системы, что ведет к увеличению катехоламинов и кортизола [181, 198]. Гормоны могут быть индукторами ЦСХ, в частности, стероидные гормоны, например на фоне гиперкортицизма (болезнь Кушинга, стресс, беременность, гормон-продуцирующие опухоли). Часто на фоне лечения

кортикостероидами (васкулиты, болезнь Крона, рак молочной железы, гепатиты) возникает ЦСХ. В основе развития ЦСХ при лечении кортикостероидами лежит повышение чувствительности РПЭ и эндотелиоцитов кровеносных сосудов к катехоламинам за счет влияния на ионные каналы и рецепторы к нейротрансмиттерам, а также за счет стимуляции транскрипции и экспрессии гена адренергического рецептора [56, 100, 155, 157].

Роль катехоламинов и гормонов в индукции ЦСХ подтверждается анализом их содержания в моче больных на фоне острой активации заболевания, что отражает возможную дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [89], дефицит ростовых факторов, в частности фактора роста тромбоцитов (PDGF), активатор клеток РПЭ [57].

Рядом авторов выявлена сезонность возникновения эпизодов ЦСХ, преимущественно в весеннее время (апрель, март), а также связь с высоким уровнем гистамина крови и приступами бронхиальной астмы. Эти данные наводят на мысль о возможной аллергической природе заболевания [5, 61].

Кроме того, к факторам риска развития данной патологии традиционно относят повышенное употребление никотина и кофе, эмоциональный стресс, переохлаждение, наличие у пациентов эмметропического и слабого гиперметропического типов рефракции [3].

Многочисленные теории формирования центральной серозной хориоретинопатии носят незавершенный характер. Каждая из этих теорий подтверждена немногочисленными клиническими исследованиями, а эффективность воздействия на данные патологические факторы была доказана лишь частично.

Согласно данным научной литературы, структура этиологии ЦСХ многообразна, поэтому в большинстве случаев причина заболевания остается неизвестной, большинство авторов рассматривает данное патологическое состояние как идиопатическую ЦСХ.

Отсутствие целостного представления о механизмах формирования центральной серозной хориоретинопатии и определяет отсутствие патогенетически ориентированных и клинически эффективных лечебных мероприятий.

1.2. Современные представления о патогенезе центральной серозной хориоретинопатии

Полагают, что основным патогенетическим аспектом формирования ЦСХ является хориоидальная несостоятельность, как следствие локального повышения проницаемости хориокапилляров, что ведет к повреждению вышележащих слоев клеток РПЭ [60, 121, 132, 179].

Длительное давление жидкости на РПЭ способствует генерализованному нарушению насосной функции, при этом накапливается жидкость в субэпителиальном пространстве, формируются микроразрывы и точечные дефекты, что ведет к проникновению жидкости в субретинальное пространство и формированию отслойки нейроэпителия [3, 89, 107, 196].

Данное предположение патогенеза ЦСХ подтверждается результатами современных технологий визуализации внутриглазных структур, в том числе и на уровне РПЭ – мембрана Бруха – хориоидея [62, 73, 98, 112, 171].

Ангиография с индоцианином зеленым (ICG) выявила задержку заполнения артериального русла, застой и расширение вен, застой в хориокапиллярном русле с увеличением гидростатического давления, что проявлялось гиперфлуоресценцией, т.е. указывает на гиперпроницаемость с повышенной фильтрацией жидкости в хориоретинальном направлении, что способствует формированию зон локальной хориокапиллярной ишемии (области локальной гипофлуоресценции, расположенной вокруг точки просачивания). Нарушение циркуляции в хориоидея выявлено при исследовании скорости хориоидального кровотока при доплеровской флуорометрии. Так, при ЦСХ его скорость снижается на 45% на стороне

поражения, что является следствием наличия зон локальной хориокапиллярной ишемии. При проведении спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки при ЦСХ выявлено утолщение хориоидеи как на стороне поражения, так и на парном глазу по сравнению со здоровыми лицами [27, 99, 108, 196].

Существует также гипотеза патогенеза ЦСХ как следствия локального или генерализованного поражения клеток РПЭ сетчатки с нарушением барьерной и насосной функций, секрецией ионов и формированием обратного тока жидкости в хориоретинальном направлении. Так, при ФАГ выявляются мультифокальные дефекты на уровне РПЭ в виде точек фильтрации, а при проведении спектральной ОКТ – локальная отслойка нейроэпителия без или в сочетании с отслойкой пигментного эпителия сетчатки глаза [89, 138, 170, 171]. При исследовании аутофлюоресценции глазного дна при длине волны 488 и 787 нм четко определяют зоны атрофии и дегенерации РПЭ, субретинальных депозитов и статус клеток РПЭ (по уровню меланина и липофусцина в клетках). Дискутируется также теория патогенеза ЦСХ, основанная на сочетании расстройства гемодинамики на уровне хориоидеи и повреждения клеток РПЭ.

Существенная роль в патогенезе ЦСХ отводится катехоламинам и кортизолу. Так, при введении норадреналина в эксперименте формируются фокальная дегенерация клеток РПЭ и нарушения в эндотелиоцитах хориокапилляров. Кортизол, повышая эффект норадреналина, способствует повышению ломкости и порозности сосудов хориоидеи, и в то же время, кортизол тормозит процессы регенерации/репарации РПЭ, подавляет активность фибробластов и синтез компонентов внеклеточного матрикса, повреждает мембрану Бруха. Дисфункция симпатической и адренергической систем при стрессовых ситуациях способствует формированию ЦСХ. Как следствие спазма сосудов хориоидеи образуются зоны локальной ишемии, что ведет к нарушению гемо- и гидродинамики [18, 22]. Локализация точки фильтрации жидкости и зоны отслойки сетчатки в экстрафовеолярной области

способствует генерализации поражения РПЭ, т.к. накапливающаяся в субретинальном пространстве жидкость в силу гравитационных сил стекает в нижние отделы глазного дна и образованию нисходящей отслойки нейроэпителлия (ОНЭ). Длительное существование ОНЭ сетчатки в свою очередь способствует атрофии РПЭ и снижению зрительных функций. Макулярный отек ведет к развитию вторичной хориоидальной неоваскуляризации сетчатки [128].

Выделяют острую и хроническую формы ЦСХ. Для острой формы характерно возникновение патологии у людей молодого возраста, благоприятный прогноз (обычно самостоятельное закрытие точек фильтрации, резорбция субретинальной жидкости и прилегание ОНЭ сетчатки через 3-6 месяцев в 70-90% случаев), формирование идиопатической ОНЭ, как следствие, появление «активной точки фильтрации» в области дефекта РПЭ [22]. Хроническая форма ЦСХ развивается в более старшем возрасте пациентов, имеет место чаще двустороннее поражение глаз, наличие обширных ОНЭ как следствие декомпенсации клеток РПЭ, ведущее к необратимым атрофическим изменениям в центральных отделах сетчатки и нарушению зрительных функций [40, 105].

Заключая данный раздел можно сказать, что согласно данным научной литературы, нет единого представления о механизмах формирования ЦСХ и основным патогенетическим аспектом ее развития является хориоидальная несостоятельность. Ведущая роль принадлежит дисфункции симпатической и адренергической систем, приводящей к повышению ломкости и порозности сосудов хориоидеи, нарушению гемо- и гидродинамики. Длительное существование ОНЭ сетчатки в свою очередь способствует атрофии РПЭ и снижению зрительных функций.

1.3. Методы лечения центральной серозной хориоретинопатии

Отсутствие единого представления об этиологии и патогенезе ЦСХ не позволяет в полной мере добиться эффективности лечебных мероприятий при данной патологии.

С учетом известного факта, что при первичном выявлении ЦСХ на ранних этапах формирования заболевания у молодых больных возможно самопроизвольное выздоровление, многие врачи выбирают тактику наблюдения за такими пациентами. Они должны проходить периодическое обследование с целью оценки риска прогрессирования заболевания, в частности ОНЭ [97]. Пациенты, получающие терапию кортикостероидными препаратами, должны наблюдаться не реже, чем один раз в две недели и, при наличии такой возможности, стероидную терапию желательно отменить [110].

В лечении ЦСХ с разной степенью эффективности применяются:

- консервативное медикаментозное лечение;
- прямая фокальная лазерная коагуляция сетчатки точки просачивания;
- фотодинамическая терапия;
- интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза;
- субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие.

Многообразие существующих консервативных методов лечения отражает различные гипотезы развития патологического процесса. Целью лечебных мероприятий является активация процессов резорбции серозной жидкости из субретинального или субпигментного пространства. Традиционные методы лечения, такие как сосудорасширяющие средства, деконгестанты, транквилизаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, антигистаминные препараты, антимикробные препараты, антиагреганты, антиоксиданты и витамины, не препятствуют возникновению рецидивов и их эффективность не доказана [99, 100, 111, 147, 148, 173].

В качестве лечебных средств при ЦСХ могут быть использованы антагонисты глюкокортикоидов (мифепристон, кетоконазол, рифампицин, финастерид), метотрексат, ацетазоламид, аспирин, физические методы лечения (транспупиллярная термотерапия), но все это требует дальнейшего исследования эффективности и безопасности при данной патологии [14, 18, 88].

Выявление у больных ЦСХ взаимосвязи со стрессом и высокими уровнями сывороточных катехоламинов привело к попыткам использования β -блокаторов адренергических рецепторов (тримепранола, метопролола, пропранолола) [65, 93]. Однако препараты не показали своей эффективности.

В качестве метода лечения ЦСХ исследовано применение ацетазоламида и дорзоламида. Их терапевтический эффект определен ингибированием карбоангидразы IV в РПЭ, что стимулирует резорбцию субретинальной жидкости и ретинальную адгезию [67].

До появления субпорогового микроимпульсного лазерного лечения существенная доля в схеме лечения ЦСХ принадлежала антагонистам минералокортикоидных рецепторов, что основано на одном из возможных патогенетических звеньев формирования заболевания, а именно чрезмерной проницаемости хориоидеи. Известно, что всплески уровней эндогенного (кортизол) и экзогенных глюкокортикоидов ассоциируются с ЦСХ, и что глюкокортикоиды обладают аффинностью к минералокортикоидным рецепторам. Механизм, связывающий субретинальное накопление жидкости и активность глюкокортикоидов, предполагает преактивацию глазных минералокортикоидных рецепторов опосредовано через сверхэкспрессию последних или повышенную стимуляцию. В экспериментах на лабораторных животных показано, что при внутриглазном введении альдостерона или же высоких доз глюкокортикоидов возрастает активность ионных и водных каналов на внешней лимитирующей мембране [200]. Аналогичная картина наблюдается и при экспериментах с человеческими клетками Мюллера (клетки глиальной линии) [206].

После внутривенного введения альдостерона отмечено накопление жидкости в субретинальном пространстве и это ассоциировано с вазодилатацией, ликедежем хориоидальных сосудов и утолщением хориоидеи. В исследовании на 18 больных с ЦСХ, длящейся более 3 месяцев, назначение 25 мг спиронолактона (50 мг/сутки) в течение 12 недель, выявлено уменьшение высоты субретинальной жидкости с 219 до 100 мкм, а общая центральная толщина сетчатки уменьшилась с 405 до 287 мкм [92]. При этом отмечено значимое влияние на максимально корригируемую остроту зрения (МКОЗ, от английского best-corrected visual acuity). В проспективном, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании на 16 больных с ЦСХ с давностью заболевания 3 месяца и более, получавших спиронолактон в дозе 50 мг или плацебо в течение 30 дней, показано, что спиронолактон значимо снижал ОНЭ [58].

В ретроспективном исследовании показана эффективность лечения ЦСХ эплереноном по данным МКОЗ и ОНЭ. Так, МКОЗ снижается с 0,4 до 0,27 LogMAR и значимо уменьшается количество субретинальной жидкости до 100 мкм спустя 3 месяца у 14 больных с ЦСХ [167]. Схожие результаты получены у 13 больных в лечении хронической формы ЦСХ [176]. Полное исчезновение ОНЭ наблюдается в 35-67% случаев, что связано с различной дозировкой препарата. Авторы на 27 больных (27 глаз) оценили эффект эплеренона [204]. Показано, что эплеренон улучшает МКОЗ, в 80% случаев способствует рассасыванию субретинальной жидкости, уменьшению толщины центрального отдела макулы. Таким образом, полученные данные позволяют использовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов в схеме лечения ЦСХ.

Применение лазерных технологий в лечении сосудистых заболеваний глазного дна (диабетическая ретинопатия, тромбоз вен сетчатки глаза, ЦСХ, макулопатии, макулодистрофии) позволяет снизить выраженность патологического процесса, стабилизировать и улучшить зрительные функции [2, 24, 33, 34, 106, 139, 193].

До настоящего времени «золотым стандартом» терапии ЦСХ остается пороговая фокальная лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) в точке просачивания жидкости, расположенной за пределами фовеальной аваскулярной зоны. Фокальная лазерная фотокоагуляция направлена на устранение ликеджа (точки фильтрации, от английского leakage). Лечение преследует основную цель – «закрытие» дефекта РПЭ, выявляемого при флюоресцентной ангиографии [66, 127].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность, работа в непрерывном режиме лазерного излучения имеет ряд ограничений. Режим работы лазера и энергетическое воздействие на пигментный эпителий предполагают формирование атрофического хориоретинального рубца в месте облучения и прогрессивное развитие атрофии РПЭ и фоторецепторов, формирование относительных центральных и парацентральных скотом, повышает вероятность образования неоваскуляризации хориоидеи. В связи с этим фокальная ЛКС противопоказана при субфовеальной точке фильтрации жидкости. Кроме того, в случае хронического течения процесса с частым рецидивированием, когда требуются неоднократные повторные лазерные вмешательства, проведение нескольких сеансов ЛКС в непрерывном режиме приводит к рубцеванию и прогрессивному развитию атрофии РПЭ. Таким образом, подобрать энергию в единичном импульсе без развития лазериндуцированных хориоретинальных повреждений очень сложно.

Одним из способов лечения ЦСХ является применение фотодинамической терапии (ФДТ). Возможность использовать фотосенсибилизаторы для ФДТ при ЦСХ обусловлена прямым влиянием на эндотелий хориоидальных капилляров, вызывая их окклюзию, что снижает просачивание жидкости в субретинальное пространство [52]. Таким образом, ФДТ может считаться патогенетической терапией при ЦСХ. По данным ангиографии с индоцианином зеленым у больных с ЦСХ, получивших лечение ФДТ с вертепорфином, показано исчезновение ОНЭ в 60% случаев [150, 196]. Во всех случаях через 1 месяц после лечения отмечено улучшение

клинической картины ЦСХ и офтальмологических показателей: ОНЭ, ликеджа, МКОЗ спустя 6 месяцев. Это послужило основанием полагать, что воздействие на причинно-следственные механизмы повышения сосудистой проницаемости может способствовать более быстрому разрешению ОНЭ в ассоциации с более быстрым восстановлением зрительной функции и меньшим рецидивированием заболевания [126, 127].

Однако обширное применение ФДТ при ЦСХ возымело появление негативных эффектов терапии (пигментация в зоне фотодинамической терапии, атрофия РПЭ, неперфузионная ишемия хориоидальных капилляров и неоваскуляризация хориоидеи) [115, 120, 121].

Одним из способов нивелирования негативных эффектов ФДТ является снижение дозы препарата. В рандомизированном клиническом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании эффективности половинчатой дозы фотодинамической терапии (от английского *half-dose of photodynamic therapy*) с ФДТ вертепорфином на 63 глазах с давностью ЦСХ 3 месяца, рандомизированных по данным ангиографии с индоцианином зеленым, часть пролечена половинчатой дозой ФДТ с вертепорфином (3 мг/м^2), а другая часть получила плацебо. Спустя 12 месяцев в 94,9% случаев фотодинамической терапии отмечено полное исчезновение ОНЭ по сравнению с аналогичным показателем в плацебо-группе в 57,9% случаев, а также по данным МКОЗ при таком способе проведения фотодинамической терапии достигнуты лучшие результаты [63]. Половинчатая доза ФДТ сравнивалась с эффективностью фокальной лазерной фотокоагуляции в работе, где на 14 глазах проведена половинчатая ФДТ, а на 12 глазах лечение фокальной фотокоагуляцией. Через 1 месяц большая часть пациентов, пролеченных половинчатой фотодинамической терапией, показала полную абсорбцию субретинальной жидкости, без значимого улучшения остроты [123]. В работе на 13 глазах (11 больных), пролеченных стандартной или половинчатой фотодинамической терапией, отмечено снижение толщины центрального отдела сетчатки, исчезновение субретинальной жидкости в 53,8% случаев [74].

В рандомизированном клиническом исследовании на 131 пациенте проведено сравнение эффективности и безопасности половинчатой фотодинамической терапии в сравнении с 30% дозы при острой ЦСХ. Показано, что половинчатая доза фотодинамической терапии дает лучший результат по снижению субретинальной жидкости, ликеджа по данным флуоресцентной ангиографии, рецидиву ОНЭ [202]. У 60 больных (68 глаз) с хронической формой ЦСХ оценивали эффект 30% дозы вертепорфина при ФДТ [93]. Показано, что толщина субфовеальной хориоидеи снижалась через 6 месяцев (с $381,23 \pm 83,29$ до $374,08 \pm 102,81$ мкм), толщина центральной хориоидальной, верхней, нижней и темпоральной капиллярной сетей также значительно снижалась, а толщина слоя фоторецепторного отдела сетчатки возрастала. Кроме этого, авторы отмечают улучшение МКОЗ и в 92,6% случаев – исчезновение субретинальной жидкости. У 25 больных с не разрешившейся ЦСХ, получивших половинчатую дозу при проведении ФДТ, исследовали толщину сетчатки по данным ОКТ [189]. Показано, что толщина центрального отдела сетчатки и МКОЗ возросли после проведения фотодинамической терапии.

Эффективность использования половинчатой дозы ФДТ в сравнении с высокой плотностью нанесения лазерных аппликатов при выполнении СМЛВ у 179 больных ЦСХ изучена в работе ряда авторов в 2018 году [187]. Показано, что в 67,2% случаев рассасывается субретинальная жидкость, улучшается МКОЗ в группе использования половинчатой дозы ФДТ. Также, сравнивали эффективность стандартной ФДТ с половинчатой дозой терапии при хронической форме ЦСХ на 42 глазах без рандомизации [161]. Авторы не выявили различий по МКОЗ и частотой полного исчезновения субретинальной жидкости между группами, хотя в группе, пролеченных стандартной ФДТ, на 8 глазах выявлена выраженная неперфузионная ишемия хориоидальных капилляров, а в оппозитной группе такого не наблюдалось. В данном исследовании не удалось четко сформулировать протокол проведения ФДТ. Данный способ терапии при ЦСХ требует уточнений в плане влияния ФДТ на

атрофию хориоидеи, на частоту рецидивов, кумулятивный эффект фотодинамической терапии.

В попытке снизить проницаемость хориоидальных сосудов при ЦСХ применяются антитела к фактору роста эндотелия сосудов (anti-VEFG therapy) [68, 141, 147, 180, 181].

Лечение anti-VGEF препаратами острой или хронической ЦСХ показало наличие положительного влияния на клиническую картину заболевания [49, 51, 64]. В то же время, фотодинамическая терапия в половинчатой дозе превосходит эффект anti-VEFG терапии по количеству больных с полным устранением субретинальной жидкости (88,9% против 12,5% случаев) и снижением проницаемости хориоидальных капилляров. Отсутствие большого рандомизированного продолжительного исследования эффективности anti-VEFG терапии при ЦСХ не позволяет внедрить ее в широкую практику. В ретроспективном анализе 42 глаз при ЦСХ, пролеченных интравитреальным введением бевацизумаба, оценивали влияние на субретинальное скопление жидкости по данным ОКТ [99]. Показали, что только в 60% случаев отмечен положительный эффект на уровень субретинальной жидкости и МКОЗ.

В другой работе оценивали эффективность сочетания фотодинамической терапии с anti-VEFG терапией (бевацизумаб, афлиберцепт) при ЦСХ: показано полное рассасывание субретинальной жидкости, снижение толщины центрального отдела сетчатки и длительное отсутствие рецидивов [47]. В аналогичном исследовании у 17 больных (18 глаз) авторы отметили значительное уменьшение субретинальной жидкости, но без видимого влияния на МКОЗ [70]. При интравитреальном введении афлиберцепта у 12 больных ЦСХ отмечено улучшение МКОЗ [155].

Появление в клинической практике методики субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМИЛВ) предоставляет новые возможности в лечении патологии сетчатки. Данное микроимпульсное лазерное воздействие, предполагает передачу энергии в виде серии ультракоротких микросекундных импульсов, что снижает чрезмерное

повышение температуры в клетках-мишенях и тем самым, уменьшает повреждающее действие лазера [71, 116, 125, 133, 164].

В попытке избежать морфофункциональных изменений, вторичных по отношению к фотокоагуляции сетчатки, особенно таких, как парацентральная скотома, формирование рубца и появление хориоидальной неоваскуляризации, исследовали эффект субпорогового лазерного облучения сетчатки при ЦСХ, гарантирующего отсутствие коагуляционного некроза структур глазного дна.

Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие с желтой длиной волны 577 нм проводится с целью контролируемого повышения температуры в клетках РПЭ до сублетального уровня, суммарный температурный эффект которых вызывает денатурацию фракции меланопротеиновых гранул РПЭ, а также стимулирует продукцию ряда биологически активных веществ, вовлеченных в патогенез заболеваний сосудов сетчатки [76, 102, 133].

Иммуногистохимические и гистологические исследования РПЭ после такого воздействия выявили не только процессы миграции и пролиферации клеток в область лазерного облучения, но и выработку и активацию внутриклеточных восстановительных факторов роста, участвующих в процессе заживления патологического очага как на уровне РПЭ, так и на уровне хориоидеи [149].

Установлено, что клетки РПЭ после лазерного воздействия увеличивают образование пигментного фактора эпителиального происхождения (PEDF), снижающего хориоидальную сосудистую гиперпроницаемость (за счет увеличения синтеза окклюдина и защиты перицитов), ускоряющего перифовеальный капиллярный кровоток, замедленный при ЦСХ, и обладающего выраженным нейротрофическим, нейропротективным и антиоксидатным действием [2, 149, 190, 189].

В клетках РПЭ в ответ на лазерное воздействие идет выработка матриксных металлопротеиназ (ММП-9 и ММП-2), улучшающих насосную функцию клеток РПЭ и транспортную функцию мембраны Бруха, усиливая,

таким образом, отток субретинальной жидкости и способствуя рассасыванию серозной ОНЭ сетчатки [79, 119, 201].

Технология СМЛВ подтверждена успешными экспериментальными и клиническими исследованиями зарубежных и отечественных ученых и настоящее время широко распространена в лечении ЦСХ [4, 6, 15, 16,17, 80, 81, 116].

Основоположником селективной ретинальной терапии является Roider J., который с 1993 году изучил и предложил использовать микроимпульсный режим излучения зеленого спектра (514 нм) для лечения патологии макулярной области, в том числе и ЦСХ [162].

В литературе описаны результаты использования СМЛВ при макулярном отеке после хирургического удаления идиопатической эпиретинальной мембраны. Отмечено повышение остроты зрения, светочувствительности, уменьшение толщины сетчатки по данным ОКТ [19, 90, 118].

Проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности СМЛВ (15 глаз) и фотодинамической терапии (18 глаз) ЦСХ [152]. Показано, что после проведения СМЛВ выше параметры МКОЗ, отмечено снижение толщины центрального отдела сетчатки с 287 ± 126 до 138 ± 40 мкм, исчезновение субретинальной жидкости в 80% случаев.

Сравнительный анализ эффективности СМЛВ с фокальной лазерной коагуляцией при лечении фокального ликеджа РПЭ при ЦСХ проведен у 28 пациентов [137]. В 66,7% случаев отмечено полное рассасывание субретинальной жидкости в группе с фокальной коагуляцией точки фильтрации и в 64,3% случаев в группе СМЛВ. В то же время, в группе СМЛВ не выявлено повреждений РПЭ.

Эффективность СМЛВ при ЦСХ исследована у 41 пациента: 19 – проведено СМЛВ длиной волны 810 нм, в группе контроля (22 пациента) – лечение не проводилось [34]. После СМЛВ отмечено повышение остроты зрения, снижение высоты отслойки нейроэпителлия. В то же время, у 5 больных

выявлен рецидив с возникновением точки фильтрации в другой области сетчатки и отслойки нейроэпителия. В случаях повторных сеансов терапии отмечено полное прилегание отслойки нейроэпителия, острота зрения 0,9-1,0.

Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие не оказывает повреждающего влияния на клетки РПЭ. Кратковременные импульсы диодных лазеров по данным гистологических исследований выявили незначительные изменения РПЭ сетчатки. В сравнительном исследовании эффекта лазерной фотокоагуляции микроимпульсным диодным и стандартным аргоновым лазером у больных с острой формой ЦСХ было показано, что восстановление остроты зрения, контрастной чувствительности и отсутствие парацентральной скотомы выше при лечении микроимпульсным лазером [190].

Несмотря на многообразие применяемых методик в лечении ЦСХ нельзя избежать рецидивов заболевания и хронизации патологического процесса. Хроническое течение ЦСХ, характеризующее нарушением целостности структур хориоретинального комплекса, приводит к неполному восстановлению функций нейросенсорной сетчатки, со снижением функционального результата у данной группы пациентов [2, 156].

Длительность отслойки нейроэпителия при ЦСХ влияет на изменения фоторецепторов и ворсинок клеток пигментного эпителия. При давности отслойки нейроэпителия более 6 недель со стороны фоторецепторов отмечается отек и их альтерация. В исследованиях показано, что пациенты с отслойкой нейроэпителия в 70% случаев имеют шанс вернуться к начальной остроте зрения, если отслойка сохраняется не более 6 недель. Именно поэтому целесообразно проведение более щадящего лечения в максимально ранние сроки [59, 95, 133, 200].

Необходимость активного лечения ЦСХ, внедрение новых безопасных методик, направленных на ускорение резорбции субретинальной жидкости, не вызывает сомнений.

Указанное стало иницирующим моментом для поиска новых подходов к лечению ЦСХ, которые бы могли повысить эффективность использования СМЛВ с длиной волны 577 нм. Перспективным, с нашей точки зрения, для этих целей является использование аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами [141, 167]. В настоящее время она широко используется в различных областях офтальмологии с хорошими клиническими результатами.

1.4. Биомедицинский клеточный продукт в офтальмологии

Регенеративная медицина, использующая в качестве терапевтического средства биомедицинский клеточный продукт, представляющий собой клетки (линию клеток), продукты секреции клеток (линии клеток), а также сочетание друг с другом или с лекарственными препаратами, является перспективным направлением в медицине, преследующим цель восстановления структуры и функций тканевых дефектов, в том числе и глаза. В качестве клеток могут быть использованы следующие: стволовые мезенхимные клетки, эндотелиальные прогениторные клетки, фибробласты, гемопоэтические стволовые клетки, клетки роговицы глаза, клетки лимба глаза. В основе действия клеток лежат два механизма: прямой, связанный с встраиванием стволовых/прогениторных клеток вместо дефекта тканей, и паракринный, обусловленный действием продуцируемых стволовыми/прогениторными клетками широкого спектра биологически активных веществ, вовлеченных в процессы пролиферации, дифференцировки и гибели клеток [20, 27, 31]. Так, мезенхимальные стволовые клетки продуцируют нейротрофины, семейство полипептидов, вовлеченных в дифференцировку, выживание и регенерацию нейронов, например, ганглиозных клеток сетчатки [5].

Химические ожоги глаз составляют 11,5-22,1% от всех повреждений глаз и требуют длительной терапии. В качестве терапевтических средств могут быть использованы аутологичная сыворотка, пуповинная сыворотка, обогащенная тромбоцитами плазма и суспензия из амниотической оболочки.

Трансплантация амниотической мембраны является перспективным хирургическим способом лечения при химических ожогах глаз для ускорения процессов заживления дефектов эпителия, снижения боли и восстановления остроты зрения [175].

В экспериментах на животных показана способность костномозговых мезенхимных стволовых клеток дифференцироваться в фоторецепторы [130]. Введение стволовых/прогениторных клеток в супрахориоидальное пространство крысам с пигментной дегенерацией сетчатки способствовало сохранению функциональной активности клеток сетчатки [36]. Кондиционные среды, получаемые от культивирования стволовых/прогениторных клеток, также используются для терапии дегенеративных процессов в органах и тканях [103].

Одним из действующих компонентов кондиционных сред являются экзосомы, продуцируемые клетками и содержащие различные биологические материалы, защищенные от повреждения мембраной. В последнее время множество исследований посвящено этой проблеме и возможности использования таких экзосом для регенеративной медицины.

Так, в работе на экспериментальной модели дегенерации сетчатки глаза при стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс показано, что экзосомы от мезенхимных стволовых клеток из васкулярной фракции жира, по данным гистологического исследования, способствуют организации клеточного компонента сетчатки, что связывают с действием микро-РНК-222 [165]. На экспериментальной модели увеита, индуцированного введением крысам липополисахарида в подушечку лапки, было показано, что введение кондиционной среды от стволовых клеток матки человека способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, количества лейкоцитов в водянистой влаге и тканях глаза, что ведет к подавлению воспалительной реакции [55].

Введение аутологичных костномозговых мезенхимальные стволовых клеток больным с пигментной дегенерацией сетчатки и атрофией зрительного

нерва ретробульбарно и в субтеноново пространство способствовало улучшению остроты зрения [30].

В эксперименте на кроликах (144 глаза) исследован эффект имплантации биологических контейнеров, содержащих механоактивированную плаценту или же крупноизмельченную плаценту (Ромащенко А.Д., и др. 2011). Отмечено ускорение процессов репарации (фибробластическая реакция, коллагенообразование и неоваскулогенез) в группе с механоактивированной плацентой.

В качестве биомедицинского клеточного продукта с положительным результатом при возрастной дегенерации макулы использовали аутологичный пигментный эпителий сетчатки после удаления хориоидальной неоваскуляризационной мембраны [132].

В ходе экспериментальных и клинических исследований по регенерации повреждений роговицы стволовыми/прогениторными клетками, в частности, букальными кератиноцитами показано, что отсутствие стволовых клеток эпителия роговицы препятствует генерации функционального эпителия роговицы кератиноцитами, но они способны стимулировать резидентные клетки лимба, опосредованно через продукцию биологически активных веществ [20, 37, 159]. Проводили анализ использования стволовых клеток, получаемых как из глаза, так и вне глазного происхождения (мезенхимные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, эмбриональные стволовые клетки) для лечения повреждения стромы роговицы (кератоконус, дистрофия роговицы) и отметили способность клеточных технологий восстанавливать целостность роговицы [42].

Активированные полиадениловой-полиурациловой кислотой аутологичные лейкоциты используют для лечения повреждения тканей переднего отдела глаза, терапевтический потенциал обусловлен продукцией цитокинов, таких как TGF β 1, TGF β 2, PDGF-AB, VEGF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, ИНФ- α , ИНФ- γ , TNF- α [1; 2].

Обсуждаются перспективы использования и проводятся клинические испытания в лечении патологии сетчатки индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками из эмбриональных стволовых клеток с индукцией дифференцировки в пигментный эпителий и возможностью их интеграции в сетчатку [168, 170].

Об использовании клеток пигментного эпителия из индуцированных плюрипотентных клеток у больных с влажной формой макулодистрофии сообщается в работе ряда авторов 2017 года [136].

Показана способность регенеративного потенциала первичного, вторичного и третичного лимбального эксплантата приживляться в экспериментальной модели дефицита стволовых клеток лимба, в частности, достигнуто восстановление целостности поверхности глазного яблока [173].

При экспериментальной модели у животных географической атрофии, последней стадии сухой формы возрастной макулярной дегенерации у человека, характеризующейся утратой пигментного эпителия сетчатки, исследовали эффект имплантации человеческих эмбриональных стволовых клеток, полученных из пигментного эпителия сетчатки, показана их выживаемость в течение 4 недель, миграция в субретинальном пространстве [153].

Перспективным терапевтическим биомедицинским клеточным продуктом являются препараты производные крови, в том числе и аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами [140, 150, 168].

На экспериментальной модели пролиферативной витреоретинопатии у крыс исследовали роль инсулиноподобного ростового фактор-связывающего белка-6 (IGFBP-6) и эффект его на пигментный эпителий сетчатки-J (RPE-J) [207]. Крысам интравитреально вводили клетки RPE-J в сочетании с плазмой, обогащенной тромбоцитами, через 8 недель отмечено увеличение уровней IGFBP-6 в стекловидном теле и сыворотке крови, уровни экспрессии мРНК IGFBP-6 в сетчатке увеличились.

В работе исследован эффект субтенонового введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы при пигментном ретините [47]. В этом проспективном открытом клиническом исследовании, проведенном в период с сентября 2016 г. по февраль 2017 г., приняли участие 48 пациентов с пигментным ретинитом (71 глаз) с различной степенью сужения поля зрения. Плазму вводили 37 пациентам (49 глаз). Группу сравнения составили 11 пациентов, имевших симметричное двустороннее сужение поля зрения обоих глаз. Среди этих 11 пациентов в один глаз вводили аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами, в другой глаз – аутологичную плазму, обедненную тромбоцитами. Общая продолжительность исследования составила 9 недель. Улучшение остроты зрения отмечено у 19 пролеченных аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами.

У пациентки с макулопатией зрительной ямки использование аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, способствовало рассасыванию субретинальной жидкости, контактированию между зрительной ямкой и субретинальным пространством, улучшению зрительной функции [184].

Витрэктомия и тампонада газом являются хирургическим методом реконструкции разрывов сетчатки в макулярной зоне, а дополнительное введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, увеличивает анатомическую целостность сетчатки глаза [41, 141].

У 6 пациентов (7 глаз) с высокой миопией исследовали эффективность введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, как адьюванта при проведении витрэктомии [78]. Анатомическая целостность достигнута в 100% случаев, отмечена тенденция улучшения остроты зрения: с исходной $0,66 \pm 0,36$ LogMAR до $0,52 \pm 0,25$ LogMAR. Эффективность аутологичного концентрата тромбоцитов при первичной витрэктомии исследована в работе Nadal J. с соавт. (2015) [144]. Отмечено улучшение зрительных функций, полное рассасывание интратетинальной жидкости, прикрепление сетчатки в месте отслойки.

Авторы показали, что количество тромбоцитов в аутологичной плазме, обогащенной тромбоцитами, не оказывает существенного влияния на терапевтический потенциал биомедицинского клеточного продукта при лечении персистентных эпителиальных дефектов глаз [163].

В слепом одноцентровом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании у 83 пациентов со сниженной продукцией слезной жидкости при синдроме сухого глаза, 44 были пролечены аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, и 39 получали капли на основе гиалуроната натрия. Результаты показали снижение выраженности клинической симптоматики, улучшение зрительной функции, снижение гиперемии и окрашивания роговицы и конъюнктивы, снижение значений теста Ширмера и осмолярности в группе, получившей лечение плазмой [84].

Лечение аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, тяжелой формы сухого глаза ведет к снижению окрашивания роговицы [49].

В проспективном интервенционном нерандомизированном исследовании эффекта монотерапии плазмой на 68 пациентах со средней и тяжелой формой синдрома сухого глаза показано снижение выраженности симптоматики заболевания в 87,5% случаев, улучшение зрительных функций [44].

Отмечена эффективность глазных капель на основе плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении вторичных нарушений роговицы при глаукоме [167].

Об эффекте лечения дефектов роговицы глазными каплями на основе производных от крови, где отмечено стимулирование пролиферации и миграции клеток факторами, содержащимися в каплях [87].

Эффективность плазмы, обогащенной ростовыми факторами при лечении 38 пациентов с нейротрофическим кератитом II и III стадии отмечена в работе Salz D.A. с соавт. (2015) [167].

Глазная форма реакции «трансплантат против хозяина» рассматривается как системное воспалительное заболевание, которое часто регистрируется при

синдроме сухого глаза может быть пролечена препаратами производными крови, включая плазму, обогащенную ростовыми факторами [45].

Аутологичная плазма, обогащенная PDGF, в форме глазных капель при острой реакции «трансплантат против хозяина», способствовала снижению симптоматики заболевания [154].

При лечении плазмой, обогащенной тромбоцитами, и сывороткой крови в форме глазных капель персистирующих эпителиальных дефектов роговицы после инфекционного кератита, не выявлено существенных различий в уровнях TGF- β 1, TGF- β 2, EGF, витамина А и фибронектина, но плазма показала лучшую эффективность [111].

Глазные капли на основе плазмы, обогащенной тромбоцитами, для лечения химических ожогов роговицы, способствовали эпителизации, улучшению остроты зрения [152].

Показано, что субконъюнктивальная аппликация обогащенной тромбоцитами плазмы при ожогах роговицы приводит к лучшей эпителизации роговицы и конъюнктивы, укорочению времени болезни [138].

Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении ЦСХ еще не использовалась, и изучение её терапевтического потенциала при лечении ЦСХ в сочетании с СМЛВ представляется актуальным.

Таким образом, поиск методов лечения ЦСХ, которые способствовали восстановлению зрительных функций и уменьшали рецидивирование процесса актуален. Отсутствие целостного понимания этиологии и патогенеза ЦСХ затрудняет проведение патогенетической терапии; неэффективность консервативной терапии побуждает к развитию новых методов лечения заболеваний глаза с использованием фотодинамической терапии, лазерных технологий, транспупиллярной термотерапии, anti-VEGF препаратов, а также внедрению достижений в области клеточных технологий на основе стволовых/прогениторных клеток, а также продуктов активации и секреции этими клетками биологически активных веществ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа основана на анализе клинико-функциональных данных обследования и лечения 240 человек (240 глаз), включая результаты исследования эффекта субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМИЛВ) (n=30) и комбинации СМЛВ с введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (n=30), при центральной серозной хориоретинопатии.

2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Работа выполнена в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России. Исследования проводились в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». У всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение офтальмологического обследования, проведение лечения и использование данных в научных целях.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Работа основана на анализе клинико-функциональных данных обследования и лечения 240 человек (240 глаз). Из их числа непосредственно клинический материал составили 60 человек (60 глаз), данные результатов обследования и лечения 180 пациентов (180 глаз) были представлены архивными материалами. Все пациенты были пролечены в Новосибирском

филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в 2016-2017 гг.

Были проанализированы истории болезней 180 пациентов (180 глаз), получавших лечение с помощью субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия. Мужчин – 143, женщин – 37. Средний возраст составил $37,4 \pm 4,3$ лет.

В исследование комплексной методики включены 60 пациентов с центральной серозной хориоретинопатией с давностью заболевания не ранее 6 недель после появления первых субъективных симптомов заболевания (51 мужчина и 9 женщин, в возрасте от 28 до 63 лет), находившихся на лечении в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (4-е офтальмологическое отделение). Диагноз ЦСХ верифицирован на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения России (Новосибирский филиал).

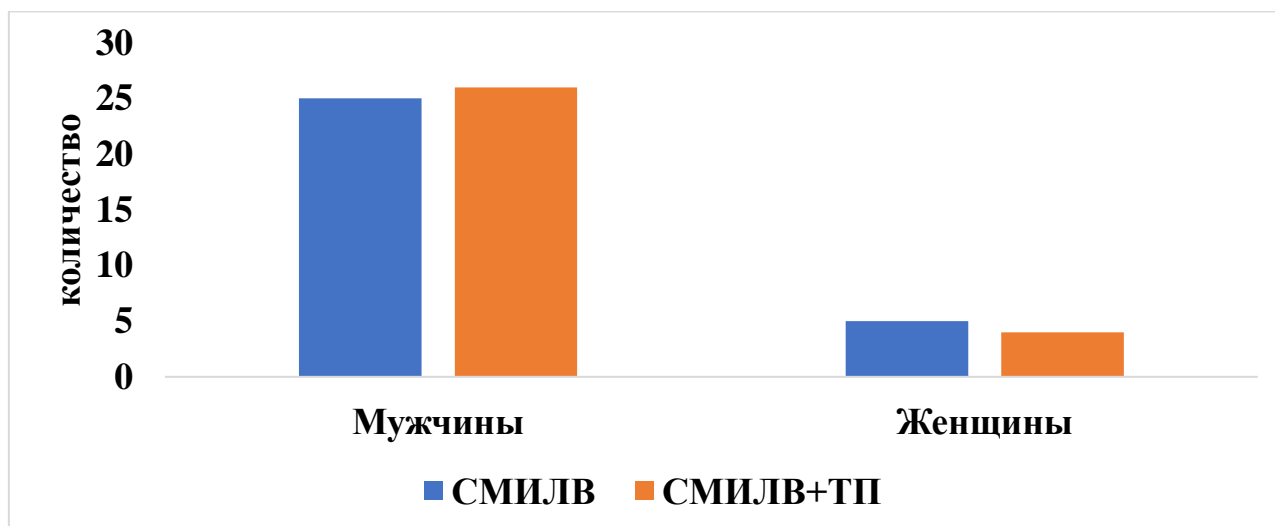
Диагноз ЦСХ выставлен на основании клинических признаков (искажение видимого объекта, снижение остроты зрения, появление пятна перед глазом) и данных нарушения функции зрения: наличия серозной отслойки нейроэпителия и/или отслойки пигментного эпителия, имевшего четкую округлую или овальную форму и небольшие размеры в макулярной области, отсутствия макулярного рефлекса (по данным биомикроскопии), наличия серозной ретинальной отслойки, с выявлением топографии и высоты отслойки РПЭ (по данным ОКТ), наличия или отсутствия неоваскуляризации (по данным ОКТ ангиографии), наличия точки фильтрации, как минимум одной, в виде «дыма из трубы» или диффузного просачивания с определением характера расположения точек фильтрации (фовеолярно, парафовеолярно, экстрафовеолярно) по данным ФАГ. Окончательный клинический диагноз устанавливался на основании результатов объективных методов визуализации внутриглазных структур (ФАГ, ультразвуковое исследование, ОКТ

макулярной зоны) и функциональных изменений по данным микропериметрии.

Исследуемые группы были охарактеризованы по полу, возрасту, локализации точек просачивания, энергии лазерного излучения и количеству импульсов в ходе проведения СМЛЛВ. Также на этапе разделения между исследуемыми группами оценена корректность формирования групп по остроте зрения, толщине сетчатки, высоте отслойки нейроэпителия, параметрам светочувствительности.

В группу сравнения и в основную группу вошли по 30 человек (по 30 глаз) с острой формой ЦСХ, имевших отслойку ретинального пигментного и нейроэпителия сетчатки не более 3 месяцев с момента появления первых жалоб на ухудшение функции зрения. Патологический процесс характеризовался наличием локального дефекта РПЭ с просачиванием флуоресцеина по данным ФАГ.

По количеству мужчин и женщин исследуемые группы сопоставимы (Рисунок 1; $p_u > 0,05$). В группу сравнения включены 25 мужчин и 5 женщин, в опытную группу - 26 мужчин и 4 женщины.



Здесь и далее по тексту:

СМЛЛВ – субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие;

ТП – аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами

Рисунок 1 – Количество мужчин и женщин в исследуемых группах пациентов с острой формой центральной серозной хориоретинопатией

По возрасту исследуемые группы больных с ЦСХ не отличались (Рисунок 2). Средний возраст мужчин опытной группы составил $43 \pm 5,4$ лет, женщин $45 \pm 3,2$ лет. Средний возраст мужчин группы сравнения составил $41 \pm 3,5$ лет, женщин – $39 \pm 4,7$ лет.

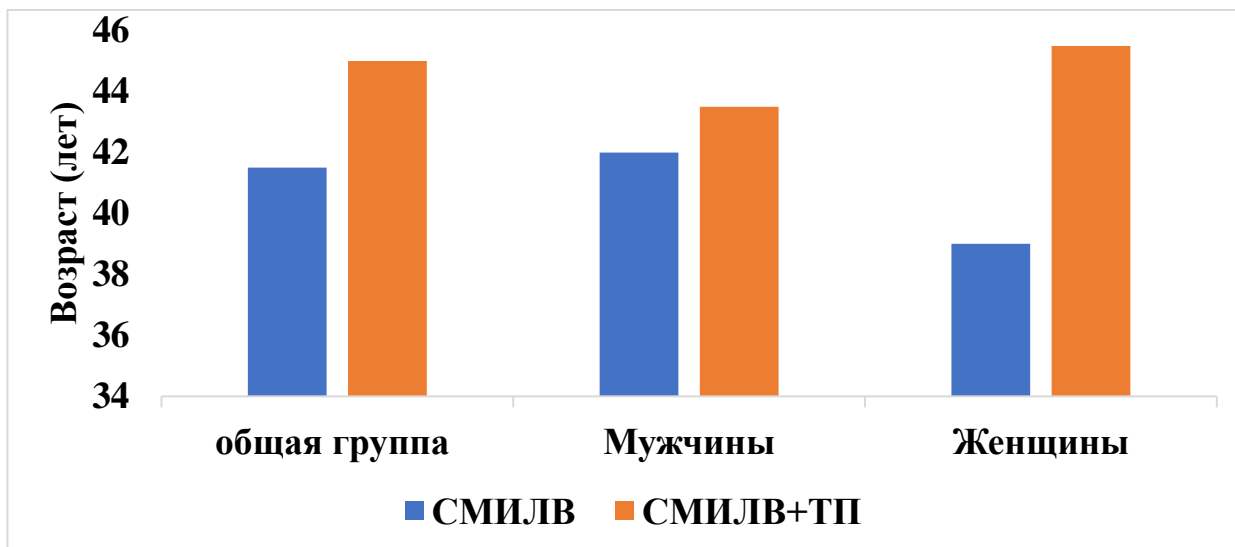


Рисунок 2 – Медиана возраста в исследуемых группах больных с острой формой центральной серозной хориоретинопатии в сравнении с группой СМЛВ+ТП

Достоверности различий на этапе разделения между исследуемыми группами нет по остроте зрения, толщине сетчатки, высоте отслойки нейроэпителия, параметрам светочувствительности, что говорит о корректном формировании групп (Таблица 1, $p_u > 0,05$).

При проведении ОКТ в группе сравнения выявлено, что в 73% случаев (22 глаз) определялась серозная ОНЭ, в 27% случаев (8 глаз) – сочетание отслойки нейро- и пигментного эпителия. В основной группе в 76% случаев (23 глаз) определялась серозная ОНЭ, в 24% случаев (7 глаз) – сочетание отслойки нейро- и пигментного эпителия.

Измерения толщины хориоидального сосудистого русла по данным ОКТ: толщина хориоидеи глаз с ЦСХ в группе сравнения составила $447,5 \pm 115,5$ мкм, толщина хориоидеи парных глаз – $412,7 \pm 110,3$ мкм. В основной группе толщина хориоидеи составила $438,3 \pm 117,5$ мкм, толщина хориоидеи парных глаз – $415,3 \pm 108,5$ мкм.

Таблица 1 – Исходные показатели остроты зрения, толщины сетчатки, высоты отслойки нейроэпителия, параметров светочувствительности исследуемых групп

Параметры	Исследуемые группы		Уровень статистической значимости
	группа сравнения (СМИЛВ) (n=30)	основная группа (СМИЛВ+ТП) (n=30)	
Острота зрения (LogMAR)	0,1 (0,05-0,2)	0,1 (0,05-0,35)	p > 0,05
Толщина сетчатки (мкм)	342,5 (330,0-355,0)	346,5 (325,0-387,0)	p > 0,05
Высота отслойки нейроэпителия (мкм)	87,5 (83,0-95,0)	90,0 (85,0-98,0)	p > 0,05
Светочувствительность (дБ)	21,0 (21,0-22,0)	21,0 (20,0-22,0)	p > 0,05

Примечание: LogMAR – логарифм минимального угла разрешения, прогрессивная линейная оценка остроты зрения.

Согласно данным ФАГ, в обеих группах выявлено преобладание зон неактивной гиперфлуоресценции: 76,66 и 73,33% в группе сравнения и основной группе соответственно ($\chi^2=0,9$; $p=0,7656$). Далее следует сочетание активных точек фильтрации с множественными малоактивными точками фильтрации: 16,66 и 13,33% в группе сравнений и основной соответственно ($\chi^2=0,13$; $p=0,7177$). В 3,33% случаев в обеих группах выявлена малоактивная точка гиперфлуоресценции ($\chi^2=0,0$; $p=1,0$). Необходимо отметить, что количество выявления случаев множественных малоактивных точек фильтрации в 2 раза больше в группе СМИЛВ+ТП по сравнению с группой СМИЛВ, но статистически незначимое ($\chi^2=0,35$; $p=0,5536$).

Кроме этого, нами не выявлено существенных различий по локализации точки просачивания в исследуемых группах (Рисунок 3 и 4; $p_u > 0,05$).

В 86,66% случаев в группе сравнения и в 76,66% случаев в опытной группе ($p_u > 0,05$) точка просачивания локализовалась парафовеолярно.

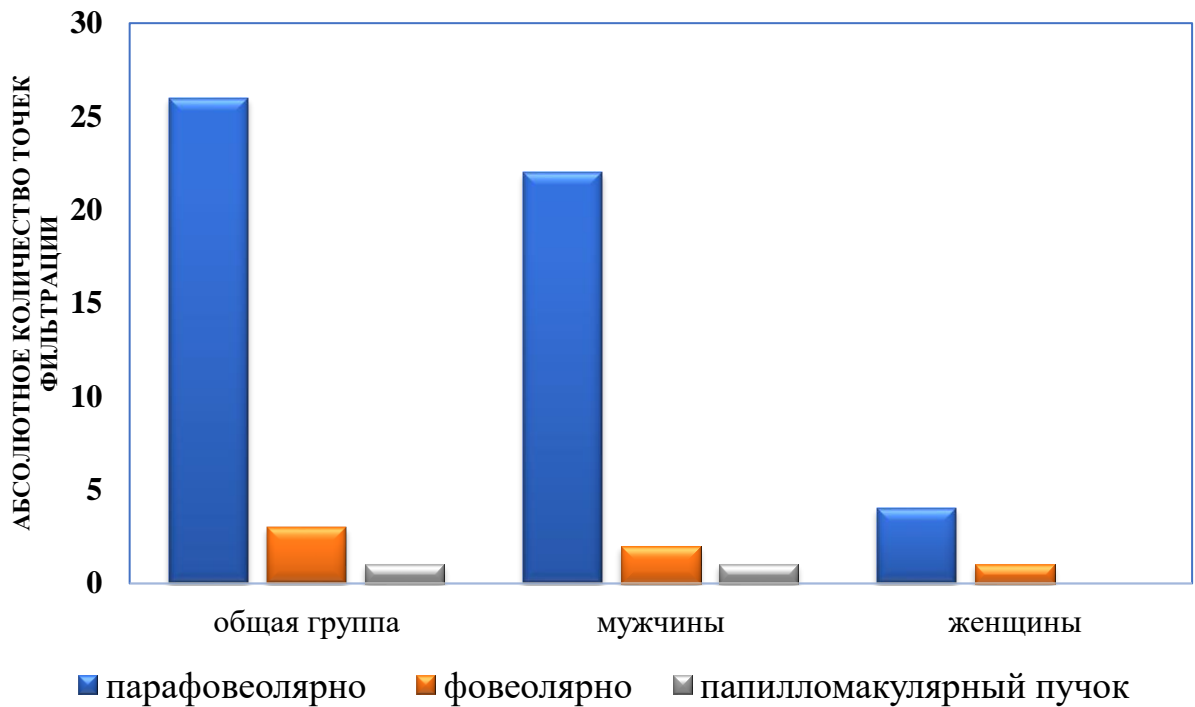


Рисунок 3 – Локализация точки просачивания в группе сравнения (СМИЛВ)

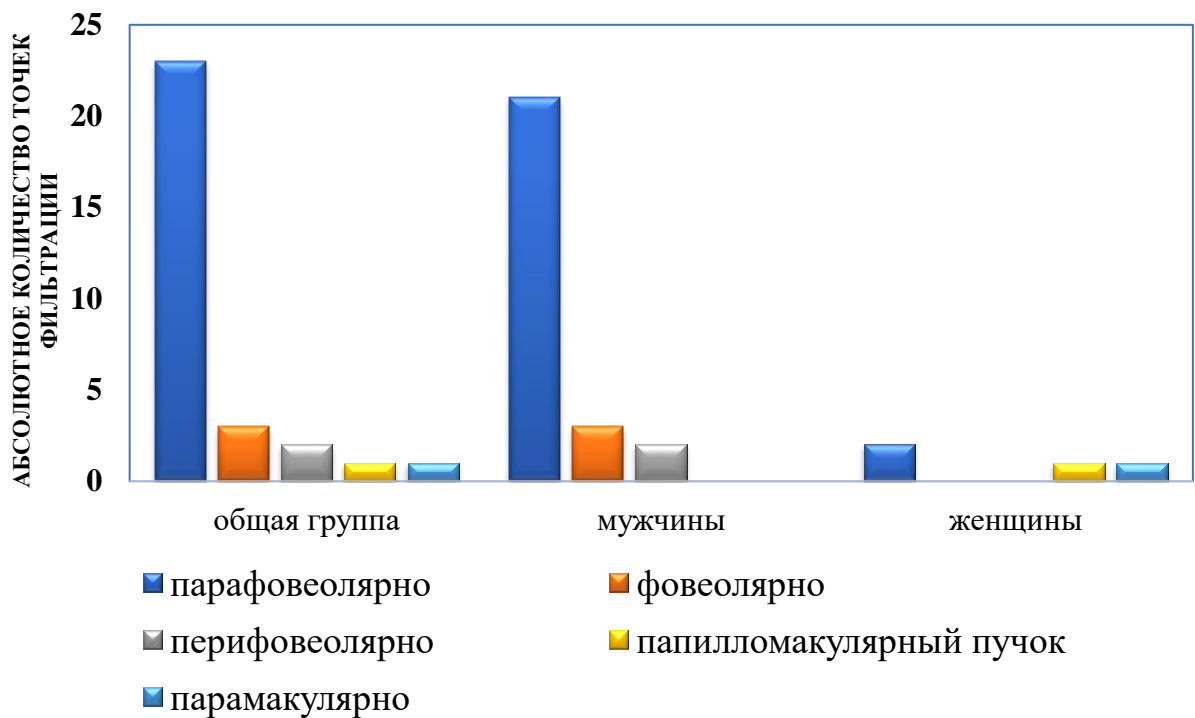


Рисунок 4 – Локализация точки просачивания в основной группе (СМИЛВ+ТП)

Также, исследуемые группы не имели существенных различий по энергии лазерного излучения (медиана=147,5 мВт в группе сравнения и медиана=155,0 мВт в основной группе; $p_u > 0,05$).

Кроме этого, по количеству импульсов лазерного излучения исследуемые группы также не различались (медиана=542,5 в группе сравнения и медиана=496,0 в основной группе; $p_u > 0,05$).

В целом, результаты анализа возраста, пола, остроты зрения, толщины сетчатки, высоты отслойки нейроэпителия, параметров светочувствительности, локализации точек просачивания и параметров лазерного воздействия показали сопоставимость исследуемых групп, что важно для достоверной интерпретации результатов лечения центральной серозной хориоретинопатии.

Критерии включения в исследование: длительность заболевания не ранее 6 недель с момента появления первых субъективных проявлений заболевания; высота отслойки нейроэпителия не менее 80 мкм; светочувствительность не менее 20 дБ; отсутствие проводимого ранее консервативного и лазерного лечения.

Критерии исключения: наличие другого офтальмологического заболевания, кроме ЦСХ; наличие у пациентов острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органов, в том числе, и органа зрения; наличие аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации; наличие выраженных нарушений системы гемостаза; заболевания вирусным гепатитом В и С; ВИЧ инфекция; психические заболевания; алкогольная и наркотическая зависимость; беременность; кормление грудью младенцев.

У больных ЦСХ выявлена сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

2.2. Дизайн исследования

Работа включает в себя несколько этапов. Этапность выполнения проведенного исследования представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Этапы исследования

Этапы исследования	Проводимые исследования	Архивный материал	Клинический материал
1 этап	Ретроспективный анализ лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия и анализ клинико-функциональных результатов и эффективности данной методики	180 человек (180 глаз)	
2 этап	Разработка метода комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с курсом инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции		
3 этап	Анализ клинико-функциональных результатов лечения изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении центральной серозной хориоретинопатии		Группа сравнения (СМИЛВ) 30 человек (30 глаз)
4 этап	Анализ клинико-функциональных результатов предлагаемого метода лечения центральной серозной хориоретинопатии		Основная группа (СМИЛВ + ТП) 30 человек (30 глаз)
5 этап	Анализ клинико-функциональных результатов предлагаемого метода в лечении центральной серозной хориоретинопатии		Основная группа – 30 человек (30 глаз) Группа сравнения – 30 человек (30 глаз)
	Итого:	180 человек (180 глаз)	60 человек (60 глаз)

На первом этапе на основании историй болезней 180 пациентов (180 глаз) проводился ретроспективный анализ влияния субпорогового микроимпульсного лечения на следующие показатели: максимально

корректируемая острота зрения (МКОЗ) и скорость ее прибавки, высота отслойки нейроэпителия и толщина сетчатки, степень и скорость их уменьшения, динамика прибавки светочувствительности сетчатки, а также оценка долгосрочности проводимой терапии.

На втором этапе проведена разработка метода лечения ЦСХ, способствующего ускорению восстановления функций глаза (остроты зрения, светочувствительности), а также ускорению рассасывания субретинальной жидкости. Для этого оптимизирован метод получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и разработана технология сочетанного лечения ЦСХ с применением СМЛВ 577 нм с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции.

На следующих этапах у всех 60 пациентов (51 мужчина, 9 женщин) проведен анализ клинико-функциональных результатов лечения изолированного СМЛВ и предлагаемого метода лечения ЦСХ.

Для проведения исследования 60 пациентов (60 глаз) с ЦСХ были разделены на две группы: в группе сравнения пациенты получили лечение только СМЛВ длиной волны 577 нм, в основной – СМЛВ с последующим введением обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы (ТП) в проекцию крылонебной ямки, являющейся областью регионарного лимфатического коллектора. Выполнялось три инъекции ТП в область крылонебной ямки на стороне поражения глаз, с интервалом между инъекциями 72 часа. Получение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, проводили в день получения биологического материала.

Все исследования и лечебные мероприятия проводили в первой половине дня (с 8.00 до 13.00 часов).

В настоящее время методика СМЛВ широко распространена при лечении ЦСХ. Данное лазерное воздействие проводится в широком диапазоне лазерных параметров, используя различную скважность (от 5 до 15%),

диаметр пятна (от 100 до 200 мкм), экспозицию одного импульса (от 25 до 300 мкс) и длительность пакета импульсов (от 50 до 300 мс).

В микроимпульсном режиме лазеры генерируют серии повторяющихся низкоэнергетических импульсов микросекундной длительности, суммарный температурный эффект которых вызывает тепловую денатурацию фракции меланопротеиновых гранул РПЭ без фотодеструкции прилежащих тканей.

Общеизвестно, что для получения сублетального теплового повреждения в клетках РПЭ без коагуляционного нагрева ткани необходимо проводить тестирование аппликаторов по выявлению пороговых, а затем субпороговых значений, с учетом прозрачности оптических сред глаза и пигментации глазного дна. С этой целью ряд ученых тестируют аппликаты в непрерывном режиме излучения, выявляя пороговые значения, а затем с полученной энергией переключаются в микроимпульсный режим субпорогового лечения. Другие авторы определяют пороговые и субпороговые энергетические параметры сразу в микроимпульсном режиме.

СМИЛВ осуществляли на лазерной установке Supra 577 нм (Quantel Medical, Франция) по всей площади отслойки нейроэпителия после местной анестезии инокаином (0,4% раствор оксибупрокаина; Promed Exports, Индия) с помощью панфундус линзы Volk HR Centralis. В обеих группах использовали разработанный, клинически эффективный и безопасный протокол СМИЛВ: диаметр пятна 100 мкм, длительность пакета импульсов 200 мкс, экспозиция импульса 100 мкс, скважность 5%, интервал между импульсами 500 мкс. Энергия лазерного излучения подбиралась индивидуально для каждого пациента в зависимости от высоты отека и степени пигментации глазного дна. Для этого после местной капельной анестезии раствором местного анестетика и постановки контактной линзы, выполняли тестирование получаемого коагулята в режиме sup/scan для определения субпорогового режима лазерного воздействия, которое заключается в следующем: вдоль сосудистых аркад выбирают участок сетчатки, на который в режиме единичного импульса наносят тестовые коагуляты, до появления едва заметной тканевой реакции,

после чего значения снижаются в 2 раза, получая субпороговые параметры. Затем режим работы лазера переводят в микроимпульсный режим и на данную мощность и экспозицию лазерного пучка устанавливается скважность 5%. Аппликаты наносят на всю область отслойки нейроэпителия по типу «закрашивания».

Критерии оценки эффективности лечения через 1, 3, 6 и 12 месяцев:

- восстановление остроты зрения;
- динамика изменения толщины сетчатки;
- высота отслойки нейроэпителия;
- светочувствительность сетчатки глаза.

2.3. Методы исследования

Для всесторонней оценки структурно-функционального состояния зрительной системы были применены как рутинные, так и высокоинформативные методы исследования внутриглазных структур, зрительных функций и показателей гемодинамики в регионарных сосудах.

Визометрию (остроту зрения) определяли монокулярно вдаль без коррекции и с максимальной коррекцией с использованием сменяющихся опто типов на фороптере АСР-6 (Торсон, Япония) со встроенной системой смены корригирующих линз. Острота зрения являлась основным показателем разрешающей способности глаза.

Кератометрию выполняли с помощью автокераторефрактометра KR-3500 (Торсон, Япония) для выявления кривизны роговицы.

Бесконтактную тонометрию проводили на оборудовании ННТ-7000 (Южная Корея). По результатам исследования судили о внутриглазном давлении до и после оперативного лечения.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили с использованием щелевой лампы Carl Zeiss SL-115 (Германия) и линз Ocular Max Field 78 дптр (Ocular Instruments, США), Volk 78 дптр (Volk, США), оценивали состояние роговицы, радужки, хрусталика и передних отделов стекловидного тела.

Поле зрения определяли с помощью компьютерного кампиметра (Galaxy Pro, Германия) и пороговой стратегии Fast-24-fast-thresholds с проекций полученных результатов на глазное дно пациентов.

Офтальмоскопию выполняли на щелевой лампе Carl Zeiss (Германия), оценивали состояние сетчатки и зрительного нерва.

Оптическую когерентную томографию проводили с использованием ретинального томографа RTVue-100 (Optovue, США), оценивали центральный отдел сетчатки в пределах 30 градусов от точки фиксации, с помощью кодированной карты проводили оценку толщины сетчатки в фовеолярной области в различных сегментах. Толщина сетчатки оценивалась в автоматическом режиме соответственно сегментам кодированной карты. Толщина сетчатки в центре макулярной зоны (фовеа) соответствовала значению в секторе С. Однако наиболее важными оцениваемыми показателями были высота отслойки пигментного и нейроэпителия сетчатки, которые измерялись вручную. Высота отслойки ретинального пигментного эпителия измерялась в секторе наибольшего его отстояния от хориоидеи. Высота отслойки нейроэпителия измерялась в секторе наибольшего его отстояния от пигментного эпителия.

Флуоресцентную ангиографию проводили на приборе фундус-камера Zeiss Visucam 500 (Германия), которая позволяет фотографировать глазное дно, оценивать сосуды сетчатки и хориоидеи, а также состояние пигментного эпителия, базирующуюся на внутривенном введении флуоресцеина и наблюдение его прохождения по сосудам глазного дна. Для контрастирования кровотока применяли 5,0 мл флуоресцеина (20% раствор флуоресцеина-натрия). Ангиографии предшествовали фотографии глазного дна. С момента появления красителя на глазном дне проводилась серийная фотосъемка, фиксируя все фазы исследования. При ангиографическом исследовании оценивалась область заднего полюса глаза, диска зрительного нерва и средней периферии во всех сегментах глазного дна. Флуоресцентная ангиография позволила четко визуализировать дефекты пигментного эпителия, участки его

атрофии, точку ликеджа (точка фильтрации) флуоресцеина, отслойку пигментного и нейроэпителлия сетчатки.

Ультразвуковое В-сканирование заднего отдела глаза (10 МГц) выполняли на аппарате Ellex Eye Cubed (Австралия), дающего детальное изображение внутриглазных структур и позволяющего дифференцировать сетчатку, хориоидею, склеру, а также границу между стекловидным телом и сетчаткой.

Состояние макулы оценивали с использованием фундус-микропериметра MAIA (CenterVue, Италия), позволяет оценить порог чувствительности, расположение точки фиксации и стабильность фиксации, а также получить конфокальное изображение глазного дна.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Предварительный расчет размера выборки не проводили. Статистическую обработку полученных данных проводили в пакете программы Statistica 10 (Stat Soft, США). Нормальность распределения данных определяли по критерию w-Шапиро-Уилкса; меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой (Me), нижним (LQ) и верхним (UQ) квартилями; статистическую значимость различий проверяли с использованием U-критерия Манна-Уитни (p_u) и принимали при значении $p_u \leq 0,05$. Для сравнения частотных характеристик использовали χ^2 со степенью свободы 1,0. Для сравнения данных двух групп с разными временными сроками применяли дисперсионный анализ (ANOVA). Наличие взаимосвязей между исследуемыми параметрами оценивали с помощью ранговой корреляции по Спирмену (R_s).

Для статистической обработки данных остроты зрения, в соответствии с правилом J. Holladay (2004), десятичные значения преобразовывали в логарифмический эквивалент logMAR по формуле: $\log\text{MAR} = -\log(\text{Visus})$, где Visus — десятичное значение остроты зрения вблизи или вдаль [95].

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СУБПОРОГОВОГО МИКРОИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Целью данной главы является проведение ретроспективного анализа субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении центральной серозной хориоретинопатии и оценки клинико-функциональных результатов и эффективности данной методики.

Для достижения цели на основании ретроспективного анализа исследования следовало изучить влияние субпорогового микроимпульсного воздействия на следующие показатели: показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и скорости ее прибавки, показатели высоты отслойки нейроэпителлия, толщины сетчатки и скорости их уменьшения, оценить динамику прибавки светочувствительности сетчатки, а также долгосрочность проводимой терапии.

На данном этапе работы по историям болезни проанализированы результаты лечения 180 пациентов (180 глаз) с помощью субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия. Мужчин – 143, женщин – 37. Средний возраст составил $37,4 \pm 4,3$ лет.

Диагноз «впервые выявленная ЦСХ» зафиксирован на 18 глазах (33%). В данную работу не вошли пациенты с предшествующим лечением анти-VEGF-препаратами, после фокальной лазерной коагуляции, фотодинамической терапии. Из соматической патологии у 10 пациентов (10 глаз) выявлена артериальная гипертензия, у 3 – гипотиреоз, у 5 – хронический гастрит. В 55% случаев наблюдалась эметропическая рефракция, в 35% – миопия различной степени, но не более 6 дптр.

При исследовании исходная острота зрения у пациентов составила 0,15 (0,05-0,3) LogMAR. По данным микропериметрии, светочувствительность была равна 19,5 (18,0-22,0) дБ.

При офтальмоскопии в макулярной области выявлена отслойка нейроэпителия сетчатки (ОНЭ) и/или отслойка пигментного эпителия.

По данным ФАГ, характер расположения областей фильтрации жидкости был следующим: в 87% случаев (157 глаз) – парафовеально, в 13% случаев (23 глаза) – фовеально.

При проведении ОКТ выявлено, что в 78% случаев (140 глаз) определялась серозная ОНЭ, в 22% случаев (40 глаз) – сочетание отслойки нейро- и пигментного эпителия. Высота серозной ретинальной отслойки в фовеа составила $95 \pm 5,32$ мкм. Толщина сетчатки в фовеолярной зоне – 347 (330,0-357,0) мкм.

Измерения толщины хориоидального сосудистого русла по данным ОКТ: толщина хориоидеи глаз с ЦСХ составила 443,5 (395,5-467,5) мкм, толщина хориоидеи парных глаз – 415,7 (405,0-437,5) мкм.

Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие осуществлялось на лазерной установке Supra 577 нм (Quantel Medical, Франция) по всей площади макулярного отека с помощью панфундус линзы Volk HR Centralis. Характеристики протокола лечения: длительность пакета импульсов 200 мс, экспозиция одного импульса 100 мкс, скважность 5%. Мощность лазерного воздействия подбиралась индивидуально, в зависимости от высоты отека и степени пигментации глазного дна. Затем значения снижались в 2 раза, получая субпороговые параметры. Аппликаты наносились на всю область отслойки по типу «закрашивания».

Выявлена тенденция к повышению остроты зрения и светочувствительности во всех контрольных точках исследования (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели динамики изучаемых показателей по данным оптической когерентной томографии пациентов с ЦСХ, получивших лечение СМЛВ. Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Острота зрения (LogMAR)	Толщина сетчатки (мкм)	Высота отслойки нейроэпителия (мкм)	Светочувствительность (дБ)
Исходная	0,15 (0,05-0,3)	347,0 (330,0-357,0)*	95,0 (85,0-105,0)*	19,5 (18,0-22,0)*
Через 1 месяц	0,1 (0,05-0,2)	285,0 (265,0-312,5)*	15,0 (0,0-25,5)*	21,0 (19,0-22,0)*
Через 3 месяца	0,1 (0,05-0,15)	275,0 (260,0-305,0)*	10,0 (0,0-15,0)*	22,5 (19,0-24,0)*
Через 6 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	275,5 (255,0-300,0)*	0,0 (0,0-15,0)*	23,5 (19,0-24,5)*
Через 12 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	270,0 (250,0-295,5)*	0,0 (0,0-15,0)*	24,0 (21,0-25,0)*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходными величинами показателя (ANOVA).

Анализ скорости резорбции показал, что через 1 месяц после лечения произошла полная резорбция ОНЭ в 54% (97 глаз). Через 3 месяца разрешение ОНЭ выявлено в 75% (135 глаз), субретинальная жидкость сохранялась в 25% (45 глаз), рецидив установлен в 2 случаях (1% случаев).

Спустя 6 месяцев после СМЛВ полное прилегание нейроэпителия достигнуто только в 80% случаев (144 глаза), субретинальная жидкость сохранялась в 15% (27 глаз), на 9 глазах (5% случаев) произошел рецидив заболевания.

К 1 году наблюдения в 5% случаев (9 глаз) не произошло полного прилегания нейроэпителия сетчатки, и в 10% случаев (18 глаз) наблюдался рецидив заболевания и был проведен еще один этап СМЛВ, что снижает функциональный результат лечения.

Таким образом, при анализе течения патологического процесса в целом отмечено наличие положительной динамики в резорбции субретинальной жидкости, сопровождающейся повышением остроты зрения и центральной светочувствительности. Однако анализ скорости резорбции показал, что полное прилегание нейроэпителия не достигается к концу срока наблюдения (1 год). Несмотря на большую эффективность использования СМЛВ, нельзя избежать возникновения рецидива заболевания и хронизации патологического процесса. Необходимость активного лечения ЦСХ, внедрение новых безопасных методик, направленных на ускорение резорбции субретинальной жидкости не вызывает сомнений. Этому и посвящены следующие этапы исследования.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИОПАТИИ

Целью данной главы стала разработка метода лечения ЦСХ, способствующего ускорению восстановления функций глаза (остроты зрения, светочувствительности), а также ускорению рассасывания субретинальной жидкости.

Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи: оптимизировать технологию приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ТП), и разработать методику сочетанного лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия 577 нм с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции.

4.1. Технология приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами

Для решения первой задачи данного этапа исследования был оптимизирован процесс приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ТП), с помощью одноэтапного закрытого центрифугирования периферической крови. Приготовление ТП проводилось в лаборатории, организованной на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и соответствующей стандартам Роспотребнадзора.

Процесс приготовления ТП включал забор 9 мл периферической крови в пробирку «Plasmolifting™» (Greiner Bio-One, Австрия), содержащую натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем. Затем проводилось центрифугирование крови (центрифуга «EBA 20», Hettich, Германия) в

течение 5 минут на скорости 3500 оборотов в минуту. Пробирку с кровью ставили в ячейку центрифуги, в противоположную ячейку в качестве противовеса устанавливали пробирку с водой.

На Рисунке 5 представлено расположение пробирок с кровью и водой в центрифуге «ЕВА 20».

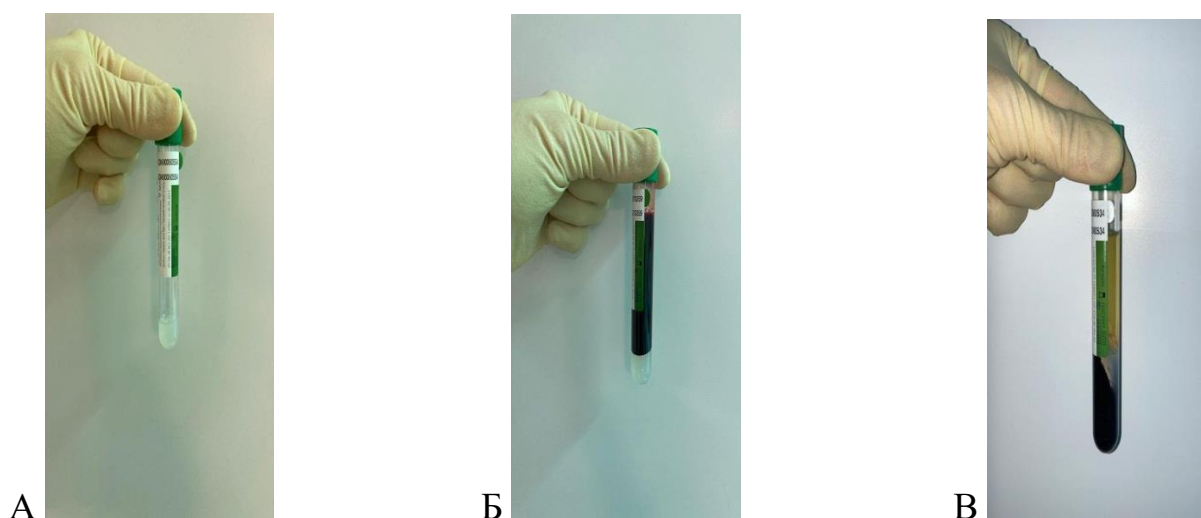


Рисунок 5 – Расположение пробирок с кровью и водой в центрифуге «ЕВА 20»

Наличие в пробирке «Plasmolifting™» разделительного гель-фильтра позволяет распределить кровь на две основные фракции: эритроцитарно-лейкоцитарный сгусток и плазму крови, содержащую тромбоциты.

На Рисунке 6 представлены пробирки «Plasmolifting™», поэтапно отражающие процесс приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Затем шприцем (5,0 мл) из пробирки забирали супернатант, содержащий обогащенную тромбоцитами аутологичную плазму, которая находилась в верхней части пробирки над разделительным гелем. В дальнейшем вводили ТП путем выполнения крылонебных инъекций на стороне пораженного глаза в дозе 3-4 мл в область крылонебной ямки, расположенной под скуловой дугой, являющейся областью регионарного лимфатического коллектора, курсом 3 процедуры с интервалом 72 часа.



- А – Пробирка «Plasmolifting™», содержащая натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем;
- Б – Пробирка «Plasmolifting™», содержащая кровь;
- В – Пробирка «Plasmolifting™», содержащая эритроцитарно-лейкоцитарный сгусток и плазму крови с тромбоцитами.

Рисунок 6 – Этапы приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами

4.2. Методика применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки)

Для разработки метода необходимо было решить следующие задачи: провести обоснование методики введения тромбоцитарной аутоплазмы в регион гемолимфоциркуляции; обосновать и разработать метод лечения пациентов с центральной серозной хориоретинопатией.

4.2.1. Обоснование метода применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекции крылонёбной ямки

Обоснованием для разработки метода лечения явились теоретические и практические данные исследований, проведенных одним из основателей

российской лимфологии акад. Бородиным Ю.И. с соавт. (1997-2012) и основывающихся на введении комплекса лекарственных препаратов в область региона гемо-, лимфо-, микроциркуляции органа, в котором развивается патологический процесс [23].

В соответствии с научными данными отечественных ученых, лимфатическая система участвует в регуляции многочисленных биологических процессов, происходящих во внеклеточном матриксе, выполняя дренажно-детоксикационную, транспортную, интеграционную, иммунную, регуляторную функции. В межклеточном матриксе происходит значимая часть взаимодействий биологически активных молекул, что влияет на исходы иммуновоспалительных и деструктивных процессов [39].

С помощью молекулярных маркеров эндотелиоцитов лимфатических сосудов (LYVE-1, Podoplanin (D2-40) и Prox-1) в органе зрения выявлены структурные элементы лимфатической системы (прелимфатики, лимфатические каналы и лакуны), которые расположены в цилиарном теле, хориоидее, супрахориоидальном пространстве, на границе склеры и решетчатой пластинки зрительного нерва.

С 1983 г. в отечественной клинической практике применяется непрямой нехирургический способ насыщения лимфатического русла лекарственными препаратами с соблюдением принципа регионарного проведения, который включает направленное введение лекарственных препаратов в зоны, обеспечивающие их поступление в лимфоциркулирующие бассейны. Данный подход лечения способствует улучшению микроциркуляции, снятию венозного стаза, максимальному насыщению региона введения лекарственными препаратами и приводит к улучшению трофики, элиминации продуктов метаболизма, цитолиза и снижению выраженности аутоксикоза, и находит свое применение при лечении различных патологических процессов.

Поверхностные и глубокие околоушные лимфатические узлы, топографически располагающиеся в области крылонебной ямки, являются

регионарными для лимфатической системы глазного яблока. Целью введения лекарственных препаратов в регион гемолимфоциркуляции явилось создание их оптимальной концентрации в регионарных к очагу поражения лимфатических узлах, что способствует длительному поддержанию определенной концентрации препаратов в крови, постепенному накоплению их во всех оболочках глаза и замедленной элиминации из организма.

Применение ТП является достаточно простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологичных факторов для ускорения репаративных процессов, основные из которых: тромбоцитарный фактор роста (участвует в регуляции процессов воспаления, заживления ран, образования рубца, ангиогенеза, митогенеза, активации макрофагов); суперсемейство трансформирующих факторов роста (обладают выраженной противовоспалительной активностью и способностью влиять на процессы пролиферации; обладают иммуносупрессивными свойствами, участвуют в апоптозе, в процессах регуляции иммунного ответа, клеточного роста и дифференцировки); фактор роста эндотелия сосудов (активирует сигнальный каскад и стимуляцию роста эндотелиальных клеток, выступает как фактор выживаемости сосудов за счет способности подавлять апоптоз эндотелиоцитов и др.); эпидермальный фактор роста (участвует в процессах клеточного роста, дифференциации и пролиферации). Патологический процесс действия аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами обусловлен наличием в многочисленных биологически активных веществ, приводящих к уменьшению активности местного воспалительного процесса (рисунок 7)



Рисунок 7 – Патофизиологический процесс действия аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами

4.2.2. Обоснование и методика применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекции крылонёбной ямки у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией

Актуальность проблемы лечения ЦСХ обусловлена нарушением целостности структур хориоретинального комплекса, которое в случае хронического течения ведет к неполному восстановлению функций нейросенсорной сетчатки, со снижением функционального результата.

Длительность отслойки нейроэпителия при ЦСХ влияет на изменения фоторецепторов и ворсинок пигментного эпителия. При давности отслойки нейроэпителия более 6 недель со стороны фоторецепторов отмечаются отек и их альтерация. В исследованиях показано, что пациенты с отслойкой нейроэпителия в 70% случаев имеют шанс вернуться к начальной остроте зрения, если отслойка сохраняется не более 6 недель. Именно поэтому

целесообразно проведение более щадящего лечения в максимально ранние сроки.

Предлагаемая методика лечения центральной серозной хориоретинопатии применялась у пациентов основной группы и включала в себя сочетание проведения субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия и введение тромбоцитарной аутоплазмы в проекцию крылонебной ямки на стороне пораженного глаза в количестве 3-4 мл № 3 инъекции с интервалом в 72 часа.

Крылонебная инъекция выполнялась в условиях кабинета эфферентной терапии. Перед процедурой пациенту измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений. При выполнении крылонебной инъекции пациент находился лежа на спине, голова повернута в сторону, противоположную стороне выполнения инъекции.

В Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза», все процедуры, связанные с введением лекарственных препаратов, включая тромбоцитарную массу в регион проекции крылонебной ямки, проводят сотрудники анестезиологической службы, имеющие сертификат по трансфузиологии, в присутствии и при контроле лечащего врача.

Введение тромбоцитарной аутоплазмы осуществляли после обязательного выполнения аспирационной пробы. Аспирационная проба используется для самоконтроля при проведении манипуляций. Проводится обратное всасывание среды из области введения для того, чтобы удостовериться, что кончик иглы не находится внутри кровеносного сосуда. Это необходимо для того, чтобы предотвратить введение тромбоцитарной аутоплазмы в кровеносное русло.

Крылонебные инъекции выполняли следующим образом: непосредственно под скуловой дугой, отступив на $\frac{1}{3}$ от расстояния между козелком уха и краем орбиты, производился вкол иглой VOGT Medical (Германия), 23G, 0,6×30 mm. Схема введения ТП в проекцию крылонебной ямки представлена на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Схема введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки

Данная область соответствует топографической проекции переднеушного лимфатического узла. Далее иглу продвигали на 0,5 см перпендикулярно коже и вводили 0,5 мл ТП. Затем меняли угол направления иглы на 30 градусов, продвигали ее мимо крыловидных отростков основной кости на глубину 3,0 см, попадая в крылонебную ямку, производили введение оставшихся 2,5-3,5 мл ТП. На Рисунке 9 представлен этап введения ТП в проекцию крылонебной ямки.

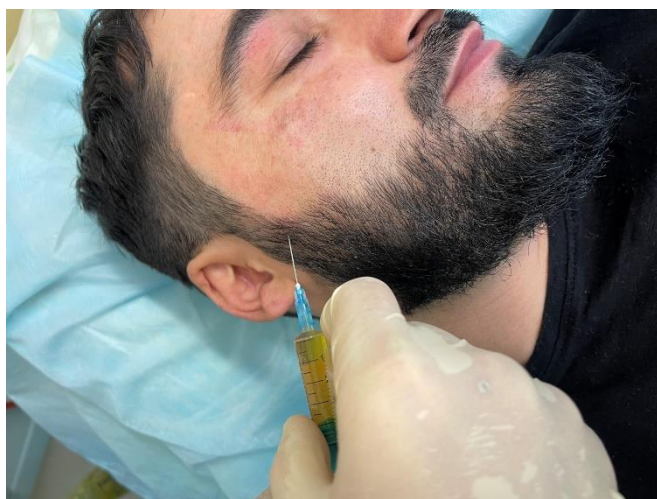


Рисунок 9 – Введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки)

В течение 15 минут после проведения крылонебной инъекции пациенты находились под наблюдением врача, проводился контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений. Осложнений, аллергических реакций во время и после проведения крылонебной инъекции выявлено не было.

Использование пробирки «Plasmolifting™» с последующим одноэтапным закрытым центрифугированием периферической крови позволило получить биосовместимый аутогенный материал с уникальными свойствами, а введение тромбоцитарной аутоплазмы в регион гемолимфоциркуляции (проекция крылонебной ямки) способствовало более эффективному восстановлению зрительных функций у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией.

Разработанная технология лечения является простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста для ускорения репаративных процессов в поврежденной ткани, не дает аллергических реакций и позволяет исключить риск развития осложнений.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗОЛИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СУБПОРОГОВОГО МИКРОИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И ТРОМБОЦИТАРНОЙ ПЛАЗМЫ

Цель данной главы – представить клиничко-функциональные результаты применения изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия и предлагаемого метода в лечении центральной серозной хориоретинопатии, провести сравнительный анализ результатов лечения исследуемых групп.

5.1. Клиничко-функциональные результаты применения изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении центральной серозной хориоретинопатии

Целью данного этапа исследования было оценить клиничко-функциональные результаты лечения пациентов изолированным СМЛВ.

Для достижения цели следовало решить следующие задачи: провести оценку изучаемых показателей на каждом сроке наблюдения и выполнить анализ скорости резорбции отслойки нейроэпителлия и восстановления зрительных функций.

Динамика остроты зрения представлена в Таблице 4 и на Рисунке 10.

Как видно из Таблицы 4, у пациентов группы сравнения исходная острота зрения составила 0,1 LogMAR. Необходимо отметить, что количество пациентов, у которых повысилась острота зрения до 0,0 LogMAR от исходного уровня, через 12 месяцев составило 6 человек.

Таблица 4 – Показатели динамики остроты зрения в группе сравнения (СМИЛВ) . Me (Q1–Q3)

Острота зрения (LogMAR)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	0,1 (0,05-0,2)	0,1 (0,05-0,15)	0,1 (0,05-0,2)
Через 1 месяц	0,1 (0,05-0,15)	0,1 (0,05-0,1)	0,1 (0,05-0,15)
Через 3 месяца	0,1 (0,05-0,15)	0,1 (0,05-0,1)	0,1 (0,05-0,15)
Через 6 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	0,1 (0,05-0,1)	0,1 (0,05-0,15)
Через 12 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	0,1 (0,05-0,1)	0,1 (0,05-0,15)

Примечание: LogMAR – логарифм минимального угла разрешения, прогрессивная линейная оценка остроты зрения.

Повышение остроты зрения достигнуто у 17 пациентов (56,66%). У 1 пациента (3,33%) отмечалось снижение остроты зрения ($p < 0,05$; ANOVA).

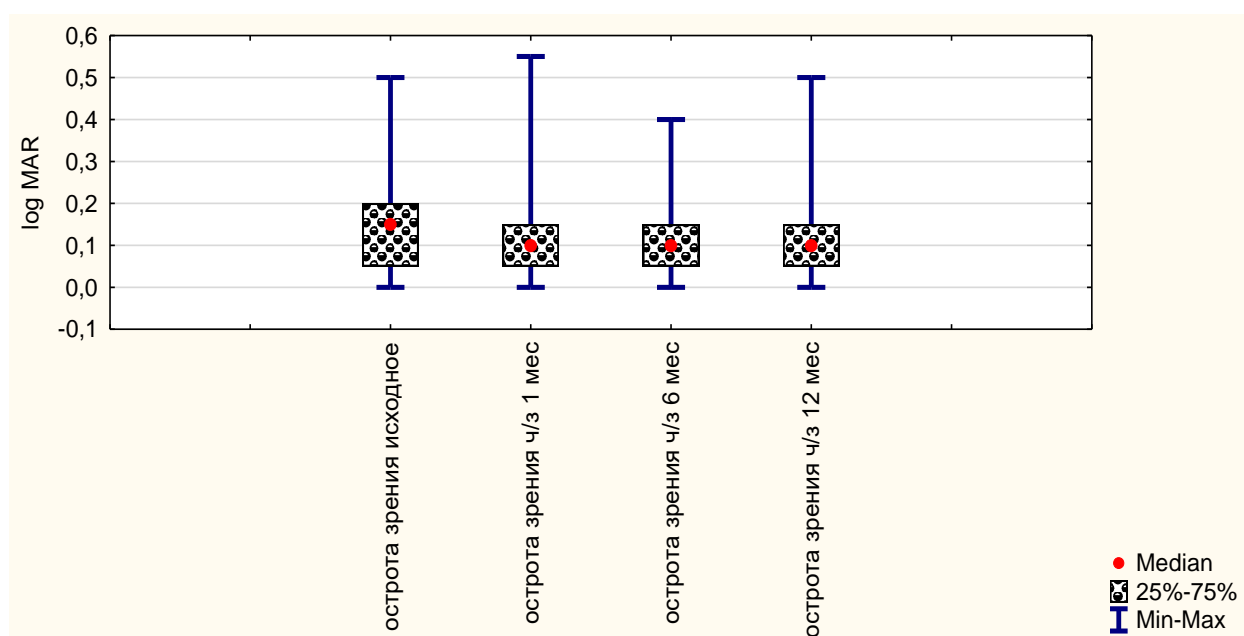


Рисунок 10 – Динамика остроты зрения в группе сравнения (СМИЛВ)

Об эффективности лечения СМЛВ также судили по изменению толщины сетчатки, выявляемой при проведении ОКТ. Нами не выявлено значимых различий по толщине сетчатки до процедуры СМЛВ между мужчинами и женщинами, так и в динамике наблюдения (Таблица 5; $p > 0,05$; ANOVA, Рисунок 11).

Таблица 5 – Показатели динамики изменения толщины сетчатки по данным ОКТ в группе сравнения (СМЛВ) . Me (Q1–Q3)

Толщина сетчатки (мкм)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	342,5 (330,0-355,0)	340,0 (330,0-379,0)	345,0 (330,0-355,0)
Через 1 месяц	281,0 (263,0-310,0)*	295,0 (290,0-305,0)*	280,0 (263,0-310,0)*
Через 3 месяцев	277,0 (260,0-305,0)*	295,0 (290,0-305,0)*	275,0 (260,0-300,0)*
Через 6 месяцев	274,7 (250,0-305,0)*	295,0 (290,0-305,0)*	273,0 (250,0-295,0)*
Через 12 месяцев	271,0 (250,0-293,0)*	283,0 (280,0-295,0)*	270,0 (250,0-293,0)*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходной толщиной сетчатки (ANOVA).

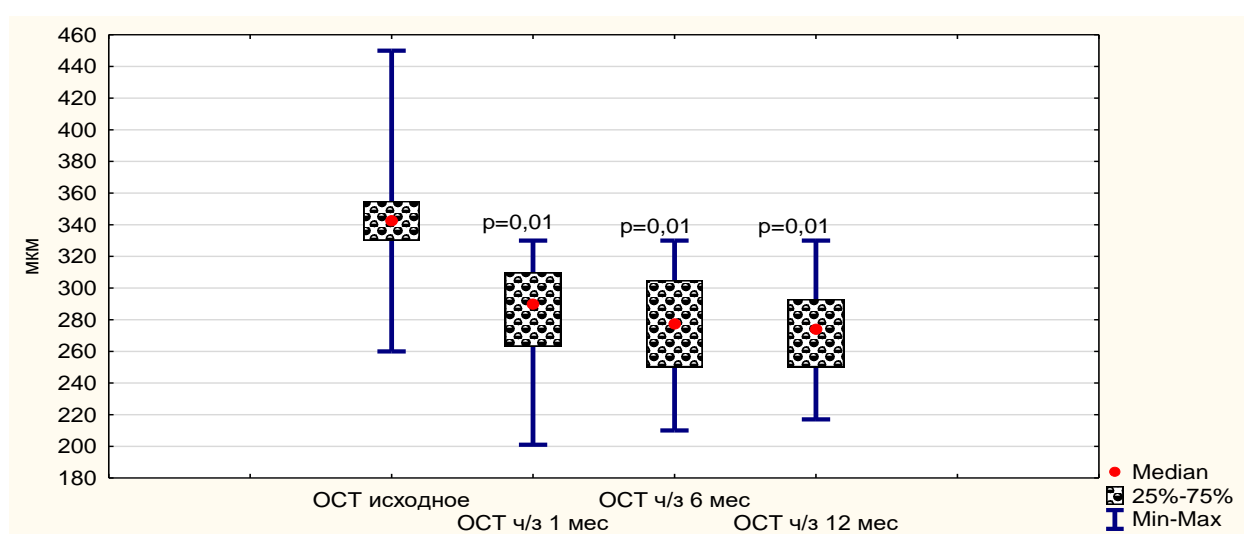


Рисунок 11 – Динамика изменения толщины сетчатки по данным ОКТ в группе сравнения (СМЛВ)

Как в общей группе, так и с учетом половой принадлежности, показано значимое уменьшение толщины сетчатки по данным ОКТ через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения в сравнении с исходным уровнем исследуемого параметра ($p < 0,05$; ANOVA).

Другим важным диагностическим параметром эффективности лечения ЦСХ, по данным ОКТ, является высота отслойки нейроэпителия сетчатки. По исходному показателю отслойки нейроэпителия сетчатки в группе сравнения между мужчинами и женщинами не выявлено значимых различий (Таблица 6; $p < 0,05$; ANOVA, Рисунок 12).

Таблица 6 – Показатели динамики изменения высоты отслойки нейроэпителия сетчатки по данным ОКТ в группе сравнения (СМИЛВ) . Me (Q1–Q3)

Высота отслойки нейроэпителия (в мкм)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	87,5 (83,0-95,0)	83,0 (83,0-92,0)	87,0 (85,0-95,0)
Через 1 месяц	12,0 (0,0-20,0)*	10,0 (0,0-17,0)*	7,0 (0,0-20,0)*
Через 3 месяцев	0,0 (0,0-15,0)*	0,0 (0,0-12,0)*	0,0 (0,0-15,0)*
Через 6 месяцев	0,0 (0,0-10,0)*	0,0 (0,0-10,0)*	0,0 (0,0-10,0)*
Через 12 месяцев	0,0 (0,0-0,0)*	0,0 (0,0-0,0)*	0,0 (0,0-0,0)*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходной высотой отслойки нейроэпителия сетчатки (ANOVA).

Показано уменьшение высоты отслойки нейроэпителия сетчатки спустя 1 месяц после процедуры СМИЛВ как в общей группе сравнения, так среди мужчин и женщин ($p < 0,05$; ANOVA). Через 1 месяц после лечения полного прилегания нейроэпителия удалось достигнуть в 30% случаев ($p < 0,05$; ANOVA). Отмечается полное исчезновение отслойки нейроэпителия у большинства пациентов к концу срока наблюдения.

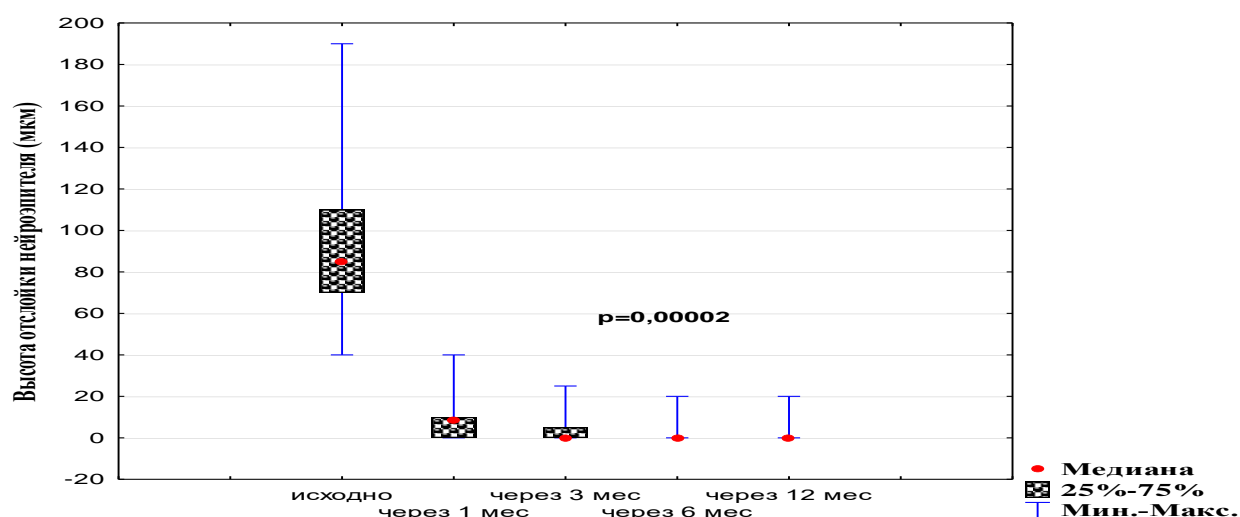


Рисунок 12 – Динамика изменения высоты отслойки нейрорепителия сетчатки по данным ОКТ в группе сравнения (СМИЛВ)

Значение центральной светочувствительности сетчатки у больных ЦСХ оценивали с помощью микропериметрии до и после процедуры СМИЛВ (Таблица 7). Так, исходно средняя светочувствительность сетчатки в центральной зоне составила 21 дБ как среди мужчин, так и среди женщин. После лечения СМИЛВ как в общей группе сравнения, так и с учетом пола, отмечено увеличение светочувствительности через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения ($p < 0,05$; ANOVA, Рисунок 13).

Таблица 7 – Динамика показателей светочувствительности сетчатки в группе сравнения (СМИЛВ) . Ме (Q1–Q3)

Светочувствительность (дБ)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	21,0 (21,0-22,0)	21,0 (21,0-22,0)	21,5 (21,0-22,0)
Через 1 месяц	23,0 (22,5-24,0) *	23,0 (22,5-24,0) *	23,0 (23,0-24,0) *
Через 3 месяцев	23,5 (23,0-24,0) *	23,5 (23,0-24,0) *	23,0 (23,0-24,0) *
Через 6 месяцев	24,0 (23,0-25,0) *	24,0 (24,0-25,0) *	24,0 (23,0-24,0) *
Через 12 месяцев	24,0 (23,0-25,0) *	24,0 (24,0-25,0) *	24,0 (23,0-24,0) *

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходной светочувствительностью сетчатки (ANOVA).

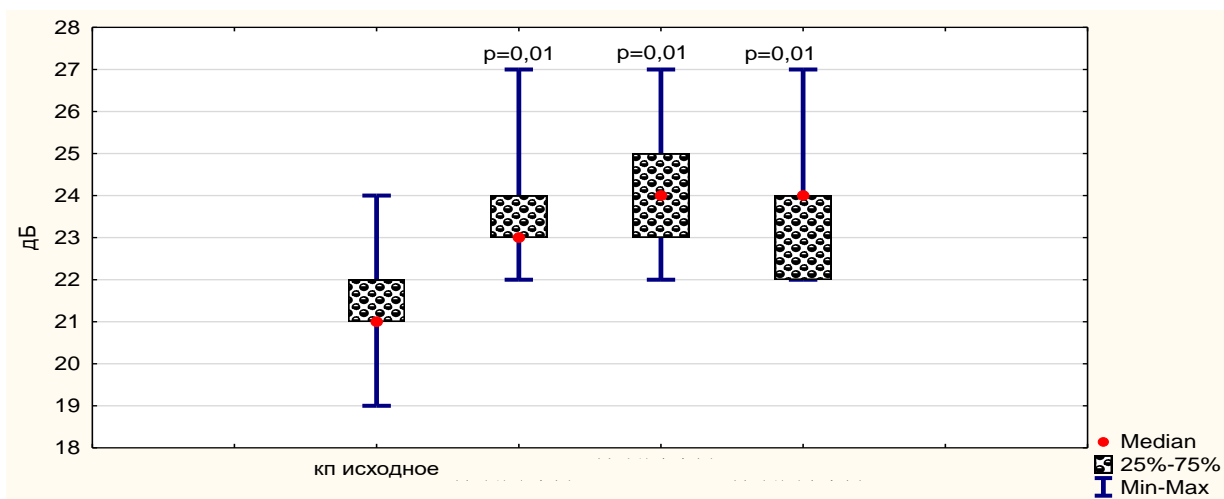


Рисунок 13 – Динамика показателей светочувствительности сетчатки в группе сравнения (СМИЛВ)

Необходимо отметить, что у 3 (в 10% случаев) пациентов группы сравнения через 6 месяцев после процедуры лечения произошел рецидив заболевания. После проведения повторной процедуры СМЛВ достигнут стойкий положительный эффект.

При корреляционном анализе полученных результатов в общей группе пациентов ЦСХ, получивших лечение СМЛВ, выявлена прямая и сильная взаимосвязь исходной остроты зрения с аналогичным параметром через 1, 3, 6 и 12 месяцев ($r=0,95$; $r=0,89$; $r=0,95$ и $r=0,93$; $p<0,05$ соответственно), что может косвенно указывать на то, что при значениях остроты зрения 0,15 LogMAR высока вероятность улучшения данной функции глаза.

В целом, результаты исследований показали, что как в целом в группе сравнения, так и с учетом половой принадлежности, выявлено повышение остроты зрения после курса СМЛВ, которое напрямую зависит от степени снижения остроты зрения. Важным результатом исследования является выявление выраженности снижения изменений в сетчатке (толщина сетчатки и высота отслойки нейроэпителия сетчатки), а также улучшение показателей светочувствительности в центральной зоне сетчатки после процедуры СМЛВ. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении повреждения внешнего гематоретинального барьера у пациентов с ЦСХ.

5.2. Клинико-функциональные результаты предлагаемого метода в лечении центральной серозной хориоретинопатии

Цель следующего этапа исследования – провести анализ влияния предлагаемой схемы комплексного лечения (СМИЛВ+ТП) на следующие параметры: показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и скорости ее прибавки, показатели высоты отслойки нейроэпителия и толщины сетчатки, степени и скорости их уменьшения, оценка динамики прибавки светочувствительности сетчатки, а также оценка долгосрочности эффекта проводимой терапии.

Комплексная методика способствовала повышению остроты зрения как в общей основной группе, так и с учетом разделения по полу (Таблица 8; $p < 0,01$; ANOVA, Рисунок 14).

Количество пациентов, у которых восстановилась острота зрения до 0,0 LogMAR значимо увеличилось в 5 раз (3 из 30 и 15 из 30 до процедуры СМИЛВ+ТП и спустя 12 месяцев после нее соответственно) ($\chi^2=11,43$; $p=0,0007$).

Таблица 8 – Показатели динамики остроты зрения в основной группе, получавшей лечение СМИЛВ+ТП. Ме (Q1–Q3)

Острота зрения (LogMAR)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	0,1 (0,05-0,35)	0,225 (0,075-0,4)	0,1 (0,05-0,2)
Через 1 месяц	0,05 (0,0-0,1)**	0,075 (0,025-0,2)**	0,05 (0,0-0,1)**
Через 3 месяцев	0,05 (0,0-0,1)**	0,075 (0,025-0,2)**	0,05 (0,0-0,1)**
Через 6 месяцев	0,05 (0,0-0,1)**	0,075 (0,025-0,2)**	0,05 (0,0-0,1)**
Через 12 месяцев	0,05 (0,0-0,1)**	0,075 (0,025-0,15)**	0,0 (0,0-0,1)**

Примечание: ** $p < 0,01$ в сравнении с исходной остротой зрения (ANOVA).

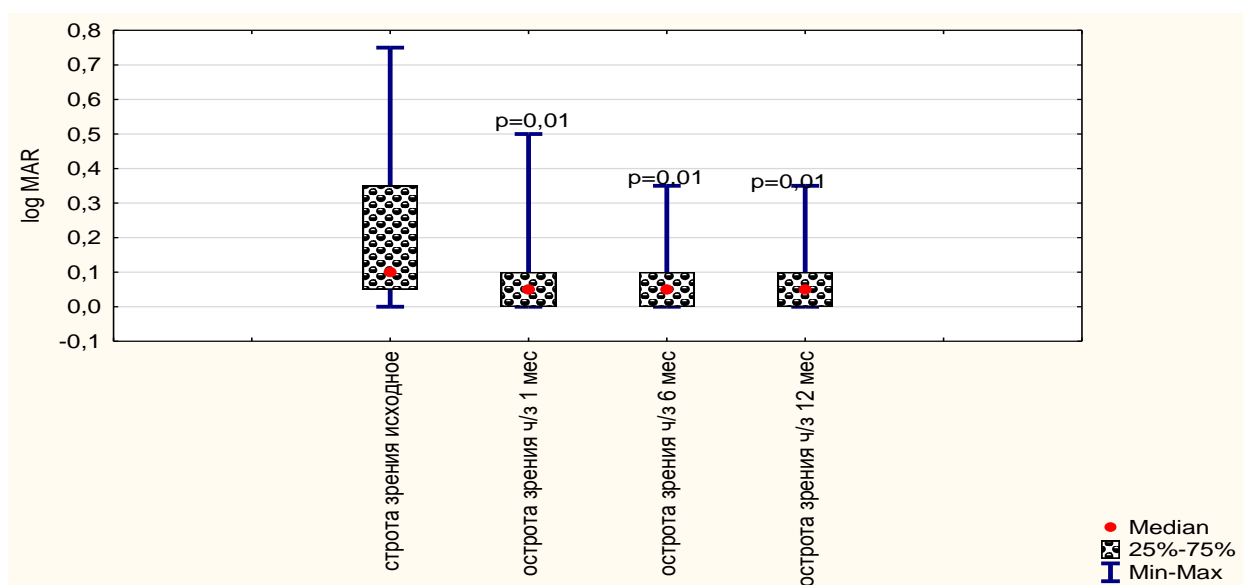


Рисунок 14 – Динамика остроты зрения в основной группе (СМИЛВ+ТП)

В основной группе (СМИЛВ+ТП) отмечено значимое уменьшение толщины сетчатки как в общей группе пациентов, так и с учетом разделения по полу в сравнении с исходным показателем данного параметра при ЦСХ (Таблица 9; $p < 0,01$; ANOVA, Рисунок 15).

Таблица 9 – Показатели динамики изменения толщины сетчатки по данным ОКТ в основной группе (СМИЛВ+ТП) . Ме (Q1–Q3)

Толщина сетчатки (мкм)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	346,5 (325,0-387,0)	364,0 (340,20-380,0)	345,5 (325,0-387,0)
Через 1 месяц	247,0 (235,0-267,0)**	217,0 (212,0-234,0)**	251,5 (240,0-267,0)**
Через 3 месяцев	242,5 (230,0-265,0)**	217,5 (212,5-232,5)**	245,0 (240,0-265,0)**
Через 6 месяцев	241,5 (230,0-250,0)**	212,5 (210,0-230,0)**	243,0 (235,0-250,0)**
Через 12 месяцев	238,5 (227,0-247,0)**	212,5 (210,0-230,0)**	240,0 (230,0-250,0)**

Примечание: * $p_u < 0,05$ в сравнении с толщиной сетчатки у женщин по U-критерию Манна-Уитни; ** $p < 0,01$ в сравнении с исходной толщиной сетчатки глаз (ANOVA).

Следует отметить тот факт, что среди мужчин динамика уменьшения толщины сетчатки спустя 1 месяц после курса лечения значительно меньше, чем среди женщин ($p < 0,05$). На последующих отрезках динамического наблюдения эффективности СМЛВ+ТП за изменением толщины сетчатки существенных различий между мужчинами и женщинами не выявлено ($p > 0,05$).

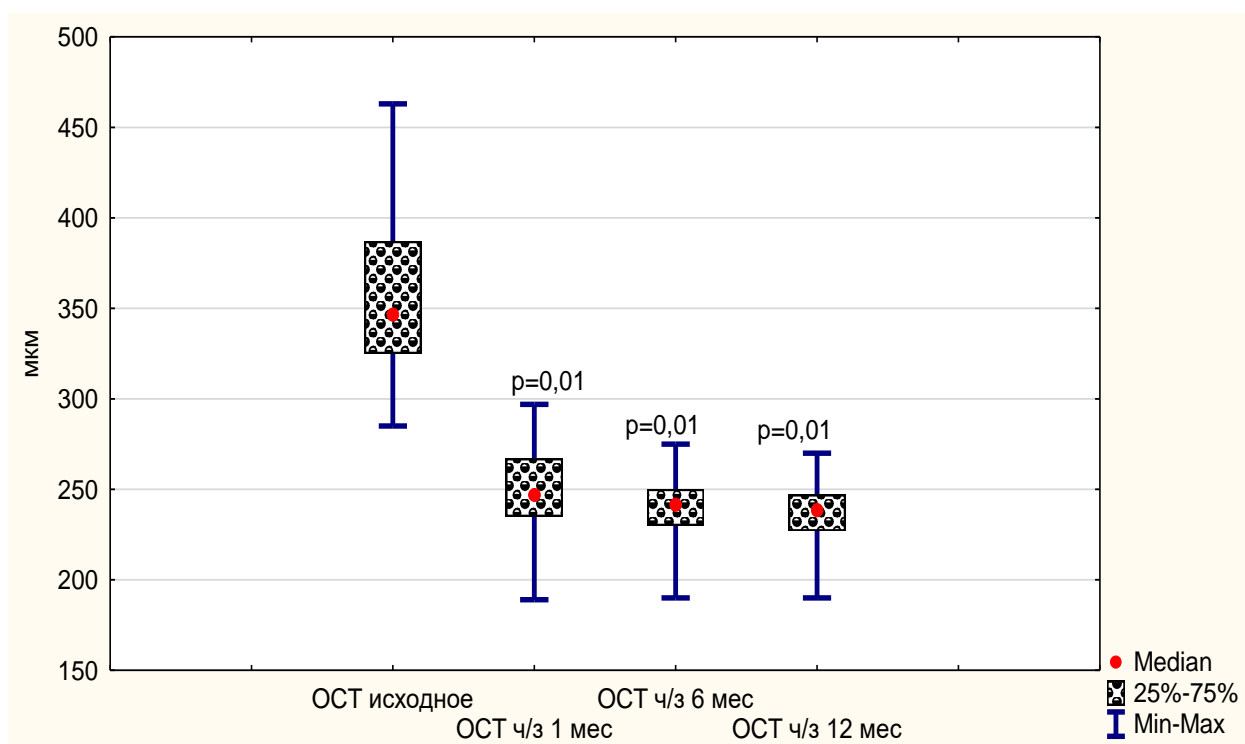


Рисунок 15 – Динамика изменения толщины сетчатки по данным ОКТ в основной группе (СМЛВ+ТП)

Также, сочетание СМЛВ с введением ТП у больных с ЦСХ значимо снижало и высоту отслойки нейроэпителлия сетчатки как в общей группе пациентов, так и с учетом пола, по сравнению с исходной высотой отслойки нейроэпителлия сетчатки (Таблица 10; $p < 0,01$; ANOVA, Рисунок 16).

Таблица 10 – Показатели динамики высоты отслойки нейроэпителия по данным ОКТ в основной группе (СМИЛВ+ТП) . Me (Q1–Q3)

Высота отслойки нейроэпителия сетчатки (мкм)	В общей группе (n=30)	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	90,0 (85,0-98,0)	90,0 (85,0-95,0)	95,0 (87,0-98,0)
Через 1 месяц	0,0 (0,0-12,0)**	0,0 (0,0-12,0)**	9,0 (0,0-12,0)**
Через 3 месяцев	0,0 (0,0-0,0)**	0,0 (0,0-0,0)**	0,0 (0,0-0,0)**
Через 6 месяцев	0,0 (0,0-0,0)**	0,0 (0,0-0,0)**	0,0 (0,0-0,0)**
Через 12 месяцев	0,0 (0,0-0,0)**	0,0 (0,0-0,0)**	0,0 (0,0-0,0)**

Примечание: ** $p < 0,01$ в сравнении с исходной толщиной сетчатки (ANOVA).

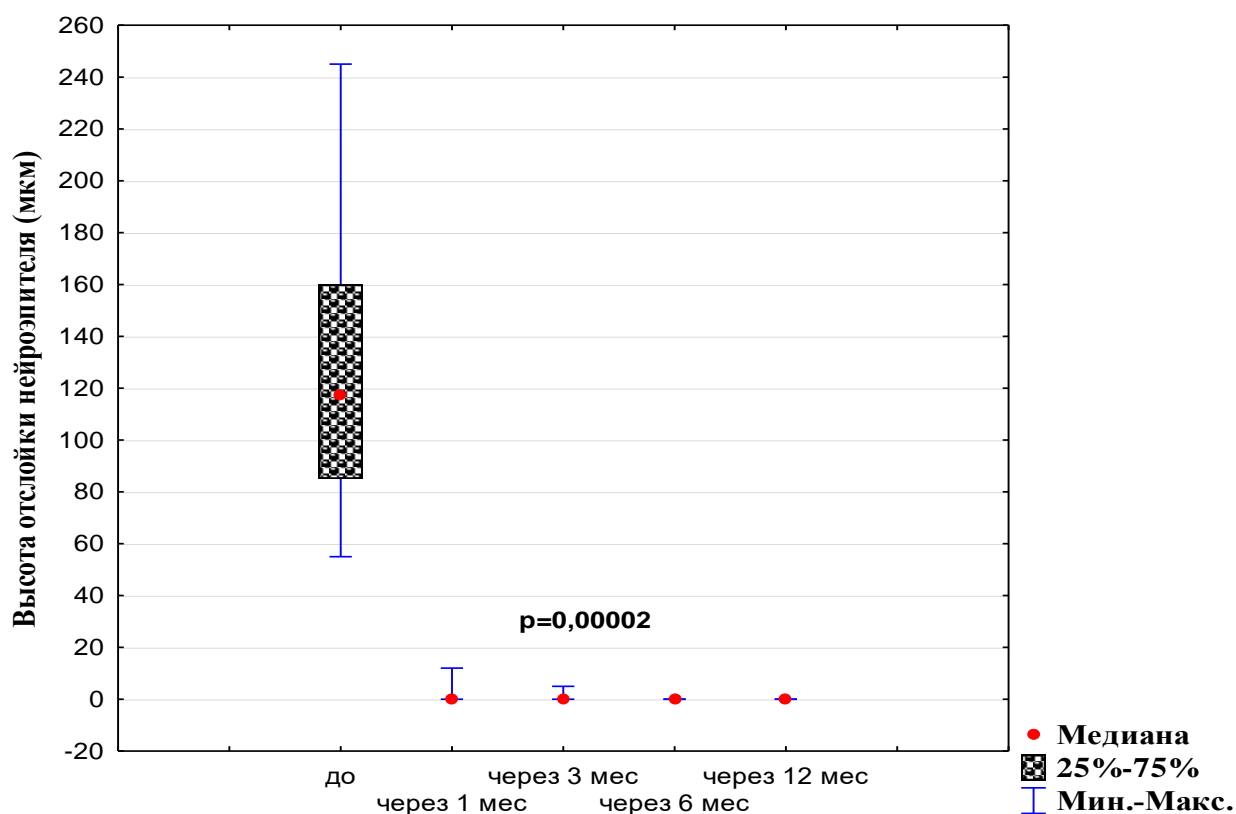


Рисунок 16 – Динамика высоты отслойки нейроэпителия по данным ОКТ в основной группе (СМИЛВ+ТП)

Более того, сочетанная терапия СМЛВ с курсами введения ТП в область крылонебной ямки на стороне поражения глаза способствовало значимому улучшению светочувствительности центральной зоны сетчатки как в общей группе больных с ЦСХ, так и с учетом пола в сравнении с исходным показателем светочувствительности (Таблица 11, $p < 0,01$); ANOVA, Рисунок 17).

Таблица 11 – Параметры светочувствительности сетчатки в основной группе (СМЛВ+ТП) . Ме (Q1–Q3)

Светочувствительность (дБ)	В общей группе	Среди женщин	Среди мужчин
Исходная	21,0 (20,0-22,0)	21,5 (20,0-21,5)	21,0 (20,0-22,0)
Через 1 месяц	26,0 (25,0-27,0)**	26,0 (24,5-27,0)**	26,0 (25,0-27,0)**
Через 3 месяцев	26,0 (25,0-27,0)**	26,0 (25,0-27,0)**	26,0 (25,0-27,0)**
Через 6 месяцев	26,0 (25,0-27,0)**	26,0 (25,0-27,0)**	26,0 (25,0-27,0)**
Через 12 месяцев	27,0 (26,0-28,0)**	26,5 (26,0-28,0)**	27,0 (26,0-27,0)**

Примечание: ** $p < 0,01$ в сравнении с исходной толщиной сетчатки (ANOVA).

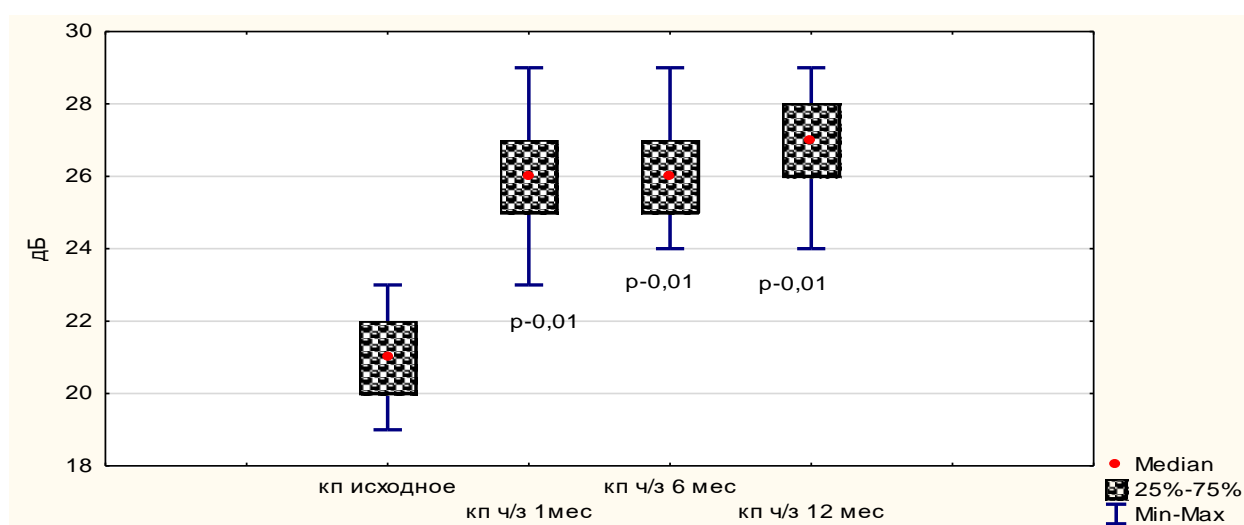


Рисунок 17 – Динамика светочувствительности сетчатки в основной группе (СМЛВ+ТП)

Показатели остроты зрения спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после СМЛВ+ТП находились в прямой и сильной взаимосвязи с исходным показателем остроты зрения ($r=0,77$; $r=0,79$; $r=0,79$ и $r=0,81$; $p<0,05$ соответственно), что указывает на значимость степени ухудшения остроты зрения до лечения на возможность ее коррекции после устранения отслойки нейросенсорного эпителия сетчатки.

В целом, результаты исследований данного этапа работы показали, что сочетание СМЛВ с курсами введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в область крылонебной ямки на стороне повреждения глаза, ускоряет процесс восстановления зрительных функций как в общей массе больных с ЦСХ, так и с учетом половой принадлежности.

5.3. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с предлагаемым методом лечения центральной серозной хориоретинопатии

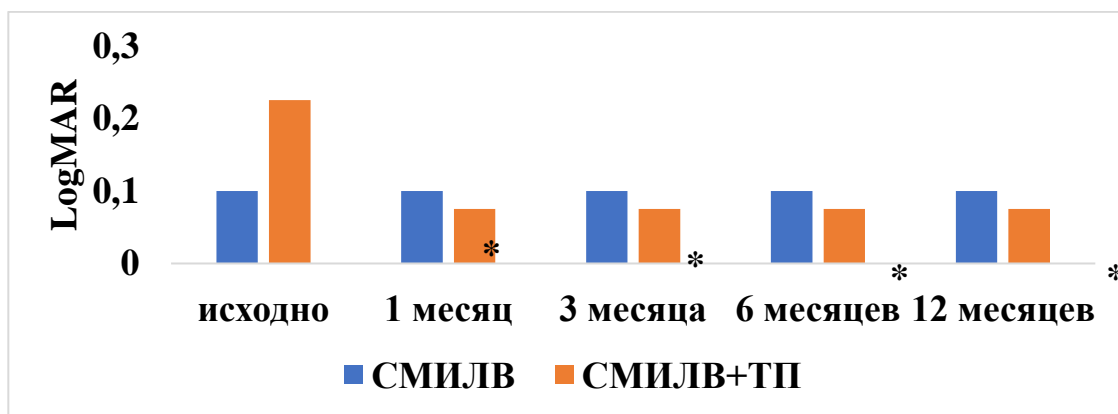
Целью заключительного этапа исследования явилось проведение сравнительного анализа между исследуемыми группами, основываясь на следующих критериях эффективности через 1, 3, 6 и 12 месяцев:

- восстановление остроты зрения;
- уменьшение толщины сетчатки;
- уменьшение высоты отслойки нейроэпителия;
- увеличение светочувствительности сетчатки;

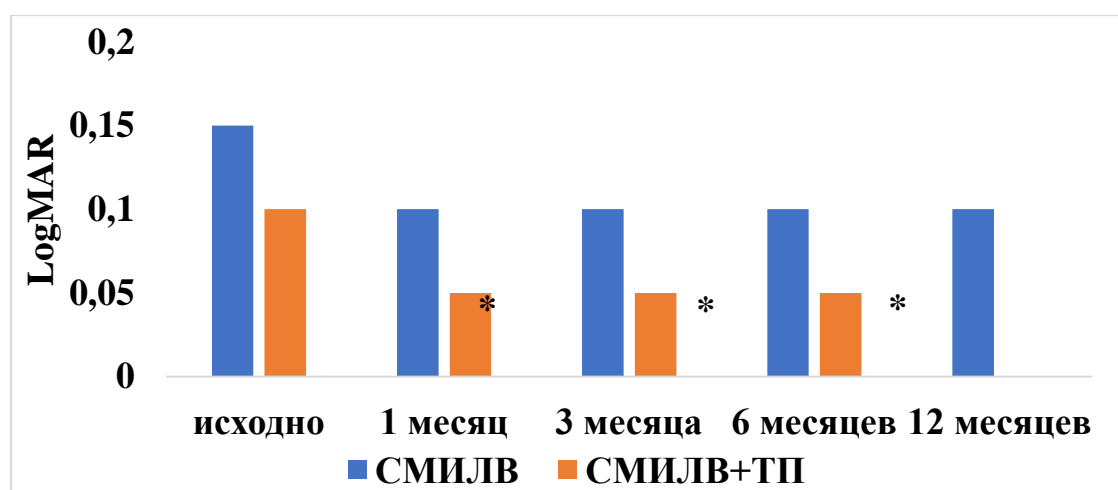
Кроме того, оценивали эффективность и безопасность применения предлагаемой технологии.

5.3.1. Анализ показателей остроты зрения у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием

Комбинированное лечение (СМИЛВ+ТП) у женщин привело к значимому повышению остроты зрения по сравнению с аналогичным параметром у женщин в группе сравнения (СМИЛВ) (Рисунок 18А; $p_u < 0,05$). Среди мужчин сочетание СМИЛВ с ТП также значимо повышало остроту зрения в сравнении с мужчинами, получившими лечение только СМИЛВ (Рисунок 18Б; $p_u < 0,05$).



А



Б

Рисунок 18 – Влияние СМИЛВ и СМИЛВ+ТП при ЦСХ на остроту зрения:

А – у женщин; Б – у мужчин.

* $p_u < 0,05$ – достоверность различия по U-критерию Манна-Уитни

Необходимо отметить тот факт, что в основной группе (СМИЛВ+ТП) пациентов с ЦСХ женщины были более возрастными, чем в группе сравнения (СМИЛВ) ($p_u < 0,02$). В то же время, мужчины из обеих групп по возрасту существенно не различались ($p_u > 0,05$).

Так, количество пациентов, у которых повысилась острота зрения до 0,0 LogMAR от исходного уровня в основной группе (СМИЛВ+ТП), значимо выше в 2,5 раза в сравнении с группой сравнения (СМИЛВ): 6 из 30 и 15 из 30 спустя 12 месяцев после курса лечения ($\chi^2 = 5,93$; $p = 0,0149$).

В основной группе повышение остроты зрения через 12 месяцев после лечения было отмечено у 26 пациентов (86,66%), в группе сравнения – только у 17 пациентов (56,66%), у 1 пациента группы сравнения (3,33%) отмечалось снижение остроты зрения.

Таким образом, в группе пациентов, получавших комплексное лечение, отмечалось более быстрое восстановление остроты зрения на всех временных промежутках тестирования (Таблица 12; $p_u < 0,05$).

Таблица 12 – Влияние используемых схем лечения на остроту зрения (в единицах Log MAR) в обеих исследуемых группах. Me (Q1–Q3)

Параметры	Исследуемые группы		Уровень статистической значимости
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП	
Исходная	0,1 (0,05-0,2)	0,1 (0,05-0,35)	$p > 0,05$
Через 1 месяц	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)	$p = 0,047$
Через 3 месяца	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)	$p = 0,038$
Через 6 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)	$p = 0,036$
Через 12 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)	$p = 0,02$

5.3.2. Анализ показателей толщины сетчатки у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием

Комплексное лечение с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, способствовало значимому уменьшению толщины сетчатки в основной группе пациентов, относительно данных, полученных в группе сравнения, через 1, 3, 6, и 12 месяцев после курса лечения, как среди мужчин, так и среди женщин (Таблицы 13, 14; $p_u < 0,05$).

Уже через 1 месяц в основной группе (СМИЛВ+ТП) наблюдается статистически значимое уменьшение толщины сетчатки, чем при изолированном СМИЛВ. Толщина сетчатки к концу срока наблюдения в группе сравнения уменьшилась на 77,5 мкм, в основной группе – на 119,0 мкм: на 25 и 45% соответственно, относительно исходных данных (Таблица 15; $p_u < 0,05$).

Таблица 13 – Влияние используемых схем лечения на толщину сетчатки у женщин с ЦСХ (n = 9) . Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Толщина сетчатки (мкм)	
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП
Исходная	340,0 (330,0-379,0)	364,0 (340,0-418,0)
Через 1 месяц	295,0 (290,0-305,0)	217,0 (212,0-234,0)*
Через 3 месяцев	295,0 (290,0-305,0)	217,5 (212,5-232,5)*
Через 6 месяцев	295,0 (290,0-305,0)	212,5 (210,0-230,0)*
Через 12 месяцев	283,0 (280,0-295,0)	212,5 (210,0-230,0)*

Примечание: * $p_u < 0,05$ в сравнении с толщиной сетчатки у женщин группы сравнения (СМИЛВ) по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 14 – Влияние используемых схем лечения на толщину сетчатки у мужчин с ЦСХ (n = 51) . Me (Q1–Q3)

Сроки исследования	Толщина сетчатки (мкм)	
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП
Исходная	345,0 (330,0-355,0)	345,5 (325,0-387,0)
Через 1 месяц	280,0 (263,0-310,0)	251,5 (240,0-267,0) *
Через 3 месяцев	275,0 (260,0-300,0)	245,0 (240,0-265,0) *
Через 6 месяцев	273,0 (250,0-295,0)	243,0 (235,0-250,0) *
Через 12 месяцев	270,0 (250,0-293,0)	240,0 (230,0-250,0) *

Примечание: * $p_u < 0,05$ - достоверность различия с группой СМИЛВ среди мужчин по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 15 – Влияние используемых схем лечения на толщину сетчатки (в мкм) по данным ОКТ в обеих исследуемых группах. Me (Q1–Q3)

Сроки исследования	Исследуемые группы		Уровень статистической значимости
	группа сравнения (СМИЛВ)	основная группа (СМИЛВ+ТП)	
Исходная	342,5 (330,0-355,0)	346,5 (325,0-387,0)	$p > 0,05$
Через 1 месяц	281,0 (263,0-310,0)	247,0 (235,0-267,0)	$p=0,000039$
Через 3 месяца	277,0 (260,0- 305,0)	242,5 (230,0-265,0)	$p=0,00003$
Через 6 месяцев	274,7 (250,0-305,0)	241,5 (230,0-250,0)	$p =0,000003$
Через 12 месяцев	271,0 (250,0-293,0)	238,5 (227,0-247,0)	$p=0,000001$

5.3.3. Анализ показателей высоты отслойки нейроэпителия у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием

Терапевтическое воздействие комплексной методики СМИЛВ+ТП на высоту отслойки нейроэпителия у женщин с ЦСХ было статистически значимо, и на каждом сроке наблюдения способствовало ее уменьшению в сравнении с аналогичным параметром в группе сравнения (Таблица 16; $p_u < 0,05$).

Таблица 16 – Влияние используемых схем лечения на высоту отслойки нейроэпителия сетчатки у женщин с ЦСХ. Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Высота отслойки нейроэпителия (мкм)	
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП
Исходная	83,0 (83,0-92,0)	90,0 (85,0-95,0)
Через 1 месяц	10,0 (0,0-17,0)	0,0 (0,0-12,0)*
Через 3 месяцев	0,0 (0,0-12,0)	0,0 (0,0-0,0)*
Через 6 месяцев	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-0,0)*
Через 12 месяцев	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)*

Примечание: * $p_u < 0,05$ – достоверность различия с группой СМИЛВ среди мужчин по U-критерию Манна-Уитни.

Что касается эффекта комбинирования субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с инъекциями в область крылонебной ямки аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, среди мужчин с ЦСХ, то такая терапия статистически значимо ускоряет прилегание нейроэпителия сетчатки ($p_u < 0,05$).

Таблица 17 – Влияние используемых схем лечения на высоту отслойки нейроэпителия сетчатки у мужчин с ЦСХ. Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Высота отслойки нейроэпителия (мкм)	
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП
Исходная	87,0 (85,0-95,0)	95,0 (87,0-98,0)
Через 1 месяц	7,0 (0,0-20,0)	9,0 (0,0-12,0)*
Через 3 месяцев	0,0 (0,0-15,0)	0,0 (0,0-0,0)*
Через 6 месяцев	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-0,0)*
Через 12 месяцев	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)*

Примечание: * $p_u < 0,01$ – достоверность различия с группой СМИЛВ среди мужчин по U-критерию Манна-Уитни.

Использование комплексного метода лечения приводит к статистически значимому уменьшению высоты отслойки нейроэпителия в основной группе, относительно данных, полученных в группе сравнения на всех временных промежутках тестирования (Таблица 18; $p_u < 0,05$).

Таблица 18 – Влияние используемых схем лечения на высоту отслойки нейроэпителия (в мкм), по данным ОКТ в обеих исследуемых группах. Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Исследуемые группы		Уровень статистической значимости
	группа сравнения (СМИЛВ)	основная группа (СМИЛВ+ТП)	
Исходная	87,5 (83,0-95,0)	90,0 (85,0-98,0)	$p > 0,05$
Через 1 месяц	12,0 (0,0-20,0)	0,0 (0,0-12,0)	$p = 0,008$
Через 3 месяца	0 (0,0- 15,0)	0 (0,0-0,0)	$p = 0,04$
Через 6 месяцев	0,0 (0,0-15,0)	0,0 (0,0-0,0)	$p = 0,04$
Через 12 месяцев	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-0,0)	$p > 0,05$

Немало важным является то, что изначально высота отслойки нейроэпителия в группе с использованием тромбоцитарной аутоплазмы выше, а скорость прилегания нейроэпителия быстрее. Так, в основной группе в 80% случаев через 1 месяц после лечения достигнуто прилегание нейроэпителия сетчатки. В группе сравнения с использованием монотерапии СМЛВ 80% случаев прилегания достигнуто только спустя 6 месяцев.

В основной группе пациентов полное прилегание нейроэпителия в 100% случаев наблюдения отмечалось и через 6 месяцев после лечения, в то время как в группе сравнения через 12 месяцев после лечения не удалось достигнуть 100% восстановления макулярного профиля: у 3 пациентов (13% случаев наблюдения) сохранялась отслойка нейроэпителия.

5.3.4. Анализ показателей светочувствительности сетчатки у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием

Пациенты обследованных групп до лечения не имели значимых различий по уровню светочувствительности сетчатки.

При оценке светочувствительности среди женщин и мужчин с ЦСХ отмечено, что субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие с последующими инъекциями аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, способствует статистически значимому улучшению данного параметра в сравнении с аналогичным показателем в группе сравнения (СМЛВ) через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения (Таблицы 19, 20; $p_u < 0,01$).

Анализ данных микропериметрии позволил зафиксировать статистически значимое увеличение значений изучаемого показателя в основной группе пациентов, относительно данных полученных в группе

сравнения через 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения (Таблица 21; $p_u < 0,05$).

Таблица 19 – Влияние используемых схем лечения на светочувствительность центральной зоны сетчатки среди женщин при ЦСХ. Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Светочувствительность (дБ)	
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП
Исходная	21,0 (21,0-22,0)	21,5 (20,0-21,5)
Через 1 месяц	23,0 (22,5-24,0)	26,0 (24,5-27,0) *
Через 3 месяцев	23,5 (23,0-24,0)	26,0 (25,0-27,0) *
Через 6 месяцев	24,0 (23,0-25,0)	26,0 (25,0-27,0) *
Через 12 месяцев	24,0 (24,0-25,0)	26,5 (26,0-28,0) *

Примечание: * $p_u < 0,01$ – достоверность различия с группой СМИЛВ среди мужчин по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 20 – Влияние используемых схем лечения на светочувствительность центральной зоны сетчатки среди мужчин при ЦСХ. Ме (Q1–Q3)

Сроки исследования	Светочувствительность (дБ)	
	СМИЛВ	СМИЛВ+ТП
Исходная	21,5 (21,0-22,0)	21,0 (20,0-22,0)
Через 1 месяц	23,0 (23,0-24,0)	26,0 (25,0-27,0) *
Через 3 месяцев	23,0 (23,0-24,0)	26,0 (25,0-27,0) *
Через 6 месяцев	24,0 (23,0-24,0)	26,0 (25,0-27,0) *
Через 12 месяцев	24,0 (23,0-24,0)	27,0 (26,0-27,0) *

Примечание: * $p_u < 0,01$ – достоверность различия с группой СМИЛВ среди мужчин по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 21 – Влияние используемых схем лечения на уровень светочувствительности (в дБ), по данным компьютерной периметрии в обеих исследуемых группах. Me (Q1–Q3)

Сроки исследования	Исследуемые группы		Уровень статистической значимости
	группа сравнения (СМИЛВ)	основная группа (СМИЛВ+ТП)	
Исходная	21,0 (21,0-22,0)	21,0 (20,0-22,0)	$p > 0,05$
Через 1 месяц	23,0 (22,5-24,0)	26,0 (25,0-27,0)	$p=0,0000001$
Через 3 месяца	23,5 (23,0-24,0)	26,0 (25,0-27,0)	$p=0,0000001$
Через 6 месяцев	24,0 (23,0-25,0)	26,0 (25,0-27,0)	$p=0,0000001$
Через 12 месяцев	24,0 (23,0-25,0)	27,0 (26,0-28,0)	$p=0,0000001$

Полученные данные свидетельствуют о том, что через 12 месяцев после проведенного лечения светочувствительность сетчатки у пациентов основной группы увеличилась на 6,0 дБ, в группе сравнения – на 3,0 дБ.

5.3.5. Частота осложнений и рецидивов центральной серозной хориоретинопатии после лечения по разработанной методике в сравнении с монотерапией субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием

Процедура введения тромбоцитарной аутоплазмы в область крылонебной ямки является безопасной, минимально травматичной манипуляцией и хорошо переносится пациентами. При анализе частоты возникновения осложнений и побочных эффектов от введения тромбоцитарной аутоплазмы в область крылонебной ямки, установлено их отсутствие у 100% пациентов, участвующих в исследовании, и не было зафиксировано местных и системных реакций.

Что касается нежелательных эффектов субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия у больных ЦСХ в отношении

функциональной активности нейросенсорной сетчатки, то по данным ОКТ, аутофлюоресценции, ФАГ и микропериметрии не выявлено офтальмоскопически видимых лазериндуцированных хориоретинальных повреждений.

У 3 пациентов (в 10% случаев) группы сравнения (СМИЛВ) через 6 месяцев после процедуры лечения произошел рецидив заболевания. В одном случае в этой же группе спустя 3 месяца не произошло прилегания нейроэпителия сетчатки, потребовалось дополнительное лечение аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, и спустя 1 месяц произошло прилегание нейроэпителия сетчатки, восстановление макулярного профиля.

Анализ полученных в исследовании данных показал, что в группе пациентов, получавших комплексное лечение, идет более быстрое восстановление зрительных функций и центральной светочувствительности, что связано с более высокой скоростью резорбции отслойки нейроэпителия и более ранним восстановлением структур хориоретинального комплекса.

Клинические примеры

В данном разделе представлены клинические примеры изолированного СМИЛВ и разработанного метода лечения ЦСХ.

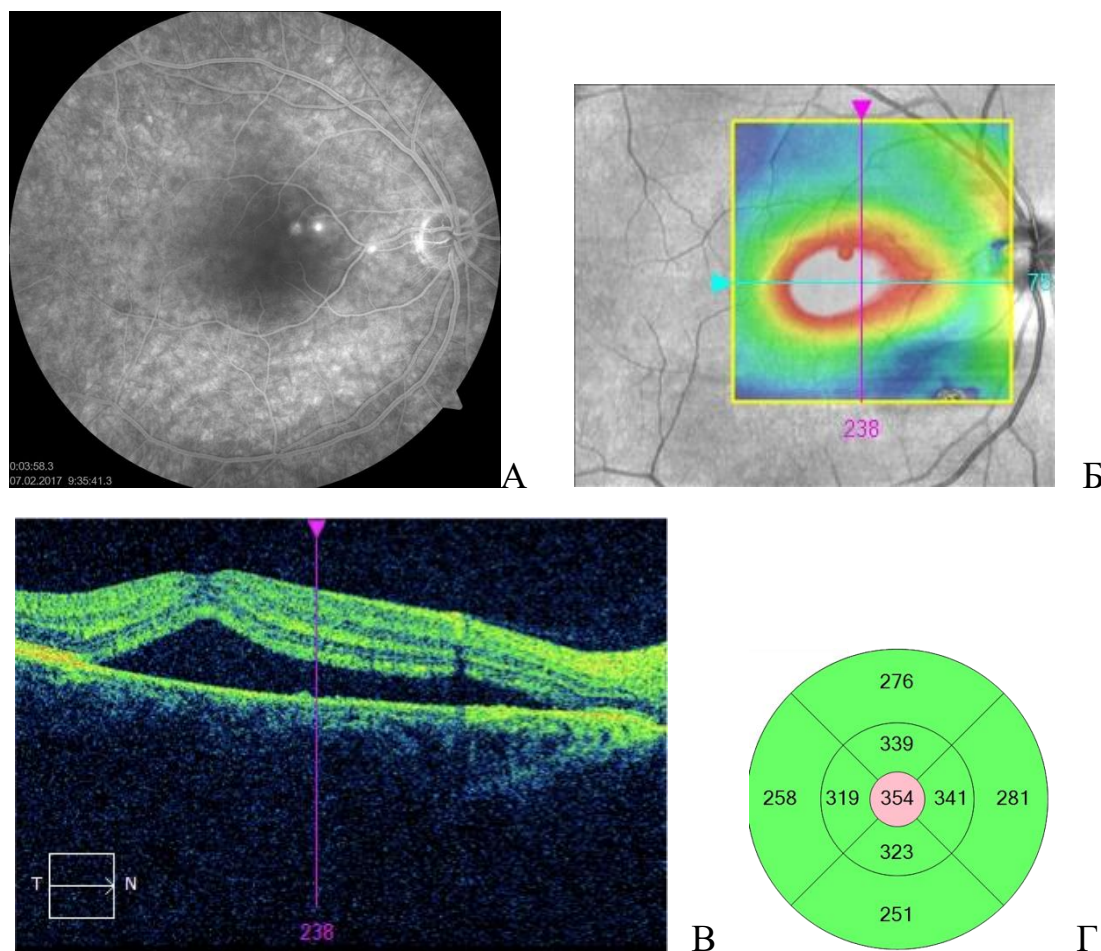
Клинический пример № 1. Пациент К. 38 лет, обратился с жалобами на пятно перед правым глазом, затуманенность зрения на протяжении 1,5 месяцев, лечился амбулаторно с незначительным положительным эффектом. В результате проведенного обследования установлен диагноз: OD – центральная серозная хориоретинопатия. Visus 0.5 sph 0.5 = 0.7.

При осмотре глазного дна определяется отек в макулярной зоне, по данным ОКТ – отслойка нейроэпителия.

По данным ФАГ определяется активная точка просачивания парафовеолярно со стороны ДЗН по ходу сосудистой аркады и рядом

несколько малоактивных точек просачивания. Высота отслойки нейроэпителия 92 мкм.

По данным микропериметрии светочувствительность составила 21 дБ (Рисунок 19).



А – данные флуоресцентной ангиографии;

Б – карта толщины сетчатки с проекцией на фото глазного дна;

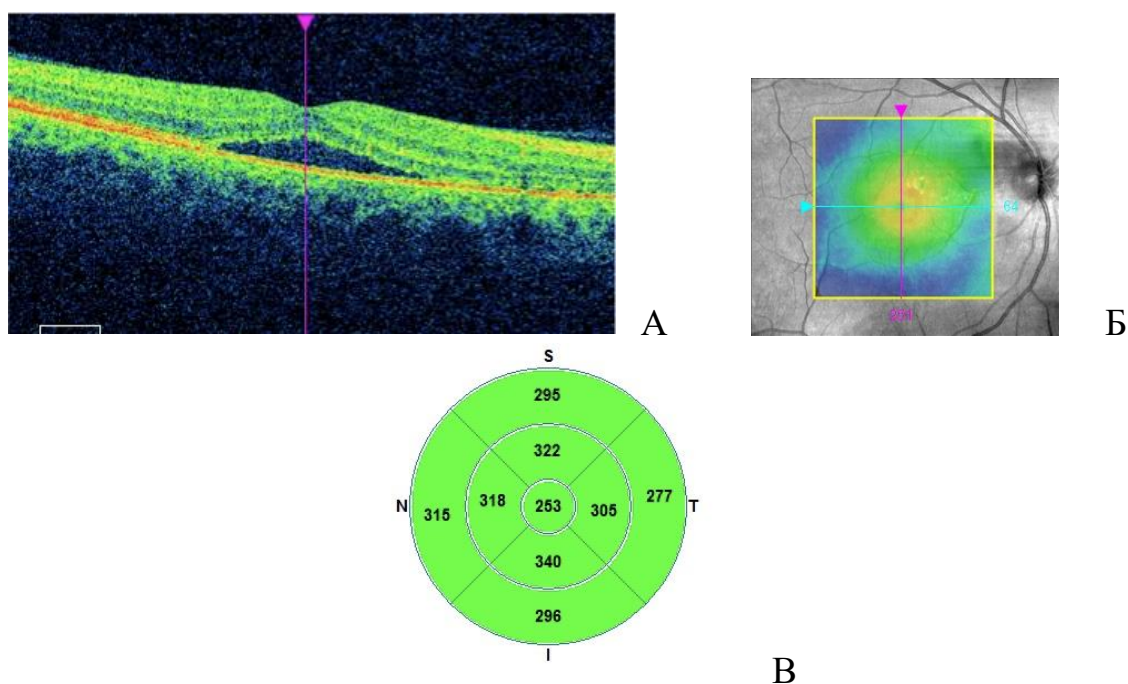
В – Cross line;

Г – карта толщины сетчатки

Рисунок 19 – Исходные данные исследований пациента К. до лечения
(31.01.2017)

Пациенту было проведено СМЛВ по всей зоне отслойки нейроэпителия. Параметры лазерного воздействия: диаметр пятна 100 мкм, длительность пакета импульсов 200 мкс, экспозиция импульса 100 мкс, скважность 5%, интервал между импульсами 500 мкс, энергия лазерного излучения 150 мВт.

Через 1 месяц отмечается уменьшение отслойки нейроэпителия до 15 мкм, увеличение светочувствительности до 23 дБ. Visus 0.6 sph 0.5 = 0.8 (Рисунок 20).



A– Cross line;

Б – карта толщины сетчатки с проекцией на фото глазного дна

В – карта толщины сетчатки

Рисунок 20 – Динамика через 1 месяц после СМЛЛВ (07.02.2017)

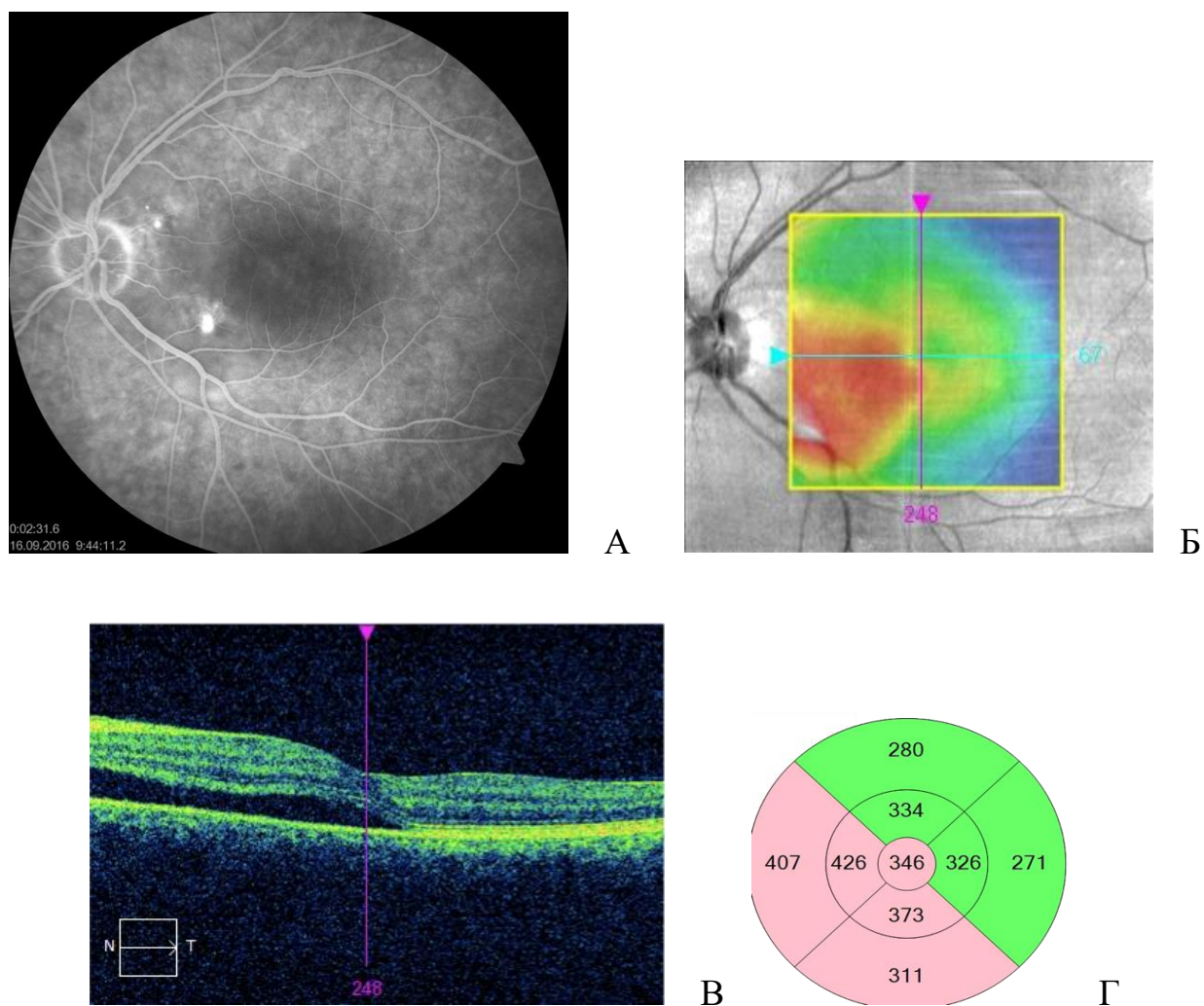
Полное прилегание нейроэпителия произошло спустя 3 месяца. Данные светочувствительности – 25 дБ. Visus 0.7 sph 0.5 = 0.85.

Клинический пример № 2. Пациент Т. 36 лет, обратился с жалобами на пятно перед правым глазом, затуманенность зрения около 1,5 месяцев, лечился амбулаторно по месту жительства с незначительным положительным эффектом. В результате проведенного обследования установлен диагноз: OS – центральная серозная хориоретинопатия. Visus 0.6 sph - 1.5 = 0.7.

При осмотре глазного дна определяется отек в макулярной зоне, по данным ОКТ – отслойка нейроэпителия.

По данным ФАГ определяются две активные точки просачивания красителя с его накоплением на поздних фазах (около ДЗН с височной стороны и книзу от макулярной области). Высота отлойки нейроэпителия 85 мкм.

По данным микропериметрии светочувствительность составила 21 дБ (Рисунок 21).



А – данные флуоресцентной ангиографии;

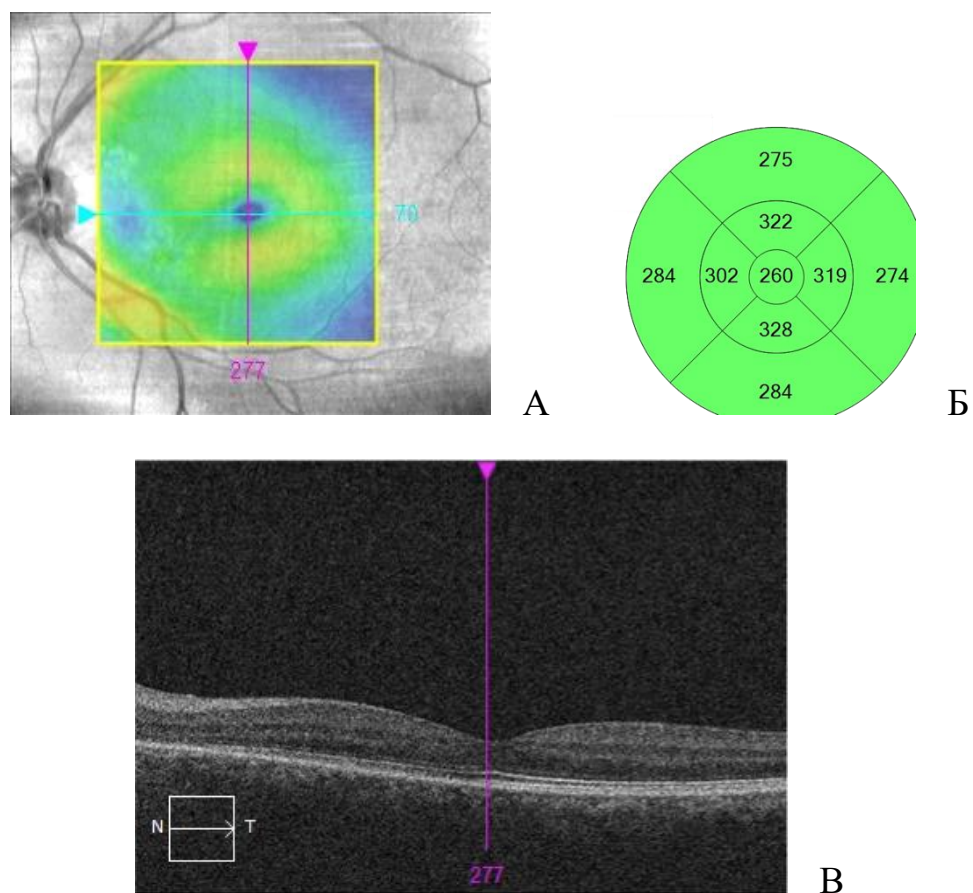
Б – карта толщины сетчатки с проекцией на фото глазного дна;

В – Cross line;

Г – карта толщины сетчатки

Рисунок 21 – Исходные данные исследований пациента Т. до лечения

(16.09.2016)



А – карта толщины сетчатки с проекцией на фото глазного дна;

Б – карта толщины сетчатки;

В – Cross line

Рисунок 22 – Данные исследований пациента Т. через 1 месяц после лечения
(20.10.2016)

Таким образом, представленные клинические примеры демонстрируют преимущество разработанной комплексной методики лечения ЦСХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) – хроническое заболевание, характеризующееся идиопатической серозной нейросенсорной отслойкой сетчатки и/или отслойкой ретинального пигментного эпителия (РПЭ), с изменениями, чаще всего ограниченными макулой и связанными с нарушениями барьерной, транспортной, насосной и цитокинпродуцирующей функций РПЭ, повышенной проницаемостью мембраны Бруха, а также просачиванием жидкости из хориокапилляров через РПЭ в субретинальное пространство [9, 12-14, 120, 145, 182, 196, 199].

Многочисленные теории формирования центральной серозной хориоретинопатии носят незавершенный характер. Каждая из этих теорий подтверждена немногочисленными клиническими исследованиями, а эффективность воздействия на данные патологические факторы была доказана лишь частично. В большинстве случаев причина заболевания остается неизвестной, в связи с чем некоторые авторы определяют данное патологическое состояние как идиопатическую ЦСХ [40, 62, 66, 123, 142].

Отсутствие целостного представления о механизмах формирования центральной серозной хориоретинопатии и определяет отсутствие патогенетически ориентированных и клинически эффективных лечебных мероприятий. А традиционные методы лечения, такие как сосудорасширяющие средства, деконгестанты, транквилизаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, антигистаминные препараты, антимикробные препараты, антиагреганты, антиоксиданты и витамины, не препятствуют возникновению рецидивов [97, 108, 144].

Хроническое течение ЦСХ характеризуется нарушением целостности структур хориоретинального комплекса, которое приводит к неполному восстановлению функций нейросенсорной сетчатки, со снижением функционального результата у данной группы пациентов [155].

Длительность отслойки нейроэпителия при ЦСХ влияет на изменения фоторецепторов и ворсинок пигментного эпителия. При давности отслойки нейроэпителия более 6 недель со стороны фоторецепторов отмечаются отек и их альтерация. В исследованиях показано, что пациенты с отслойкой нейроэпителия в 70% случаев имеют шанс вернуться к начальной остроте зрения, если отслойка сохраняется не более 6 недель [93, 131, 200]. Именно поэтому целесообразно проведение более щадящего лечения в максимально ранние сроки [57].

В настоящее время при лечении заболеваний различных органов и систем используются достижения регенеративной медицины, направленные на восстановление структур и функций органов и тканей, в том числе и органа зрения. К перспективным терапевтическим биомедицинским клеточным продуктам можно отнести и аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами [140, 169].

Проведенный анализ научных публикаций, посвященных изучению ЦСХ, позволил установить, что необходимость активного лечения ЦСХ, внедрение новых безопасных методик, направленных на ускорение резорбции субретинальной жидкости, не вызывает сомнений, что предоставило возможность сформулировать цель и задачи диссертационной работы, проанализировать полученные в ней результаты и сопоставить с данными научной литературы.

В связи с вышеперечисленным, целью данной работы явилась разработка метода комплексного лечения ЦСХ с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, и клинико-функциональная оценка его эффективности.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: на основании ретроспективного анализа лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового

микроимпульсного лазерного воздействия изучить клинко-функциональные результаты и оценить эффективность методики; разработать метод комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с курсом инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции; провести анализ клинко-функциональных результатов лечения изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении центральной серозной хориоретинопатии; провести анализ клинко-функциональных результатов предлагаемого метода в лечении центральной серозной хориоретинопатии; провести сравнительный анализ клинко-функциональных результатов изолированного субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с предлагаемым методом в лечении центральной серозной хориоретинопатии.

Работа состояла из пяти этапов, выполнение которых было направлено на решение поставленных задач.

На первом этапе проводился ретроспективный анализ влияния субпорогового микроимпульсного лечения на следующие параметры: показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и скорости ее прибавки, показатели высоты отслойки нейроэпителия и толщины сетчатки, степени и скорости их уменьшения, оценка динамики прибавки светочувствительности сетчатки, а также оценка долгосрочности эффекта проводимой терапии.

Нами проанализированы истории болезней 180 пациентов (180 глаз), получавших лечение с помощью субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМИЛВ) в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период 2016-2017 гг.

При анализе течения патологического процесса в целом отмечено наличие положительной динамики в резорбции субретиальной жидкости,

сопровождающейся повышением остроты зрения и центральной светочувствительности. Однако анализ скорости резобции показал, что полное прилегание нейроэпителлия не достигается к концу срока наблюдения. В процессе сопоставления данных, представленных в научной литературе, технология СМЛВ подтверждена успешными экспериментальными и клиническими исследованиями зарубежных и отечественных ученых [15-17, 78, 79, 113]. В литературе подтверждается, что несмотря на большую эффективность использования СМЛВ, нельзя гарантировать отсутствие хронизации патологического процесса и возникновения рецидивов [2, 155].

На втором этапе проведена разработка метода лечения ЦСХ, способствующего ускорению восстановления функций глаза (остроты зрения, светочувствительности), а также ускорению рассасывания субретинальной жидкости. Для этого оптимизирована методика получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и разработана технология сочетанного лечения ЦСХ с применением СМЛВ 577 нм с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции.

В литературе есть работы, описывающие применение тромбоцитарной аутоплазмы в лечении других глазных заболеваний. Описана эффективность глазных капель на основе плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении вторичных нарушений роговицы при глаукоме [47, 152]. Дополнительное введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, увеличивает анатомическую целостность сетчатки при проведении витрэктомии разрывов сетчатки в макулярной зоне [41]. Отмечены положительные результаты ее применения при лечении тяжелой формы синдрома сухого глаза [168, 169]. Эффективность плазмы, обогащенной ростовыми факторами, показана у 38 больных с нейротрофическим кератитом 2 и 3 стадии [137]. Глазные капли на основе обогащенной тромбоцитами плазмы для лечения химических ожогов роговицы способствовали эпителизации, повышению остроты зрения. Показано, что субконъюнктивальная аппликация плазмы, обогащенной

тромбоцитами, при ожогах роговицы приводит к укорочению времени болезни [152].

В доступной нам литературе нет сведений об использовании биомедицинских клеточных продуктов в лечении больных с ЦСХ. В то же время, имеется множество исследований эффективности плазмы, обогащенной тромбоцитами или же ростовыми факторами, как следствие стимуляции выброса тромбоцитами в плазму ростовых факторов в ходе активации их хлористым кальцием или же тромбином, при различных глазных заболеваниях.

Предлагаемая технология позволяет повысить эффективность лечения у пациентов с ЦСХ и представляет собой введение тромбоцитарной аутоплазмы в регион гемолимфоциркуляции (проекция крылонебной ямки) на стороне поражения в количестве 4,0 мл № 3 инъекции с интервалом 72 часа в сочетании с СМЛВ.

Таким образом, разработанная технология лечения является простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста для ускорения репаративных процессов в поврежденной ткани, не дает аллергических реакций и позволяет исключить риск развития осложнений.

На следующих этапах проведен анализ клинико-функциональных результатов лечения изолированного СМЛВ и предлагаемого метода.

В исследование включены 60 пациентов с острой центральной серозной хориоретинопатией (51 мужчина и 9 женщин, в возрасте от 28 до 63 лет), находившихся на лечении в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (4-е офтальмологическое отделение) с 06.09.2016 года по 09.05.2017 года.

Диагноз ЦСХ в 95% случаев верифицирован на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Диагноз ЦСХ выставлен на основании данных нарушения функции зрения в течение 2-3 месяцев (искажение видимого объекта, снижение остроты зрения, появление пятна перед глазом), наличия серозной отслойки нейроэпителия и/или отслойки пигментного эпителия, имевшей четкую округлую или овальную форму и небольшие размеры в макулярной области, отсутствия макулярного рефлекса (по данным биомикроскопии), наличия серозной ретинальной отслойки, с выявлением топографии и высоты отслойки РПЭ (по данным ОКТ), наличия или отсутствия неоваскуляризации (по данным ОКТ ангиографии), наличия точки фильтрации, как минимум одной, в виде «дыма из трубы» или диффузного просачивания с определением характера расположения точек фильтрации (фовеолярно, парафовеолярно) по данным ФАГ. Окончательный клинический диагноз устанавливался на основании результатов объективных методов визуализации внутриглазных структур (ФАГ, ультразвуковое исследование, ОКТ макулярной зоны) и микропериметрии.

Критерии включения: длительность заболевания не ранее 6 недель с момента появления первых субъективных проявлений заболевания; высота отслойки нейроэпителия не менее 80 мкм; светочувствительность не менее 20 дБ; отсутствие проводимого ранее консервативного и лазерного лечения.

Критерии исключения: наличие другого офтальмологического заболевания, кроме ЦСХ; наличие у пациентов острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органов, в том числе, и органа зрения; наличие аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации; наличие выраженных нарушений системы гемостаза; заболевания вирусным гепатитом В и С; ВИЧ инфекция; психические заболевания; алкогольная и наркотическая зависимость; беременность; кормление грудью младенцев.

В группе сравнения пациенты получали лечение монотерапией СМЛВ длиной волны 577 нм, в основной – СМЛВ с последующим введением обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы (ТП) в проекцию крылонебной ямки, являющейся областью регионарного лимфатического

коллектора. Выполнялось три инъекции ТП в область крылонебной ямки на стороне поражения глаз, с интервалом между инъекциями 72 часа. Получение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, проводили в день забора биологического материала.

СМИЛВ осуществлялось на лазерной установке Supra 577 нм (Quantel Medical, Франция) по всей площади отслойки нейроэпителия после местной анестезии инокаином (0,4% раствор оксибупрокаина; Promed Exports, Индия) с помощью панфундуслинзы Volk HR Centralis. В обеих группах использовался следующий протокол СМИЛВ: диаметр пятна 100 мкм, длительность пакета импульсов 200 мкс, экспозиция импульса 100 мкс, скважность 5%, интервал между импульсами 500 мкс. Мощность лазерного излучения подбиралась индивидуально для каждого пациента в зависимости от высоты отека и степени пигментации глазного дна. Для этого выполняли тестирование получаемого коагулята в режиме sup/scan для определения субпорогового режима лазерного воздействия, которое заключается в следующем: вдоль сосудистых аркад выбирают участок сетчатки, на который в режиме единичного импульса наносят тестовые коагуляты, до появления едва заметной тканевой реакции, после чего значения снижаются в 2 раза, получая субпороговые параметры. Затем режим работы лазера переводят в микроимпульсный режим и на данную мощность и экспозицию лазерного пучка устанавливается скважность 5%. Аппликаты наносят на всю отслойку нейроэпителия по типу «закрашивания».

В завершении выполнен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов изолированного СМИЛВ с предлагаемым методом в лечении ЦСХ.

Анализ частоты выявления ЦСХ в исследуемых группах среди мужчин и женщин составил 5:1 и 7,5:1 в группе сравнения и основной группе соответственно, что не противоречит литературным данным о преобладании данной патологии среди мужчин [111]. Необходимо отметить, что в основную группу попали женщины более старшего возраста, чем в группу сравнения,

что не противоречит тому факту, что частота выявления ЦСХ среди женщин молодого и старшего возраста сопоставимы [61].

Выявленная эффективность СМЛВ не противоречит литературным данным, о повышении остроты зрения после процедуры СМЛВ при ЦСХ [32, 150].

Сочетание СМЛВ с последующими курсами введения ТП в область крылонебной ямки также способствовало повышению остроты зрения у пациентов ЦСХ. Особенностью эффективности восстановления остроты зрения в группе больных ЦСХ, получавших лечение монотерапией СМЛВ, является тот факт, что она напрямую зависит от изначального параметра остроты зрения ($r=0,95$; $r=0,89$; $r=0,95$ и $r=0,93$; $p<0,05$ соответственно через 1, 3, 6 и 12 месяцев), что может быть использовано как прогностический критерий вероятности улучшения дефекта остроты зрения до проведения процедуры СМЛВ.

Что касается клинической эффективности комбинации СМЛВ с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в область крылонебной ямки, являющейся областью регионарного лимфатического коллектора на стороне поражения глаза, в сравнении с пациентами, получавшими изолированный курс СМЛВ, значительно выше восстанавливали остроту зрения ($p_u<0,05$).

После проведения комплексного лечения (СМЛВ+ТП) у пациентов основной группы показано статистически значимое уменьшение толщины центрального отдела сетчатки (см. Таблицу 22) и высоты отслойки нейроэпителлия сетчатки как среди мужчин, так и среди женщин, по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$).

Таблица 22 – Сопоставление терапевтического потенциала обеих исследуемых групп по данным визометрии и ОКТ, на остроту зрения и толщину сетчатки. Me (Q1–Q3)

Параметры		Группа сравнения (СМИЛВ)	Основная группа (СМИЛВ+ТП)
Острота зрения (LogMAR)	Исходная	0,1 (0,05-0,2)	0,1 (0,05-0,35)
	Через 1 месяц	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)*
	Через 3 месяца	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)*
	Через 6 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)*
	Через 12 месяцев	0,1 (0,05-0,15)	0,05 (0,0-0,1)*
Толщина сетчатки (мкм)	Исходная	342,5 (330,0-355,0)	346,5 (325,0-387,0)
	Через 1 месяц	281,0 (263,0-310,0)	247,0 (235,0-267,0)**
	Через 3 месяца	277,0 (260,0-305,0)	242,5 (230,0-265,0)**
	Через 6 месяцев	274,7 (250,0-305,0)	241,5 (230,0-250,0)**
	Через 12 месяцев	271,0 (250,0-293,0)	238,5 (227,0-247,0)**

Примечание: * $p_u < 0,05$ и ** $p_u < 0,01$ – достоверность различия с группой СМИЛВ по U-критерию Манна-Уитни.

Более того, сочетанное лечение СМИЛВ с введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, также значимо приводило к ускорению рассасывания субретинальной жидкости и прилеганию нейроэпителия сетчатки (уменьшались толщина сетчатки в макулярной области и высота отслойки нейроэпителия сетчатки) по сравнению с группой сравнения. Немаловажным является, что скорость прилегания нейроэпителия выше в основной группе: в 80% случаев через 1 месяц после лечения. В то время как в группе сравнения 80% случаев прилегания достигнуто только спустя 6

месяцев. Таким образом, скорость прилегания в основной группе значимо выше ($p_u < 0,05$).

Толщина сетчатки в группе сравнения уменьшилась на 71,5 (62,0-80,0) мкм, в основной – на 108,0 (98,0-140,0) мкм ($p_u < 0,01$).

Высота отслойки нейроэпителия сетчатки в группе сравнения уменьшилась на 87,5 (83,0-95,0) мкм, в основной – на 90,0 (85,0-98,0) мкм (Таблица 23). Причем в основной группе исчезновение отслойки нейроэпителия сетчатки у пациентов с ЦСХ произошло в более ранние сроки ($p_u < 0,01$).

Важным компонентом функции зрения является состоятельность центральной световой чувствительности сетчатки, которая страдает при ЦСХ и увеличивается после СМЛВ. Полученные нами данные не противоречат результатам исследования эффективности СМЛВ при ЦСХ на светочувствительность сетчатки, отметившего ее улучшение [19]. Аналогичная тенденция увеличения светочувствительности центральной зоны сетчатки выявлена и после сочетания СМЛВ с курсом введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

По влиянию СМЛВ и СМЛВ+ТП среди женщин и мужчин с ЦСХ на светочувствительность центральной зоны сетчатки, отмечено статистически значимое более существенное улучшение данного параметра (см. Таблицу 23) в сравнении с аналогичным показателем в группе сравнения (СМЛВ) через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения ($p < 0,05$). Показано, что динамика восстановления светочувствительности после СМЛВ зависела от исходных параметров светочувствительности у пациентов с ЦСХ ($r=0,44$ и $r=0,42$; $p < 0,05$).

Таблица 23 – Сопоставление терапевтического потенциала обеих исследуемых групп по данным ОКТ и микропериметрии, на высоту отслойки нейроэпителия и светочувствительность сетчатки. Me (Q1–Q3)

Параметры		Группа сравнения (СМИЛВ)	Основная группа (СМИЛВ+ТП)
Высота отслойки нейроэпителия сетчатки (мкм)	Исходная	87,5 (83,0-95,0)	90,0 (85,0-98,0)
	Через 1 месяц	12,0 (0,0-20,0)	0,0 (0,0-12,0)*
	Через 3 месяца	0,0 (0,0-15,0)	0,0 (0,0-0,0)*
	Через 6 месяцев	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-0,0)*
	Через 12 месяцев	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)*
Светочувствительность (дБ)	Исходная	21,0 (21,0-22,0)	21,0 (20,0-22,0)
	Через 1 месяц	23,0 (22,5-24,0)	26,0 (25,0-27,0)**
	Через 3 месяца	23,5 (23,0-24,0)	26,0 (25,0-27,0)**
	Через 6 месяцев	24,0 (23,0-25,0)	26,0 (25,0-27,0)**
	Через 12 месяцев	24,0 (23,0-25,0)	27,0 (26,0-28,0)**

Примечание: * $p_u < 0,05$ и ** $p_u < 0,01$ – достоверность различия с группой СМИЛВ по U-критерию Манна-Уитни.

Таким образом, нами показано, что сочетание субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в область крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, на стороне поражения глаза у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией способствовало ускорению восстановления зрительных функций (остроты зрения, светочувствительности), а также ускорению рассасывания субретинальной

жидкости, что привело к восстановлению макулярного профиля, а также к уменьшению высоты и регрессу отслойки нейроэпителлия.

В обеих группах проведение СМЛВ не нарушало функциональную активность нейросенсорной сетчатки. Однако клиническая эффективность СМЛВ в группе сравнения в 10% случаев (3 случая из 30 больных ЦСХ) не достигала желаемого результата и у этих пациентов не выявлено полного прилегания сетчатки, что послужило основанием для применения у них комбинированного способа лечения ЦСХ, а именно сочетания СМЛВ с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в область крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, на стороне поражения глаза, и спустя 1 месяц было достигнуто полное прилегание сетчатки. В то же время, в основной группе не выявлено каких-либо нежелательных побочных эффектов.

С учетом того факта, что такого способа лечения пациентов с ЦСХ не проводилось в мире, нам не представляется возможность сопоставить наши результаты исследований с результатами, достигнутыми другими исследователями при ЦСХ.

Таким образом, разработан и внедрен в клиническую практику способ сочетанного лечения пациентов центральной серозной хориоретинопатией субпороговым микроимпульсным лазерным воздействием желтым светом с длиной волны 577 нм с курсом инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в область крылонебной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, на стороне поражения глаза, являющийся безопасным и эффективным. Не выявлено побочных нежелательных эффектов сочетания СМЛВ+ТП у пациентов с ЦСХ после лечения, что позволяет применять данный способ лечения при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного ретроспективного анализа установлена эффективность использования субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия при лечении центральной серозной хориоретинопатии, однако, анализ скорости резорбции показал, что полное прилегание нейроэпителия и регресс субретинальной жидкости через 1 месяц составил 54%, через 3 мес -75%, 6 мес. -80% и через 12 мес – 95%. Показано, что при использовании субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия, к концу срока наблюдения рецидивы заболевания возникают у 10% пациентов.

2. Разработан, запатентован и внедрен в клиническую практику комплексный метод лечения центральной серозной хориоретинопатии, включающий применение субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия 577 нм и курс инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами в проекцию крылонёбной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, на стороне поражённого органа, что позволило повысить эффективность лечебных мероприятий.

3. Проведен анализ эффективности использования субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия 577 нм при центральной серозной хориоретинопатии и показано, что через 1 месяц после проведенного лечения полное прилегание нейроэпителия было достигнуто в 30%, через 3 месяца в 70 %, а через 6 месяцев в 80 % случаев наблюдения, а к концу наблюдения у 6 % пациентов не произошло полного прилегания нейроэпителия. Установлено, что повышение остроты зрения к концу срока наблюдения определялось у 17 пациентов, что составило 56,66% случаев наблюдения, а в 10% случаев наблюдения через 6 месяцев после лечения произошел рецидив заболевания.

4. Проведен анализ эффективности предлагаемого комплексного метода лечения центральной серозной хориоретинопатии и установлено, что его использование способствует статистически значимому повышению остроты зрения до 0,0 LogMAR через 12 месяцев после лечения (6 из 30 и 15

из 30 спустя 12 месяцев ($\chi^2=5,93$; $p=0,0149$)), а также уменьшению толщины сетчатки ($p<0,01$) и улучшению светочувствительности центральной зоны сетчатки ($p<0,01$) в сравнении с исходными показателями.

5. Предложенная комплексная технология лечения показала более высокую клинично-функциональную эффективность в лечении центральной серозной хориоретинопатии, что проявлялось в статистически значимом улучшении значений изучаемых показателей относительно данных полученных при использовании только субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия 577 нм: повышение остроты зрения через 12 месяцев в 86,66% случаев наблюдения, против в 56,66% и его снижения в 3,33% ($p<0,05$); уменьшение высоты отслойки нейроэпителия через 1 месяц в 76,67% случаев наблюдения и в 100% случаев через 6 месяцев против 30% случаев наблюдения через 1 месяц и в 93,33% через 12 месяцев ($p<0,05$); полное прилегание нейроэпителия достигнуто в 80% случаев наблюдения через 1 месяц после лечения против 80% прилегания нейроэпителия через 6 месяцев при использовании субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия ($p<0,05$); уменьшение толщина сетчатки к концу срока наблюдения на 119,0 мкм против 77,5 мкм, (45% и 25% соответственно, $p<0,05$); увеличение светочувствительности сетчатки через 12 месяцев наблюдения на 6,0 дБ против 3,0 дБ ($p<0,05$); отсутствие рецидивов через 12 месяцев наблюдения против возникновения рецидивов в 10% случаев наблюдения через 6 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения клинической эффективности лечения центральной серозной хориоретинопатии, рекомендуется использование разработанной технологии комплексного лечения включающей проведение СМЛВ и введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в проекцию крылонёбной ямки, являющуюся регионом гемолимфоциркуляции, на стороне поражённого органа. (патент на изобретение № 2635083 от 08.11.2017).

2. Разработана схема комплексного лечения ЦСХ, сочетающая СМЛВ длиной волны 577 нм с последующим через 72 часа курсом инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Согласно данной методике, 1 этапом выполняется СМЛВ со следующими характеристиками лазерного излучения: диаметр пятна 100 мкм, длительность пакета импульсов 200 мкс, экспозиция 100 мкс, скважность 5%. Энергия лазерного излучения подбиралась индивидуально для каждого пациента в зависимости от высоты отека и степени пигментации глазного дна, по всей площади отслойки нейроэпителия. Вторым этапом осуществляются инъекции обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы, 3-кратно в объеме 3-4 мл в область крылонебной ямки на стороне поражения глаза с интервалом между инъекциями 72 часа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИНФ- α – интерферон альфа

ИНФ- γ – интерферон гамма

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

МКОЗ – максимально корригированная острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОНЭ – отслойка нейроэпителия

СМИЛВ – субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие с желтой длиной волны 577 нм

РПЭ – ретинальный пигментный эпителий

ТП – тромбоцитарная плазма (синоним аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами)

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ФДТ – фотодинамическая терапия

ЦСХ – центральная серозная хориоретинопатия

anti-VEFG therapy – терапия антителами к фактору роста эндотелия сосудов

EGF – эпидермальный фактор роста

IGFBP-6 – инсулиноподобный ростовой фактор-связывающий белок 6

IL – интерлейкин

LogMAR – логарифм минимального угла разрешения

PEDF – фактор пигментного эпителия

PDGF – фактор роста тромбоцитов

PDGF-AB – фактор роста тромбоцитов AB

TGF β 1 – трансформирующий фактор роста бета 1

TGF β 2 – трансформирующий фактор роста бета 2

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Персонализированная клеточная терапия в офтальмологии. I: метод получения и цитофенотип аутогенного клеточного продукта / С.Э. Аветисов, А.М. Суббот, А.И. Антохин [и др.]. – Текст: непосредственный // Гены и клетки. – 2011. – № 2. – С. 38-42.
2. Аветисов, С.Э. Персонализированная клеточная терапия в офтальмологии (II): цитокиновый профиль аутогенного клеточного продукта / С.Э. Аветисов, А.М. Суббот, А.И. Антохин [и др.]. – Текст: непосредственный // Гены и клетки. – 2012. – № 1. – С. 49-53.
3. Акопян, В.С. Изучение характера тканевого ответа хориоретинального комплекса на субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие в эксперименте / В.С. Акопян, Г.Ф. Качалина, Е.К. Педанова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 54-58.
4. Балашевич, Л.И. Эффективность 2-диодной субпороговой микроимпульсной лазеркоагуляции при лечении различных форм центральной серозной ретинопатии / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, Н.Г. Искендерова. – Текст: непосредственный // Всерос. семинар – «Круглый стол» – «Макула», 4-й; Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 416-418.
5. Балашевич, Л.И. Современные представления об этиологии и патогенезе центральной серозной хориоретинопатии / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, Э.М. Касимов, Н.Г. Искендерова. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2007. – № 2. – С. 63-67.
6. Большунов, А.В. Субпороговые технологии лазерного лечения макулярной патологии (транспупиллярная термотерапия, субпороговая микроимпульсная лазеркоагуляция) / А.В. Большунов, Н.А. Федорук, А.А. Федоров. – Текст: непосредственный // Вопросы лазерной офтальмологии. – М., 2013. – С. 230-248.
7. Борзенко, С.А. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии / С.А. Борзенко, М.Х. Хубецова, Н.А.

- Гаврилова [и др]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 78-84.
8. Бурилов, К.Б. Оценка содержания провоспалительных цитокинов в слёзной жидкости после формирования роговичного клапана механическим микрокератомом и фемтосекундным лазером / К.Б. Бурилов, С.В. Костенёв, А.Н. Трунов. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 34-37.
 9. Водовозов, А.М. Исследование дна глаза в трансформированном свете / А.М. Водовозов. – Текст: непосредственный. – М.: Медицина, 1986. – С. 183-192.
 10. Волкова, Н.В. Исследование баланса цитокинов слезной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных вмешательств / Н.В. Волкова, Т.Н. Юрьева. – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 12 (187). – С. 47-50.
 11. Гацу, М.В. Предикторы дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов / М.В. Гацу, Н.В. Мацко. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 51-61.
 12. Гойдин, А.П. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и лечении центральной серозной хориоретинопатии / А.П. Гойдин, М.М. Проничкина, Н.В. Яблокова, И.А. Крылова. – Текст: непосредственный // Вестник Тамбовского государственного университета. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 784-790.
 13. Гуро, М.Ю. Значение регистрации аутофлуоресценции глазного дна и сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии / М.Ю. Гуро, В.Н. Потапова, Ю.Ю. Хзарджан, О.Ш. Шарифова. – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12(148). – С. 41-43.

14. Дога, А.В. Современные взгляды на этиопатогенетические механизмы развития центральной серозной хориоретинопатии / А.В Дога, Г.Ф. Качалина, Т.А. Касмынина, О.Б. Клепинина. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2014. – № 1. – С. 86-89.
15. Желтов, Г.И. Биофизика деструктивного действия надпорогового лазерного излучения на ткани глазного дна / Г.И. Желтов. – Текст: непосредственный // Всерос. семинар «Круглый стол» - «Макула», 2-й: Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 71-85.
16. Желтов, Г.И. Нетермальная (механическая) фрагментация интраокулярных структур короткими импульсами лазерного излучения / Г.И. Желтов, Ю.А. Иванишко, А.В. Большунов. - Текст: непосредственный // Всерос. семинар - «Круглый стол» - «Макула», 3-й: Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 2008. – С. 50-56.
17. Желтов, Г.И. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы / Г.И. Желтов, Г.С. Романов, О.Г. Романов, Е.В. Иванова. – Текст: непосредственный // Новое в офтальмологии. – 2012. – № 3. – С. 37-43.
18. Злобина, А.Н. Показания и эффективность различных методов лечения хронической центральной серозной ретинопатии / А.Н. Злобина, В.В. Малышев, Т.Н. Юрьева, А.Г. Щуко. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – № 4(59). – С. 105-107.
19. Злобина, А.Н. Роль гемодинамических факторов в формировании хронической центральной серозной хориретинопатии / А.Н. Злобина, Т.Н. Юрьева, В.В. Малышев, А.Г. Щуко. – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета – 2012. – № 12(148). – С. 61-64.
20. Качалина, Г.Ф. Результаты применения микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм при макулярном отеке после хирургического удаления идиопатической эпиретинальной мембраны /

- Г.Ф. Качалина, А.В. Дога, О.И. Куранова. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 59-64.
21. Киселев А.В. Клеточные технологии, клеточная терапия в офтальмологии - состояние и перспективы / А.В. Киселев, С.Н. Сахнов, А.Г. Заболотный, Н.Ю. Калинина. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28062> (дата обращения: 01.12.2018).
22. Клепинина, О.Б. Центральная серозная хориоретинапатия: этиология и патогенез / О.Б. Клепинина, Е.К. Педанова, В.А. Соломин, М.Н. Быкова. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – № 4(59). – С. 68-70.
23. Коненков, В.И. Лимфология / В.И. Коненков, Ю.И. Бородин, М.С. Любарский. – Текст: непосредственный. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – 1103 с.
24. Лыков, А.П. Лечение идиопатической возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов: проспективное исследование / А.П. Лыков, М.А. Суровцева, О.В. Повещенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник РАМН. – 2018. – Т. 73, № 1. – С. 40-48.
25. Мазунин, И.Ю. Оптимизация выбора параметров субпорогового микроимпульсного инфракрасного лазерного воздействия (СМИЛВ) при лечении центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХРП) с локализацией точки фильтрации в юкта-субфовеолярной аваскулярной зоне стечатки / И.Ю. Мазунин. – Текст: непосредственный // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2009. – № 20. – С. 118-120.
26. Мазунин, И.Ю. Субпороговое инфракрасное микроимпульсное лечение послеоперационной отечной макулопатии / И.Ю. Мазунин. – Текст: непосредственный // Вестник Новосибирского государственного

- университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 22-27.
27. Панова, И.Е. Морфометрические и ангиографические параллели при различных вариантах течения центральной серозной хориоретинопатии // И.Е. Панова, Т.Б. Шаимов, В.А. Шаимова – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2017. – № 2. – С. 10-17.
28. Патент 2428956 РФ, С2 МПК А61F 9/00, А61К 35/28, А61Р 27/00, А61Р 25/02, А61М 25/00. Способ лечения атрофии зрительного нерва посредством трансплантации аутологичных стволовых клеток: № 2009126627/14: заявл. 13.07.2009; опубл. 20.01.2011 / авт. и патентобл.: Ромащенко А.Д., Ковалев А.В. - 7 с.
29. Патент 2467730 РФ, С2 МПК А61F 9/00, А61К 35/28, А61К 38/17, А61Р 37/02. Способ комплексного патогенетического лечения центральных и периферических тапеторетинальных дистрофий с применением клеточных технологий: № 2011101671/14: заявл. 19.01.2011 г.; опубл. 27.07.2012 г. / авт. и патентобл.: Ромащенко А.Д., Ковалев А.В. - 8 с.
30. Паштаев, Н.П. Клеточные технологии при дегенерации сетчатки. Обзор литературы / Н.П. Паштаев, О.Г. Макарова. – Текст: непосредственный // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 485-491.
31. Перевозчиков, П.А. Регенеративные процессы в тканях глаза при имплантации механоактивированного биологического материала / П.А. Перевозчиков, С.А. Борзенко, Ю.Г. Васильев, О.В. Карбань. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 83-87.
32. Повещенко, О.В. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки для терапии дисфункции лимбального эпителия / О.В. Повещенко, А.Ф. Повещенко, А.П. Лыков [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – № 3. – С. 48-55.
33. Попова, Н.В. Применение микроимпульсного лазерного воздействия при центральной серозной хориоретинопатии / Н.В. Попова, А.П. Гойдин. –

- Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2016. – № 6(98). – С. 137-140.
34. Пшеничнов, М.В. Результаты лечения хронической формы центральной серозной хориоретинопатии надпороговой лазерной коагуляцией сетчатки с использованием различных длин волн / М.В. Пшеничнов, И.З. Кравченко, Е.Л. Сорокин, О.В. Коленко. – Текст: электронный // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 241-244.
35. Рыков, С.А. Применение микроимпульсного лазерного воздействия (577 нм) в лечении фокального диабетического макулярного отека / С.А. Рыков, С.А. Сук, С.Г. Саксонов, О.А. Венедиктова. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3(59). – С. 159-163.
36. Слепова, О.С. Цитокины в слезной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации / О.С. Слепова, Е.А. Еремеева, М.В. Рябина, Е.С. Сорожкина. – Текст: непосредственный // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 245-252.
37. Тахчиди, Х.П. Влияние стволовых/прогениторных клеток на функциональное состояние и степень выраженности дегенеративных изменений сетчатки у крыс линии Campbell / Х.П. Тахчиди, Н.А. Гаврилова, О.Ю. Комова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2010. – № 3. – С. 33-38.
38. Тонаева, Х.Д. Лимбальная трансплантация как способ индукции локальной иммунной толерантности при кератопластике высокого риска / Х.Д. Тонаева, Н.А. Онищенко, С.А. Борзенюк. – Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 95-102.
39. Черных, В.В. Лимфатические структуры органа зрения человека и их изменения при первичной открытоугольной глаукоме / В.В. Черных, Н.П. Бгатова. – Текст: непосредственный. – М., 2019. – 79 с.

40. Черных, Ю.А. Участие растворимого E-селектина в формировании макулярных изменений при центральной серозной хориоретинопатии / Ю.А. Черных, Е.В. Козина, В.Т. Гололобов, Л.А. Черных. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2014. – № 3. – С. 54-58.
41. Шкворченко, Д.О. Эффективность богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии больших макулярных разрывов / Д.О. Шкворченко, В.Д. Захаров, Е.А. Крупина [и др.]. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2016. – С. 118-121.
42. Щуко, А.Г. Оптимизация критериев диагностики центральной серозной хориоретинопатии / А.Г. Щуко, А.Н. Злобина, Т.Н. Юрьева. – Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология. – 2015. – № 1. – С. 24-27.
43. Alio Del Barrio, J.L. Cellular therapy of the corneal stroma: a new type of corneal surgery for keratoconus and corneal dystrophies / J.L. Alio Del Barrio, J.L. Alio. – Text: immediate // Eye Vis. (Lond). – 2018. – Vol. 5. – P. 28. DOI:10.1186/s40662-018-0122-1.
44. Alio, J.L. Treatment of dry eye disease with autologous platelet-rich plasma: a prospective, interventional, non-randomized study / J.L. Alio, A.E. Rodriguez, R. Ferreira-Oliveira. – Text: immediate // Ophthalmol. Ther. – 2017. – Vol. 6. – P. 285-293.
45. Anitua, E. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model / E. Anitua, F. Muruzabal, M. de la Fuente [et al.]. – Text: immediate // Exp. Eye Res. – 2016. – Vol. 151. – P. 115-21.
46. Arnalich, F. Solid platelet rich plasma in corneal surgery / F. Arnalich, A.E. Rodriguez, A. Luque-Rio, J.L. Alio. – Text: immediate // Ophthalmol. Ther. – 2016. – Vol. 5. – P. 31-45.
47. Arslan, U. Effects of subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical results / U.

- Arslan, E. Ozmert, S. Demirel [et al.]. – Text: electronic // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2018. DOI:10.1007/s00417-018-3953-5.
48. Asahi, M.G. Photodynamic therapy combined with antivascular endothelial growth factor treatment for recalcitrant chronic central serous chorioretinopathy / M.G. Asahi, A.T. Chon, E. Gallemore, R.P. Gallemore. – Text: immediate // Clin. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 11. – P. 2051-2056.
49. Avila, M.Y. Randomised, prospective clinical trial of platelet-rich plasma injection in the management of severe dry eye / M.Y. Avila, A.M. Igua, A.M. Mora. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2018. DOI:10.1136/bjophthalmol-2018-312072.
50. Bae, S.H. Low-fluence photodynamic therapy versus ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized trial / S.H. Bae, J. Heo, C. Kim. [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 558-565.
51. Bae, S.H. A randomized pilot study of low-fluence photodynamic therapy versus intravitreal ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy / S.H. Bae, J.W. Heo, C. Kim. [et al.]. – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 152. – P. 784-792.
52. Balo, K.P. Idiopathic central serous chorioretinopathy: two case reports observed in Togo / K.P. Balo, H. Mihluedo. – Text: immediate // Medecine Tropicale. – 1996. – Vol. 56. – P. 381-383.
53. Battaglia Parodi, M. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy / M. Battaglia Parodi, S. Da Pozzo, G. Ravalico. – Text: immediate // Retina. – 2003. – Vol. 23. – P. 235-237.
54. Benito, M.J. Intra- and inter-day variation of cytokines and chemokines in tears of healthy subjects / M.J. Benito, M.J. Gonzalez-Garcia, M. Teson [et al.]. – Text: electronic // Exp. Eye Res. – 2014. DOI:10.1016/j.exer.2013.12.017.
55. Bennet, G. Central serous retinopathy / G. Bennet. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 1955. – Vol. 39. – P. 605-618.

56. Bermudez, M.A. Anti-inflammatory effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells in uveitis / M.A. Bermudez, J. Sendon-Lago, S. Seoane [et al.]. – Text: immediate // *Exp. Eye Res.* – 2016. – Vol. 149. – P. 84-92.
57. Bousquet, E. Spirolocton for nonresolving central serous chorioretinopathy: A randomized controlled crossover study / E. Bousquet, T. Beydoun, P.R. Rorhschild [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2015. – Vol. 35. – P. 2505-2515.
58. Bouzas, E.A. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism / E.A. Bouzas, M.H. Scott, G. Mastorakos [et al.]. – Text: immediate // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 1229-1233.
59. Breukink, M.B. Chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up and vision-related quality of life / M.B. Breukink, A.J. Dingemans, den A.I. Hollander [et al.]. – Text: immediate // *Clin Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 39-46. DOI: 10.2147/OPHTH.S115685
60. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R.K. Jain. – Text: immediate // *Nature.* – 2011. – Vol. 473. – P. 298-307.
61. Cassel, G.H. Central serous chorioretinopathy: a seasonal variation? / G.H. Cassel, G.C. Brown, W.H. Annesley. – Text: immediate // *Br. J. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 68. – P. 724-726.
62. Chan, W.M. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial / W.M. Chan, T.Y. Lai, R.Y. Lai [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – P. 1756-1765.
63. Chan, W.M. Photodynamic therapy in macular diseases of Asian populations: when East meets West / W.M. Chan, T.Y. Lai, Y. Tano [et al.]. – Text: immediate // *Japanese J. Ophthalmol.* – 2006. – V. 50. – P. 161-169.

64. Chen, G. Subfoveal choroidal thickness in central serous chorioretinopathy: A meta-analysis / G. Chen, R. Tzekov, W. Li [et al.]. – Text: electronic // PLoS ONE. – 2017. DOI:10.1371/journal.pone.0169152.
65. Chrapek, O. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta blockers / O. Chrapek, K. Spackov, J. Rehk. – Text: immediate // Cesk. Slov. Oftalmol. – 2002. – Vol. 58. – P. 382-386.
66. Chung, Y.R. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review / Y.R. Chung, E.J. Seo, H.M. Lew, K.H. Lee. – Text: immediate // Eye. – 2013. – Vol. 27. – P. 1339-1346.
67. Cox, S.N. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide / S.N. Cox, E. Hay, A.C. Bird. – Text: immediate // Arch. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 106. – P. 1190-1195.
68. Daruich, A. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis / A. Daruich, A. Matet, A. Diran [et al.]. – Text: immediate // Prog. Retin. Eye Res. – 2015. – Vol. 48. – P. 82-118.
69. De Visser, L. Cytokines and chemokines involved in acute retinal necrosis / L. De Visser, J. H de Boer, G. T Rijkers [et al.]. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2017. – Vol. 58. – P. 2139-2151.
70. Deshmukh, D. Elevated cytokine levels in vitreous as biomarkers of disease severity in infectious endophthalmitis / D. Deshmukh, M. Chakrabarti, R. Jayasudha [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2018. DOI:10.1371/journal.pone.0205292.
71. Desmettre, T.J. Micropulse and continuous wave diode retinal photocoagulation: visible and subvisible lesion parameters / T.J. Desmettre, S.R. Mordon, D.M. Buzawa, M.A. Mainster // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, № 6. – P. 709-712.
72. Doepfner, J.M. Photodynamic therapy in combination with intravitreal ziv-aflibercept and aflibercept injection in patients with chronic or repeatedly recurrent acute central serous chorioretinopathy: a single-center retrospective

- study / J.M. Doepfner, S. Michels, N. Graf [et al.]. – Text: immediate // Clin. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 12. – P. 1301-1309.
73. Dolar-Szczasny, J. Macular integrity assessment and fixation analysis in chronic central chorioretinopathy / J. Dolar-Szczasny, A. Święch-Zubilewicz, J. Mackiewicz. – Text: electronic // J. Ophthalmol. – 2018. DOI:10.1155/2018/9479848.
74. Dorin, G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation / G. Dorin. – Text: immediate // Semin. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 147-153.
75. Doyle, J. Long term outcomes for patients treated with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a case series / J. Doyle, B. Gupta, I. Tahir. – Text: immediate // Int. J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 11. – P. 333-336.
76. Figueroa, M.S. Short-term results of platelet-rich plasma as adjuvant to 23-G vitrectomy in the treatment of high myopic macular holes / M.S. Figueroa, A. Govetto, P.D. Arriba-Palomero. – Text: immediate // Eur. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 26 (5). - P. 491-496.
77. Flaxel, C. Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment / C. Flaxel, J. Bradle, T. Acott [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2007. – Vol. 27. – P. 629.
78. Forooghian, F. Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy / F. Forooghian, A.D. Meleth, C. Cukras [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2011. – Vol. 31. – P. 766-771.
79. Framme, C. Selective targeting of the retinal pigment epithelium in rabbit eyes with a scanning laser beam / C. Framme, C. Alt, S. Schnell [et al.]. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, № 4. – P. 1782-1792.
80. Framme, C. Autofluorescence imaging after selective RPE laser treatment in macular diseases and clinical outcome: a pilot study / C. Framme, R. Brinkmann, R. Birngruber, J. Roeder. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86, № 10. – P. 1099-1106.

81. Gackle, H.C. Clinical, fluorescein angiographic and demographic aspects in central serous chorioretinopathy / H.C. Gackle, G.E. Lang, K.A. Fleissler, G.K. Lang. – Text: immediate // *Der. Ophthalmologe.* – 1998. – Vol. 95. – P. 529-533.
82. Garbutcheon-Singh, K.B. A review of the cytokine IL-17 in ocular surface and corneal disease / K.B. Garbutcheon-Singh, N. Carnt, U. Pattamatta [et al.]. – Text: electronic // *Curr. Eye Res.* – 2018. DOI:10.1080/02713683.2018.1519834.
83. Garcia-Conca, V. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma / V. Garcia-Conca, M. Abad-Collado, J.R. Hueso-Abancens [et al.]. – Text: electronic // *Acta Ophthalmol.* – 2018. DOI:10.1111/aos.13907.
84. Gass, J.D. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium / J.D. Gass. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 63. – P. 1-139.
85. Ghodasra, D.H. Safety and feasibility of quantitative multiplexed cytokine analysis from office-based vitreous aspiration / D.H. Ghodasra, R. Fante, T.W. Gardner [et al.]. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2016. – Vol. 57. – P. 3017-3023.
86. Giannaccare, G. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases / G. Giannaccare, P. Versura, M. Buzzi [et al.]. – Text: immediate // *Transfus. Apher. Sci.* – 2017. – Vol. 56. – P. 595-604.
87. Gonzalez-Avila, G. Role of retinal detachment subretinal fluid on extracellular matrix metabolism / G. Gonzalez-Avila, D. Mendez, D. Lozano [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica.* – 2004. – Vol. 218. – P. 49-56.
88. Gramajo, A.L. Therapeutic benefit of melatonin in refractory central serous chorioretinopathy / A.L. Gramajo, G.E. Marquez, V.E. Torres [et al.]. – Text: immediate // *Eye.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1036-1045.
89. Gupta, V. Spontaneous closure of retinal pigment epithelium microrip in the natural course of central serous chorioretinopathy / V. Gupta, P. Gupta, M.R. Dogra, A. Gupta // *Eye.* – 2010. – Vol. 24. – P. 595-599.

90. Haimovici, R. Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study / R. Haimovici, S. Koh, D.R. Gagnon [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – P. 244-249.
91. Haimovici, R. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy / R. Haimovici, S. Rumelt, J. Melby. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – P. 698-703.
92. Heinrich, M.R. Central serous retinopathy and alphablockaders / M.R. Heinrich. – Text: immediate // Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. – 1974. – Vol. 74. – P. 681-683.
93. Herold, T.R. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy – a case series / T.R. Herold, K. Prause, A. Wolf [et al.]. – Text: immediate // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 252. – P. 1985-1991.
94. Hisatomi, T. Critical role of photoreceptor apoptosis in functional damage after retinal detachment / T. Hisatomi, T. Sakamoto, Y. Goto [et al.]. – Text: immediate // Curr. Eye Res. – 2002. – Vol. 24. – P. 161-172. DOI: 10.1076/ceyr.24.3.161.8305
95. Holladay, J.T. Visual acuity measurements / J.T. Holladay. – Text: immediate // J. Cataract Refract. Surg. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 287-290.
96. Horniker, E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica / E. Horniker. – Text: immediate // Ann. Ophthalmol. – 1927. – Vol. 55. – P. 578-600, 830-840, 865-883.
97. Hua, L. Clinical research on one-third dose verteporfin photodynamic therapy in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy / L. Hua, B. Lin, J. Hong [et al.]. – Text: immediate // Eur. Review Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – Vol. 22. – P. 278-284.
98. Iacono, P. Central serous chorioretinopathy treatments: A mini review / P. Iacono, M.B. Parodi, B. Falcomata, F. Bandello. – Text: immediate // Ophthalmic Res. – 2016. – Vol. 55. – P. 76-83.

99. Iida, T. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy / T. Iida, S. Kishi, N. Hagimura, K. Shimizu. – Text: immediate // *Retina*. – 1999. – Vol. 19. – P. 508-512.
100. Imamura, Y. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy / Y. Imamura, T. Fujiwara, R. Margolis, R.F. Spaide. – Text: immediate // *Retina*. – 2009. – Vol. 29. – P. 1469-1473.
101. Jain, A. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation / A. Jain, M.S. Blumenkranz, Y. Paulus [et al.]. – Text: immediate // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol.126, № 1. – P. 78-85.
102. Jampol, L.M. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: A rationale for new treatment strategies / L.M. Jampol, R. Weinreb, L. Yannuzzi. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 1765-1766.
103. Jarka, E.S. Dry-eye - is inflammation just the tip of the iceberg? / E.S. Jarka, M. Kahrhoff, J.B. Crane. – Text: immediate // *Optometry*. – 2012. – Vol. 83. – P. 111-113.
104. Johnson, T.V. Identification of retinal ganglion cell neuroprotection conferred by platelet-derived growth factor through analysis of the mesenchymal stem cell secretome / T.V. Johnson, N.W. DeKorver, V.A. Levasseur [et al.]. – Text: immediate // *Brain*. – 2014. – Vol. 137. – P. 503-519.
105. Jung, S.H. Cytokine levels of the aqueous humour in central serous chorioretinopathy / S.H. Jung, K.A. Kim, S.W. Sohn, S.J. Yang. – Text: immediate // *Clin. Exp. Optom.* – 2014. – Vol. 97. – P. 264-269.
106. Kang, S. Selective retina therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy a pilot study / S. Kang, Y.G. Park, J.R. Kim [et al.] – Text: electronic // *Medicine*. – 2016. DOI:10.1097/MD.0000000000002524.
107. Kauffmann, D.J.H. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy / D.J.H. Kauffmann, J.C. van Meurs, D.A.E.

- Mertens [et al.]. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – Vol. 35. – P. 900-906.
108. Khalid, S. Fully automated robust system to detect retinal edema, central serous chorioretinopathy, and age related macular degeneration from optical tomography images / S. Khalid, M.U. Akram, T. Hassan [et al.]. – Text: electronic // BioMed. Res. Int. – 2017. DOI:10.1155/2017/7148245.
109. Kim, G.A. Clinical characteristics of responders to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy patients / G.A. Kim, T.H. Rim, S.C. Lee [et al.]. – Text: immediate // Eye. – 2015. – Vol. 29. – P. 732-741.
110. Kim, J.Y. Mineralocorticoid receptor antagonist treatment for steroid-induced central serous chorioretinopathy patients with continuous systemic steroid treatment / J.Y. Kim, J.B. Chae, J. Kim, D.Y. Kim. – Text: electronic // J. Ophthalmol. – 2018. DOI:10.1155/2018/4258763.
111. Kim, K.M. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis / K.M. Kim, Y.T. Shin, H.K. Kim. – Text: immediate // Jpn. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 56. – P. 544-550.
112. Kim, Y.J. Selective retina therapy with real-time feedback-controlled photocoagulation for treating acute idiopathic central serous chorioretinopathy in Korean patients / Y.J. Kim, Y.G. Lee, D.W. Lee, J.H. Kim. – Text: electronic // J. Ophthalmol. – 2018. DOI:10.1155/2018/6027871.
113. Kitaya, N. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy / N. Kitaya, T. Nagaoka, T. Hikichi [et al.]. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 709-712.
114. Kitzmann, A.S. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002 / A.S. Kitzmann, J.S. Pulido, N.N. Diehl [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – P. 169-173.
115. Klatt, C., Selective retina therapy in central serous chorioretinopathy with detachment of the pigmentary epithelium / C. Klatt, H. Elsner, E. Porksen et al. – Text: immediate // Ophthalmologie. – 2006. – Vol. 103. – P. 850-855.

116. Klatt, C. Selective retina therapy for acute central serous chorioretinopathy / C. Klatt, M. Saeger, T. Oppermann [et al.]. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95, № 1. – P. 83-88.
117. Koss, M. Treating chronic central serous chorioretinopathy / M. Koss. – Text: immediate // Retina Today. – 2013. – P. 68-70.
118. Koss, M.J. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy / M.J. Koss, I. Beger, F.H. Koch. – Text: immediate // Eye. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 307-314.
119. Kowalczyk, L. Proteome and metabolome of subretinal fluid in central serous chorioretinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: A pilot case study / L. Kowalczyk, A. Matet, M. Dor [et al.]. – Text: electronic // Trans. Vis. Sci. Tech. – 2018. DOI:10.1167/tvst.7.1.3.
120. Koytak, A. Fluorescein angiography guided photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy / A. Koytak, K. Erol, E. Coskun [et.al.]. – Text: immediate // Retina. – 2010. – Vol. 30. – P. 1698-1703.
121. Lai, T.Y. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study / T.Y. Lai, W.M. Chan, H. Li. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90. – P. 869-874.
122. Lai W.Y. Correlation between baseline retinal microstructures in spectral-domain optic coherence tomography and need for early intervention in central serous chorioretinopathy / W.Y. Lai, C.L. Tseng, T.T. Wu [et al.]. – Text: electronic // BMJ Open Ophth. – 2017. DOI:10.1136/bmjophth-2016-000054.
123. Lanzetta, P. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study / P. Lanzetta, F. Furlan, L. Morgante [et al.]. – Text: immediate // Eur. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 934-940.

124. Lanzetta, P. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation / P. Lanzetta, G. Dorin, A. Pirracchio, F. Bandello. – Text: immediate // Semin. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 8-11.
125. Liew, G. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology / G. Liew, G. Quin, M. Gillies, S. Fraser-Bell. – Text: immediate // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 41. – P. 201-214.
126. Lim, J.I. Macula Society CSC Collaborative Study Group, Research and Education Committee and Website Committee. Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy / J.I. Lim, A.R. Glassman, L.P. Aiello [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 1073-1078.
127. Lim, J.W. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy / J.W. Lim, S.W. Kang, Y.T. Kim [et al.]. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95. – P. 514-517. УДАЛИТЕ ОДИН ИЗ ДВУХ ОДИНАКОВЫХ
128. Lim, J.W. Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy / J.W. Lim, M.U. Kim, M.C. Shin. – Text: immediate // Retina. – 2010. – Vol. 30. – P. 1465-1471.
129. Loo, R.H. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy / R.H. Loo, I.U. Scott, H.W.Jr. Flynn [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2002. – V. 22. – P. 195-214.
130. Lu, B. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration / B. Lu, C. Malcuit, S. Wang [et al.]. – Text: immediate // Stem Cells. – 2009. – Vol. 27. – P. 2126-2135.
131. Luk, F.O.J. Focal choroidal excavation in patients with central serous chorioretinopathy / F.O.J. Luk, A.C.T. Fok, A. Lee [et al.]. – Text: immediate // Eye. – 2015. – Vol. 29. – P. 453-459.

132. Luthert, P.J. Photoreceptor rescue / P.J. Luthert, N.H. Chong. – Text: immediate // *Eye*. – 1998. – Vol. 12. – P. 591-596. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64078-3.
133. Luttrull, J.K. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review / J.K. Luttrull, G. Dorin. – Text: immediate // *Curr. Diabetes Rev.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 274-284.
134. Ma, Z. Autologous transplantation of retinal pigment epithelium-Bruch's membrane complex for hemorrhagic age-related macular degeneration / Z. Ma, L. Han, C. Wang [et al.]. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2975-2981.
135. Mandai, M. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration / M. Mandai, Y. Kurimoto, M. Takahashi. – Text: immediate // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1038-1046.
136. Marmor, M.F. New hypothesis on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment / M.F. Marmor. – Text: immediate // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 226. – P. 548-552.
137. Marquez-de-Aracena, R. Subconjunctival application of plasma platelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results / R. Marquez-de-Aracena, I. Montero-de-Espinosa, M. Munoz, G. Pereira. – Text: immediate // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 475-481.
138. Maruko, I. Subthreshold 577 nm micropulse laser treatment for central serous chorioretinopathy / I. Maruko, H. Koizumi, T. Hasegawa [et al.]. – Text: electronic // *PLoS ONE*. – 2017. DOI:10.1371/journal.pone.0184112.
139. Mehta, P.H. Preferred practice pattern in central serous chorioretinopathy / P.H. Mehta, C. Meyerle, S. Sivaprasad [et al.]. – Text: immediate // *Br. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101. – P. 587-590.
140. Minihan, M. Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or

- transforming growth factor $\beta 2$ / M. Minihan, M. Goggin, P.E. Cleary. – Text: immediate // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81. – P. 1073-1079.
141. Mori, R. Factors predicting 2-year treatment results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy in eyes with good baseline visual acuity / R. Mori, K. Tanaka, M. Yuzawa. – Text: electronic // Medicine. – 2018. DOI:10.1097/MD.00000000000011188.
142. Moschos, M. Assessment of central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography and multifocal electroretinography / M. Moschos, D. Brouzas, C. Koutsandrea [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmologica. – 2007. – Vol. 221. – P. 292-298.
143. Nadal, J. Autologous platelet concentrate in surgery for macular detachment associated with congenital optic disc pit / J. Nadal, M.S. Figueroa, E. Carreras [et al.]. – Text: immediate // Clin. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 9. – P. 1965-1971.
144. Nagineni, C. N. Inflammatory cytokines regulate secretion of VEGF and chemokines by human conjunctival fibroblasts: Role in dysfunctional tear syndrome / C.N. Nagineni, A. William, A. Cherukuri [et al.]. – Text: immediate // Cytokine. – 2016. – Vol. 78. – P. 16-19.
145. Nicholson, B. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment / B. Nicholson, J. Noble, F. Forooghian, C. Meyerle. – Text: immediate // Surv. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 103-126.
146. Nicolle, P. Proinflammatory markers, chemokines, and enkephalin in patients suffering from dry eye disease / P. Nicolle, H. Liang, E. Reboussin [et al.]. – Text: electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2018. DOI:10.3390/ijms19041221.
147. Nikkhah, H. Intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor agents for ocular vascular diseases: Clinical practice guideline / H. Nikkhah, S. Karimi, H. Ahmadih [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmic Vis. Res. – 2018. – Vol. 13. – P. 158-169.
148. Noma, H. Pigment epithelium-derived factor is related to macular microcirculation in patients with macular edema and branch retinal vein

- occlusion / H. Noma, H. Funatsu, T. Mimura. – Text: immediate // *Int. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 485-489.
149. Nugent, R.B. Ophthalmic use of blood-derived products / R.B. Nugent, G.A. Lee. – Text: immediate // *Surv. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 60. – P. 406-434.
150. Ober, M.D. Photodynamic therapy for focal retinal pigment epithelial leaks secondary to central serous chorioretinopathy / M.D. Ober, L.A. Yannuzzi, D.V. Do [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2088-2094.
151. Ozmert, E. Low-fluence photodynamic therapy versus subthreshold micropulse yellow wavelength laser in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy / E. Ozmert, S. Demirel, O. Yanik, F. Batioglu. – Text: electronic // *J. Ophthalmol.* – 2016. DOI:10.1155/2016/3513794.
152. Panda, A. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury / A. Panda, M. Jain, M. Vanathi [et al.]. – Text: immediate. // *Cornea.* – 2012. – Vol. 31. – P. 989-993.
153. Petrus-Reurer, S. Subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived-retinal pigment epithelial cells into a large-eyed model of geographic atrophy / S. Petrus-Reurer, H. Bartuma, M. Aronsson [et al.]. – Text: electronic // *J. Vis. Exp.* – 2018. DOI: 10.3791/56702.
154. Pezzotta, S. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD / S. Pezzotta, C. Del Fante, L. Scudeller [et al.]. – Text: immediate // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47. – P. 1558-1563.
155. Piccolino, F.C. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy / F.C. Piccolino, R.R. De La Longrais, M. Manea, S. Cicinelli. – Text: immediate // *Retina.* – 2008. – Vol. 28, № 7. – P. 1008-1012. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31816b4b86
156. Pitcher, J.D. A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study / J.D. Pitcher, A.J. Witkin, F.C. DeCroos, A.C. Ho. – Text: immediate // *Br. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99. – P. 848-852.

157. Polak, B.C. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment / B.C. Polak, G.S. Baarsma, B. Snyers. – Text: immediate // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79. – P. 922-925.
158. Prunte, C. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy / C. Prunte, J. Flammer. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 26-34.
159. Rama, P. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration / P. Rama, S. Matuska, G. Paganoni [et al.]. – Text: immediate // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 147-155.
160. Redman, S.I. A review of solar retinitis as it may pertain to macular lesions seen in persons of the armed forces / S.I. Redman. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1945. – Vol. 28. – P. 1155-1165.
161. Reibaldi, M. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial / M. Reibaldi, N. Cardascia, A. Longo [et al.]. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 307-315.
162. Roider, J. Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses / J. Roider, F. Hillenkamp, T. Flotte, R. Birngruber. – Text: immediate // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A.* – 1993. – Vol. 90, № 18. – P. 8643-8647.
163. Roider, J. Histology of retinal lesions after continuous irradiation and selective micro-coagulation of the retinal pigment epithelium / J. Roider, N. Michaud, T. Flotte, R. Birngruber. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 90, № 3. – P. 274-278.
164. Ronci, C. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects / C. Ronci, A.S. Ferraro, A. Lanti [et al.]. – Text: immediate // *Transfus. Apher. Sci.* – 2015. – Vol. 52. – P. 300-304.
165. Safwat, A. Adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes attenuate retina degeneration of streptozotocin-induced diabetes in rabbits / A. Safwat, D. Sabry, A. Ragiae [et al.]. – Text: electronic // *J. Circ. Biomark.* – 2018. DOI:10.1177/1849454418807827.

166. Salz, D.A. Oral eplerenone for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a case series / D.A. Salz, J.D. 3rd Pitcher, J. Hsu [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. – 2015. – Vol. 46. – P. 439-444.
167. Sanchez-Avila, R.M. Plasma rich in growth factors eye drops to treat secondary ocular surface disorders in patients with glaucoma / R.M. Sanchez-Avila, J. Merayo-Llives, M.L. Fernandez [et al.]. – Text: immediate // *Int. Med. Case Rep. J*. – 2018. – Vol. 11. – P. 97-103.
168. Sanchez-Avila, R.M. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops / R.M. Sanchez-Avila, J. Merayo-Llives, A.C. Riestra [et al.]. – Text: immediate // *Int. Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 38. – P. 1193-1204.
169. Schwartz, S.D. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report / S.D. Schwartz, J.P. Hubschman, G. Heilwell [et al.]. – Text: immediate // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 713-720.
170. Schwartz, S.D. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies / S.D. Schwartz, C.D. Regillo, B.L. Lam [et al.]. – Text: immediate // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 509-516.
171. Sekiryu, T. Infrared fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy / T. Sekiryu, T. Iida, I. Maruko [et al.]. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2010. – Vol. 51. – P. 4956-4962.
172. Sekiryu, T. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion / T. Sekiryu, T. Iida, E. Sakai [et al.]. – Text: electronic // *J. Ophthalmol*. – 2012. DOI:10.1155/2012/638064.
173. Selver, O.B. Corneal recovery in a rabbit limbal stem cell deficiency model by autologous grafts of tertiary outgrowths from cultivated limbal biopsy explants / O.B. Selver, I. Durak, M. Gurdal [et al.]. – Text: immediate // *Mol. Vis*. – 2016. – Vol. 22. – P. 138-149.

174. Semeraro, F. Recurrent central serous chorioretinopathy after peripheral retinal laser photocoagulation: a case report / F. Semeraro, A. Russo, L. Delcassi, C. Costagliola. – Text: immediate // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 258-261.
175. Sharma, N. Treatment of acute ocular chemical burns / N. Sharma, M. Kaur, T. Agarwal [et al.]. – Text: immediate // *Surv. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 63. – P. 214-235.
176. Shin, M.C. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy / M.C. Shin, J.W. Lim. – Text: immediate // *Retina.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1937-1943.
177. Si-Boen-Lian. The etiologic agent of central serous central chorioretinitis / Si-Boen-Lian. – Text: immediate // *Ophthalmologica.* – 1964. – Vol. 148. – P. 263-267.
178. Singh, R.P. Oral eplerenone for the management of chronic central serous chorioretinopathy / R.P. Singh, J.E. Sears, R. Bedi [et al.]. – Text: immediate // *Int. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 310-314.
179. Sonoda, S. Structural changes of inner and outer choroid in central serous chorioretinopathy determined by optical coherence tomography / S. Sonoda, T. Sakamoto, N. Kuroiwa [et al.]. – Text: electronic // *PLoS ONE.* – 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0157190.
180. Staurenghi, G. On behalf of the PROMETHEUS Study Group. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg for the treatment of macular edema resulting from uncommon causes. Twelve-month findings from PROMETHEUS / G. Staurenghi, T.Y.Y. Lai, P. Mitchell [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125. – P. 850-862.
181. Sugiura, A. The association between visual function and retinal structure in chronic central serous chorioretinopathy / A. Sugiura, R. Fujino, N. Takemiya [et al.]. – Text: electronic // *Scientific Reports.* – 2017. DOI:10.1038/s41598-017-16339-9.

182. Theodoropoulou, S. Interleukin-33 regulates tissue remodelling and inhibits angiogenesis in the eye / S. Theodoropoulou, D.A. Copland, J. Liu [et al.]. – Text: immediate // *J. Pathol.* – 2017. – Vol. 241. – P. 45-56.
183. Tittl, M.K. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy / M.K. Tittl, R.F. Spaide, D. Wong [et al.]. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 128. – P. 63-68.
184. Todorich, B. Successful repair of recurrent optic disk pit maculopathy with autologous platelet rich plasma: report of a surgical technique / B. Todorich, S. Sharma, L. Vajzovic. – Text: immediate // *Retin. Cases Brief Rep.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 15-17.
185. Ueda, S. Anti-vasopermeability effects of PEDF in retinal-renal disorders / S. Ueda, S.I. Yamagishi, S. Okuda. – Text: immediate // *Curr. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 279.
186. Vajaranant, T.S. Localized retinal dysfunction in central serous chorioretinopathy as measured using the multifocal electroretinogram / T.S. Vajaranant, J.P. Szlyk, G.A. Fishman [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1243-1250.
187. Valentini, C.G. Cytokine profile of autologous platelet-derived eye drops in patients with ocular chronic graft-versus-host disease / C.G. Valentini, E.R. Nuzzolo, N. Orlando [et al.]. – Text: immediate // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 110. – P. 189-192.
188. Van Dijk, E.H.C. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy. The PLACE trial / E.H.C. Van Dijk, S. Fauser, M.B. Breukink [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125. – P. 1547-1555.
189. Van Rijssen, T.J. Correlation between redefined optical coherence tomography parameters and best-corrected visual acuity in non-resolving central serous chorioretinopathy treated with half-dose photodynamic therapy

- / T.J. Van Rijssen, D. Mohabati, G. Dijkman [et al.]. – Text: electronic // PLoS ONE. – 2018. DOI:10.1371/journal.pone.0202549.
190. Verma, L. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484] / L. Verma, R. Sinha, P. Venkatesh, H.K. Tewari. – Text: electronic // BMC Ophthalmol. – 2004. DOI:10.1186/1471-2415-4-15.
 191. Von Graefe, A. Ueber central recidivierende retinitis / A. Von Graefe. – Text: immediate // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1866. – Vol. 12. – P. 211-215.
 192. Wang, M. Central serous chorioretinopathy / M. Wang, I.C. Munch, P.W. Hasler [et al.]. – Text: immediate // Acta Ophthalmologica. – 2008. – Vol. 86. – P. 126-145.
 193. Weinstein, J.E. Cytokines in uveitis / J.E. Weinstein, K.L. Pepple. – Text: immediate // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 29. – P. 267-274.
 194. Wood, E.H. Nondamaging retinal laser therapy for treatment of central serous chorioretinopathy: What is the evidence? / E.H. Wood, P.A. Karth, S.R. Sanislo [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2017. – Vol. 37. – P. 1021-1033.
 195. Yannuzzi, L.A. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective / L.A. Yannuzzi. – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 149. – P. 361-363.
 196. Yannuzzi, L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy / L.A. Yannuzzi. – Text: immediate // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 1986. – Vol. 84. – P. 799-845.
 197. Yannuzzi, L.A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study / L.A. Yannuzzi, J.S. Slakter, N.E. Gross [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2003. – Vol. 23. – P. 288-298.

198. Yu, L. Retinal microvasculature alteration in central serous chorioretinopathy / L. Yu, Y. Shao, Y. Chai [et al.]. – Text: immediate // *Molecular Medicine Reports*. – 2018. – Vol. 17. – P. 2335-2340.
199. Zacks, D.N. Caspase activation in an experimental model of retinal detachment / D.N. Zacks, V. Hanninen, M. Pantcheva [et al.]. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1262-1267. DOI:10.1167/iovs.02-0492
200. Zhang, J.J. Laser-mediated activation of human retinal pigment epithelial cells and concomitant release of matrix metalloproteinases / J.J. Zhang, Y. Sun, A.A. Hussain, J. Marshall. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 6. – P. 2928
201. Zhao, M. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina / M. Zhao, E. Bousquet, F. Valamanesh [et al.]. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 6340-6347.
202. Zhao, M. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Muller glial cells / M. Zhao, F. Valamanesh, I. Celerier [et al.]. – Text: immediate // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24. – P. 3405-3415.
203. Zhao, M. A 50 vs. 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial / M. Zhao, F. Zhang, Y. Chen [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133. – P. 333-340.
204. Zhu, W. Expression of IGFBP-6 in proliferative vitreoretinopathy rat models and its effects on retinal pigment epithelial-J cells / W. Zhu, Y. Wu, C. Cui [et al.]. – Text: immediate // *Molecular medicine reports*. – 2014. – Vol. 9. – P. 33-38.
205. Zidi, S. Local pro-inflammatory cytokine and nitric oxide responses are elevated in patients with pterygium / S. Zidi, F. Bediar-Boulaneb, H.

- Belguendouz [et al.]. – Text: immediate // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 395-405.
206. Zucchiatti, I. Eplerenone versus observation in the treatment of acute central serous chorioretinopathy: A retrospective controlled study / I. Zucchiatti, R. Sacconi, M.C. Parravano [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmol. Therapy. – 2018. – Vol. 7. – P. 109-118.