

# Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии. Систематический обзор и метаанализ

Хасанова Г. Р.<sup>1</sup>

*д.м.н., доцент, заведующая, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины*

Хакимов Н. М.<sup>1</sup>

*к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины*

Аглиуллин Д. Р.<sup>1</sup>

*аспирант, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины*

Абдулаева Э. А.<sup>2</sup>

*к.м.н., доцент, заведующая, кафедра офтальмологии*

*1 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия*

*2 – Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Казань, Россия*

**Автор для корреспонденции:** Аглиуллин Дамир Ришатович; **e-mail:** dr.agliullin@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Аннотация

**Цель исследования.** Провести систематический обзор и метаанализ роли следующих факторов риска центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХП): применение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, психофармакологических препаратов, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания, артериальная гипертензия, инфицирование *Helicobacter pylori*, курение табака. **Методы.** Проведен поиск литературы на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library. Также были проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные в течение временного отрезка с июня 1986 года по 5 июня 2019 года. Рассчитано отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% (ДИ). **Результаты:** В соответствии с критериями включения были отобраны 25 исследований (21 исследование – типа «случай-контроль» и 4 – когортных), в сумме включающих в себя 32747 пациентов с диагностированным заболеванием ЦСХП и 129980 человек без ЦСХП. По результатам метаанализа факторами риска заболевания явились: применение стероидных препаратов (ОШ 3,60; 95% ДИ 2,13-6,08); ишемическая болезнь сердца (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,11-1,74); наличие аутоиммунного заболевания (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,09-5,05); артериальная гипертензия (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,13-2,24); инфицирование *Helicobacter pylori* (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,56-3,85). Не продемонстрирована связь ЦСХП с курением табака (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,75-2,73), синдромом обструктивного апноэ сна (ОШ 1,82; 95% ДИ 0,70-4,75), применением нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,83-1,11), применением психофармакологических препаратов (ОШ 1,52; 95% ДИ 0,91-2,53). **Выводы.** В качестве наиболее вероятных факторов риска ЦСХП могут выступать заболевания и состояния, ассоциированные с наличием эндотелиальной дисфункции, такие как артериальная гипертензия, ИБС, аутоиммунные заболевания, применение стероидных препаратов.

**Ключевые слова:** центральная серозная хориоретинопатия, систематический обзор, метаанализ, факторы риска, кортикостероиды, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-1-102-124

**Для цитирования:** Хасанова Г. Р., Хакимов Н. М., Аглиуллин Д. Р., Абдулаева Э. А. Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии. Систематический обзор и метаанализ. *Медицина* 2020; 8(1): 102-124.

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХП) – заболевание, характеризующееся отслойкой нейроэпителия сетчатки. Как правило, ЦСХП поражает лиц молодого и среднего возраста (30-50 лет). ЦСХП часто разрешается спонтанным восстановлением зрения в течение 3 месяцев [1]; в то же время у части пациентов отслоение нейросенсорной сетчатки сохраняется или рецидивирует, приводя к перманентному повреждению ретинального пигментного эпителия и фоторецепторов с последующим ухудшением зрения. В этом случае – при развитии хронической формы заболевания (при длительности заболевания более 6 месяцев) – симптомы могут персистировать в течение многих лет и, соответственно, стать проблемой и для людей преклонного возраста [2,3,4,5]. У пациентов с ЦСХП может наблюдаться потеря зрения, искаженное или нечеткое зрение и/или темное пятно в центре поля зрения. При отсутствии патогенетического лечения частота рецидивов может составлять до 50% [6]. У 10% пациентов с этим заболеванием наблюдалось более трех рецидивов в течение 15 лет [7], что приводило к дисфункции сетчатки и постоянной потере зрения [8].

Изучались различные факторы риска возникновения ЦСХП, такие как: высокий уровень кортикостероидов в организме, обусловленный эндогенными (синдром Кушинга, беременность) или экзогенными причинами (системное или местное использование стероидных препаратов для лечения), инфицирование *Helicobacter pylori*, мужской пол, беременность, курение, гипертония, применение антибиотиков, употребление алкоголя, синдром обструктивного апноэ во время сна, стресс и тип личности [4,5,8,9,10,11]. Помимо этого, отдельными исследователями в качестве возможных факторов риска изучались полиморфизмы генов [12], трансплантация органов, наличие аутоиммунных заболеваний [13].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований из разных стран демонстрируют различные, часто противоречащие друг другу, данные о роли отдельных факторов риска в развитии заболевания. Данное обстоятельство заставило нас провести систематический обзор и метаанализ для оценки значимости факторов риска, которые могут влиять на развитие ЦСХП. Результаты данного обзора могут быть полезны для разработки персонифицированных профилактических программ с учетом роли имеющихся у пациента индивидуальных рисков заболевания.

## Цель исследования

Провести систематический обзор и метаанализ роли следующих факторов риска ЦСХП: применение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, психофармакологических препаратов, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания, артериальная гипертензия, инфицирование *Helicobacter pylori*, курение табака.

## Материалы и методы

### Стратегия поиска и отбор исследований

Был проведен поиск литературы на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library. Также были проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные в течение временного отрезка с июня 1986 года по 5 июня 2019 года.

Использовались следующие критерии включения:

1. исследование должно содержать результаты изучения влияния факторов риска на возникновение ЦСХП;
2. исследование должно относиться к типам: «случай-контроль» или когортное;
3. факторы риска должны быть выявлены у пациентов не менее, чем за 1 год до постановки диагноза ЦСХП;
4. результаты исследований каждого фактора риска должны быть представлены отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), или содержать необработанные данные, достаточные для проведения последующих расчетов.

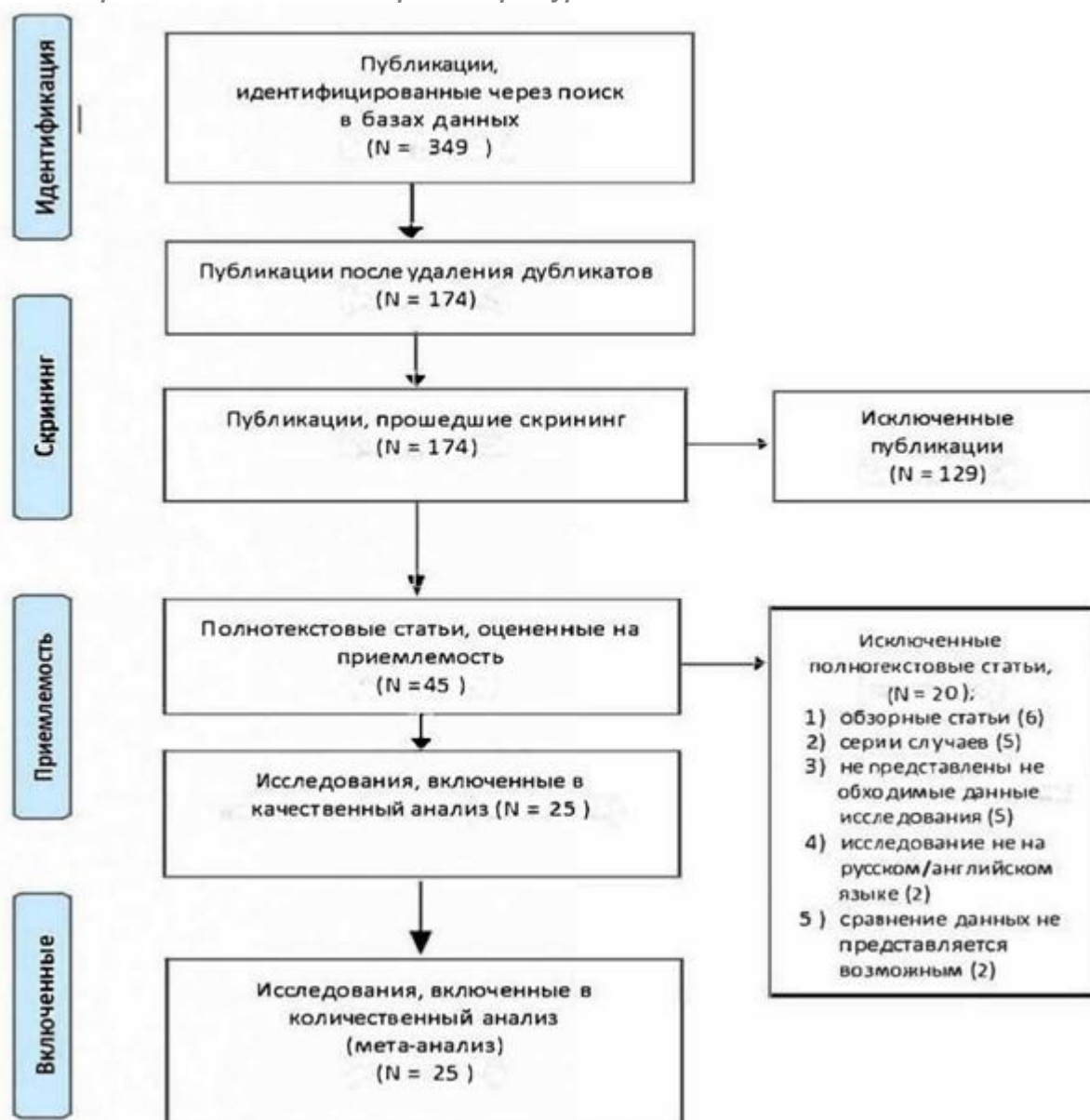
Критерии исключения: исследования на животных, описания клинических случаев, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, обзоры и редакционные статьи.

### Извлечение данных и оценка качества исследования

Поиск литературных данных осуществлен двумя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в метаанализ решение принималось коллегиально при участии третьего эксперта из числа авторского коллектива. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA [14]. Из отобранных исследований были извлечены следующие данные: первый автор, год публикации, страна исследования, дизайн исследования, размер выборки, данные пациентов, количество пациентов с каждым фактором риска в группах с ЦСХП и без ЦСХП и значения ОШ с 95% ДИ.

На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «Central serous chorioretinopathy», «CSC», «Central serous retinopathy», «CSR» и «risk factors» (для англоязычных систем), «Центральная серозная хориоретинопатия», «ЦСХП», «Центральная серозная ретинопатия» и «Факторы риска» – для русскоязычных систем с последующим ручным отбором статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствовавшие критериям включения в исследование. На третьем этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (рисунок 1).

Рис. 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в метаанализ.



Качество каждого исследования оценивалось по шкале Ньюкасл-Оттава [15] для исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований. Качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов (табл.1).

**Таблица 1. Базовые характеристики и оценка качества включенных исследований**

Включенные исследования	Страна, город	Этническая принадлежность	Дизайн исследования	Выборка (n)	Возраст (годы)	Пол (муж / жен, n)		Факторы риска	Оценка качества в баллах
				ЦСХП/контроль	ЦСХП/контроль	ЦСХП	контроль		
Tittl et al, 1999 [16]	США	Смеш.	Случай-контроль	230/230	51.1/50.8	168/62	168/62	1,2,4,8	7
Carvalho-Recchia et al, 2001 [17]	США	Смеш.	Случай-контроль	50/50	55/53	36/14	36/14	4	7
Zhou et al, 2001 [18]	Китай	Азиаты	Случай-контроль	110/110	49.7/45.08	81/29	81/29	1,2,4,8	6
Mansuetta et al, 2004 [19]	США	Европейцы	Случай-контроль	69/55	46/41	47/22	39/16	2,4,7,8,9	6
Karadimas and Bouzas, 2004 [20]	Греция	Европейцы	Случай-контроль	38/38	44.7/44.5	28/10	28/10	4,7	7
Haimovici et al, 2004 [8]	США	Смеш.	Случай-контроль	312/312	45.02/45.34	230/82	230/82	2,4,7,9	8
Cotticelli et al, 2006 [21]	Италия, Наполи	Европейцы	Случай-контроль	23/23	47/50	22/1	22/1	3	6
Leveque et al, 2007 [22]	США	Смеш.	Случай-контроль	29/29	47.8/47.3	22/7	22/7	2,6	7
Fegghi et al, 2008 [23]	Иран, Ахваз	Европейцы	Случай-контроль	54/59	35.7/42.6	48/6	34/25	3	7
Asensio-Sanchez et al, 2008 [24]	Испания, Вальядолид	Европейцы	Случай-контроль	16/20	46.3/50.2	11/5	13.7	3	7
Misiuk-Hojlo et al, 2009 [25]	Польша	Европейцы	Случай-контроль	55/55	49.2/46.7	36/19	33/22	3	8
Eom et al, 2012 [26]	Корея	Азиаты	Случай-контроль	113/339	45.6/45.3	90/23	270/69	2,6	7
Tsai et al, 2014 [13]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	320/1554	41.3/41.0	197/123	950/604	2,4,6,7,8	7
Roshani et al, 2014 [27]	Иран, Тегеран	Европейцы	Случай-контроль	35/138	34.14/34.01	32/3	128/10	3	6
Chen et al, 2015 [28]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	835/4175	41.64/41.63	616/219	3080/1095	1,2,4,5	7
Brodie et al, 2015 [29]	США	Смеш.	Случай-контроль	48/48	55/54	38/10	38/10	2,6	8
Chang et al, 2015 [30]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	2921/17526	42.26/42.34	167/1248	10081/7445	1,2,4	7
Lahousen et al, 2015 [31]	Австрия, Грац	Европейцы	Случай-контроль	95/75	47.4/43.8	71/24	46/29	2,4,9	6
Bousquet et al, 2016 [32]	Франция, Париж	Европейцы	Случай-контроль	40/40	44.1/43	34/6	34/6	2,4,6,9	7
Manayath et al, 2016 [33]	Индия, Тамил-Наду	Смеш.	Случай-контроль	262/237	40/38	229/33	210/27	2,4	6
Chatziralli et al, 2017 [11]	Греция, Афины	Европейцы	Случай-контроль	183/183	48.3/48.5	131/52	105/78	1,2,3,4,5,6,7,9	8
Elon van Dijk et al, 2017 [12]	Нидерланды, Лейден	Европейцы	Случай-контроль	76/29	49.2/43.0	70/6	26/3	9	7
Mansour et al, 2017 [34]	Ливан, Бразилия, США, Египет	Смеш.	Случай-контроль	83/83	46.0/45.9	67/16	67/16	1,2,4,6,7,8,9	8
Ersoz et al, 2018 [35]	Стамбул, Турция	Смеш.	Случай-контроль	811/816	46.8/46.3	593/218	596/220	1,2,4,7,8,9	7
Yu-Yen Chen et al, 2019 [36]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	25939/103756	42.9/42.9	17751/8188	71004/32752	2,9	7

Примечание. Факторы риска: 1. Ишемическая болезнь сердца (ИБС); 2. Артериальная гипертензия; 3. Инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); 4. Использование стероидных препаратов; 5. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов; 6. Синдром обструктивного апноэ сна; 7. Аутоиммунные заболевания; 8. Использование психофармакологических препаратов; 9. Курение табака.

## Статистический анализ данных

Для дихотомических переменных рассчитаны отношение шансов и 95% доверительный интервал. Использована модель случайных эффектов и метод Мантела-Хензела. Степень гетерогенности оценена с помощью критерия «хи-квадрат» и коэффициента  $I^2$ . Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при  $p < 0,1$  в тесте Хи-квадрат и  $I^2 > 40\%$ . Публикационное смещение анализировалось с помощью построения воронкообразной диаграммы. Построение лесовидных и воронкообразных диаграмм выполнено с помощью программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания) и Microsoft Office Excel 2010. Результаты метаанализа мы считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Характеристика исследований

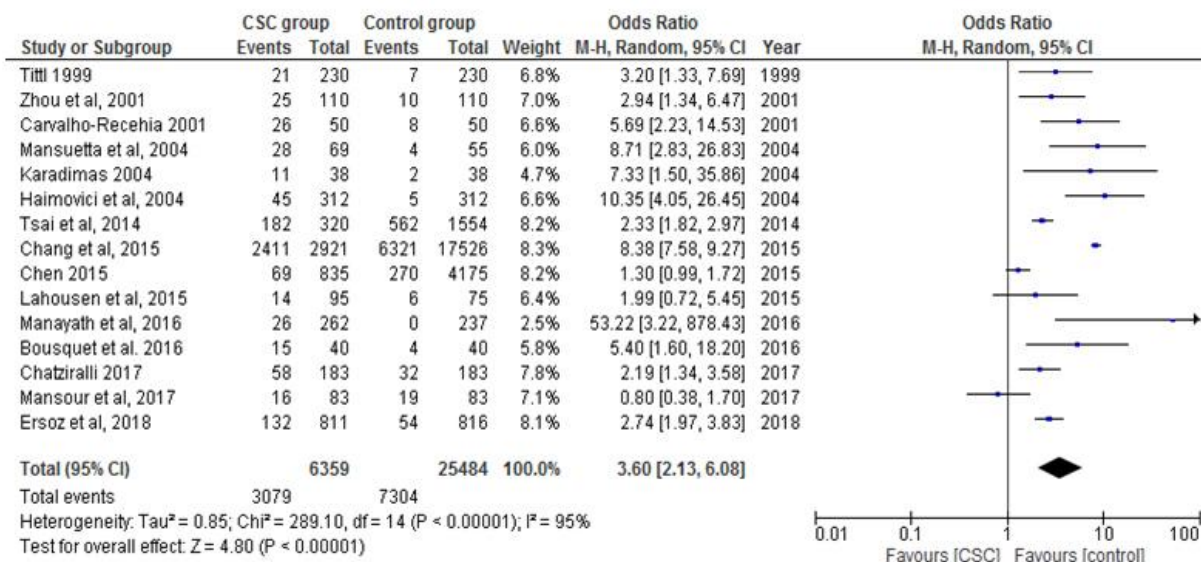
В данный систематический обзор и метаанализ были включены 25 исследований, включающих в себя данные 32 747 пациентов с диагностированным заболеванием ЦСХП, тогда как 129 980 человек в сумме составили контрольную группу. Все публикации, отобранные в соответствии с критериями включения, относились к периоду 1999-2019 годов. 21 исследование относилось к типу «случай-контроль» и 4 были когортными исследованиями. Шесть исследований проведено в США, четыре – в Китае, два – в Греции, два – в Иране, по одному – в Италии, Испании, Франции, Польше, Австрии, Нидерландах, Турции, Индии, Южной Корее, одно мультицентровое исследование проведено в 4-х странах: Ливане, Бразилии, США, Египте. Характеристика включенных исследований приведена в табл. 1.

### Связь ЦСХП с применением стероидных препаратов

В данный метаанализ было отобрано 15 исследований, посвящённых оценке связи применения стероидных препаратов с возникновением (постановкой диагноза) ЦСХП. Они включали данные о 6359 пациентах с ЦСХП и 25484 пациентах контрольной группы (рисунок 2). Суммарный результат показал наличие исследуемой связи ( $ОШ=3,60$ ; 95% ДИ 2,13-6,08;  $p=0,00001$ ) Выявлена статистически значимая гетерогенность в исследованиях. Ни одно исследование не оказывало чрезмерного влияния на общие результаты. Публикационное смещение отсутствовало.



Рис. 2. Лесовидная диаграмма связи между применением стероидов и риском возникновения ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал



## Синдром обструктивного апноэ сна и ЦСХП

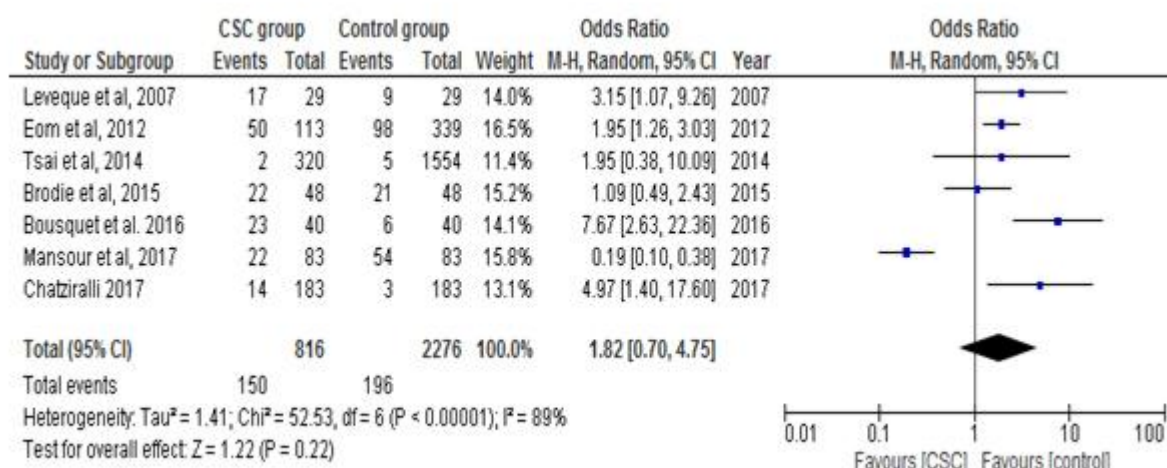
Восемь исследований рассматривали синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как потенциальный фактор риска ЦСХП. Мы исключили 1 исследование [37], поскольку оно было дополнено этим же автором в 2014 году (результаты последнего были включены в наш метаанализ). В итоге 7 включенных исследований представляли данные 816 пациентов с ЦСХП и 2276 пациентов контрольной группы. Результат метаанализа показал, что наблюдаемая зависимость не является статистически значимой (ОШ = 1,82; 95% ДИ 0,70-4,75;  $p=0,22$ ) (рисунок 3). Обнаружена статистически значимая гетерогенность исследований. На воронкообразной диаграмме не было выявлено публикационного смещения.

## Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и риск развития ЦСХП

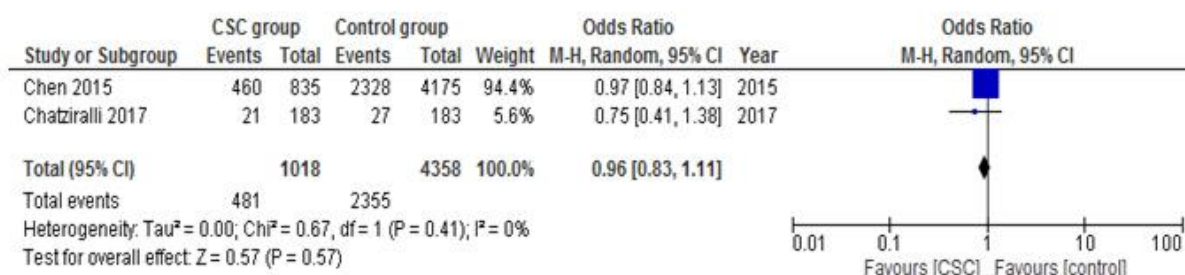
Нами было включено в метаанализ два исследования, изучавшие влияние применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на риск возникновения ЦСХП. Всего в исследования было включено 1018 пациентов с ЦСХП и 4358 пациентов контрольной группы. Не было выявлено связи с применением НПВП и развитием ЦСХП (ОШ=0,96; 95% ДИ 0,83-1,11;  $p=0,57$ ) (рисунок 4). Гетерогенность в исследованиях

статистически незначимая. Публикационное смещение на воронкообразной диаграмме вследствие малого числа публикаций оценить не представлялось возможным.

*Рис. 3. Лесовидная диаграмма связи между синдромом обструктивного апноэ сна и риском возникновения ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.*



*Рис. 4. Лесовидная диаграмма связи между применением НПВП и риском возникновения ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.*



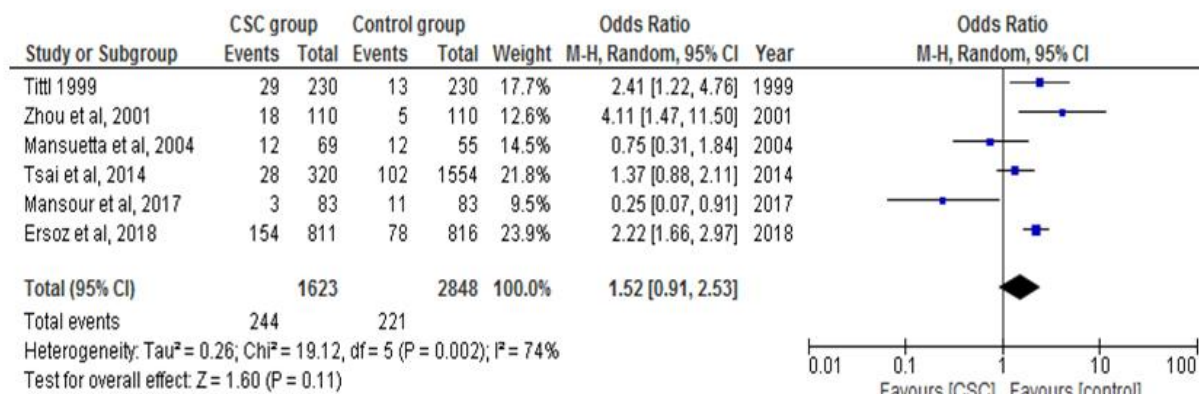
## Применение психофармакологических препаратов и риск развития ЦСХП

Информация о влиянии применения психофармакологических препаратов (ПФП) на развитие ЦСХП представлена в шести исследованиях. Исследуемую группу составили 1623 пациента с ЦСХП и контрольную – 2848 пациентов без ЦСХП. Анализ результатов указанных исследований показал отсутствие статистически значимых различий между



группами (ОШ = 1,52; 95% ДИ = 0,91-2,53;  $p=0,11$ ) (рисунок 5). Публикационное смещение отсутствовало.

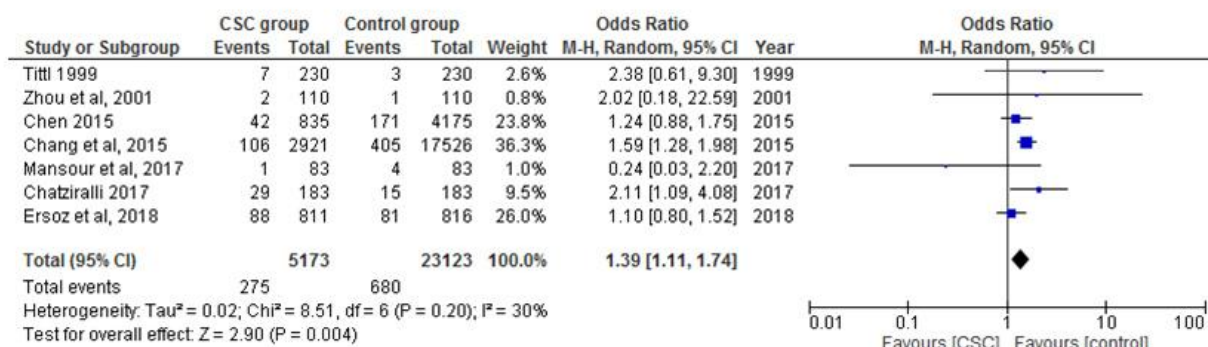
**Рис. 5. Лесовидная диаграмма связи между применением ПФП и риском развития ЦСХП.** Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



## Ишемическая болезнь сердца как фактор риска развития ЦСХП

В анализ было включено 7 исследований связи ишемической болезни сердца (ИБС) с риском возникновения ЦСХП. В исследованиях принимало участие 5173 пациента с ЦСХП и 2123 человека из контрольной группы (без ЦСХП). Выявлена ассоциация между ИБС и развитием ЦСХП (ОШ = 1,39; 95% ДИ = 1,11-1,74;  $p=0,004$ ) (рисунок 6). Гетерогенность исследований статистически не значимая. Публикационное смещение отсутствовало.

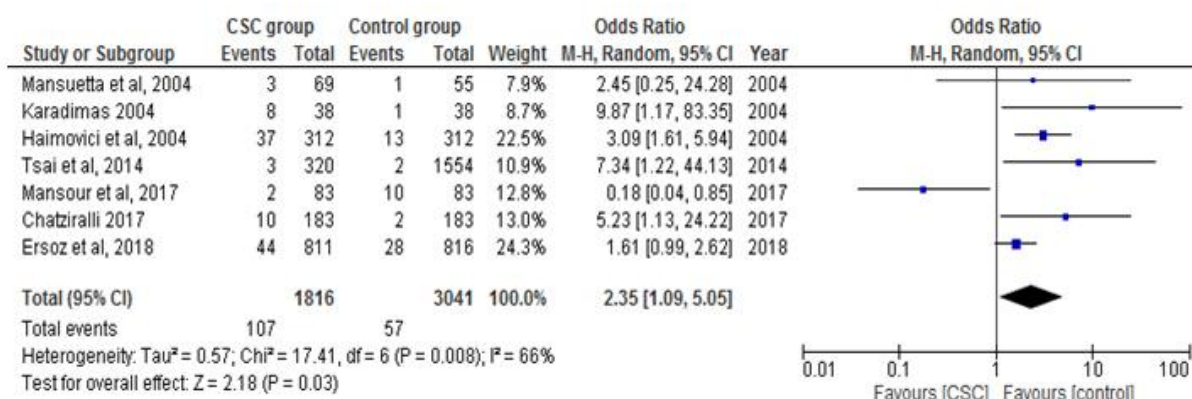
**Рис. 6. Лесовидная диаграмма связи между ИБС и риском развития ЦСХП.** Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



## Аутоиммунные заболевания и их влияние на возникновение ЦСХП

Данные о влиянии аутоиммунных заболеваний на возникновение ЦСХП были извлечены из семи исследований, в которых приняли участие 1816 пациентов с ЦСХП и 3041 пациент контрольной группы. Метаанализ показал, что аутоиммунные заболевания являются значимым фактором риска развития ЦСХП (ОШ = 2,35; и 95% ДИ = 1,09-5,05;  $p=0,03$ ) (рисунок 7). Гетерогенность исследований статистически значимая. Публикационное смещение на воронкообразной диаграмме не выявлено.

*Рис. 7. Лесовидная диаграмма связи между аутоиммунными заболеваниями и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; М-Н – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95 % доверительный интервал.*



## Артериальная гипертензия как фактор риска ЦСХП

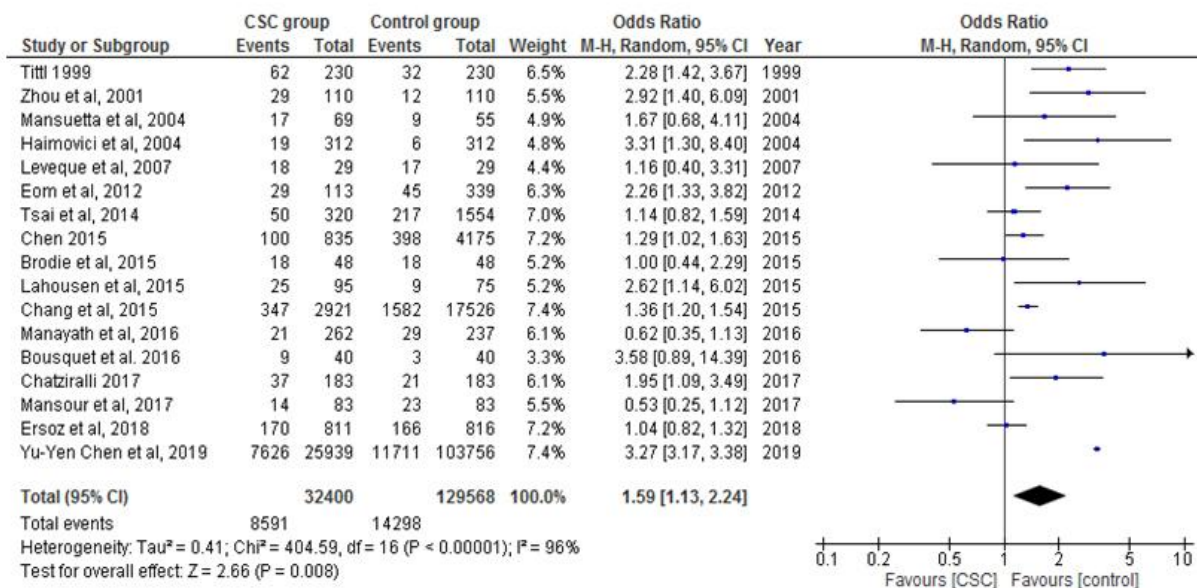
В 17 исследованиях изучалась связь артериальной гипертензии (АГ) с риском возникновения ЦСХП, при этом условия всех исследований включали наличие АГ до постановки диагноза ЦСХП. В исследованиях приняло участие 32400 пациентов с ЦСХП и 129568 лиц без ЦСХП. Наше исследование показало, что шанс встретить пациента с артериальной гипертензией в 1,59 раза выше среди пациентов с ЦСХП, чем среди контрольной группы (ОШ = 1,59; 95% ДИ = 1,13-2,24;  $p=0,008$ ) (рисунок 8). Выявлена статистически значимая гетерогенность в исследованиях. Воронкообразная диаграмма не показала наличия публикационного смещения.

## Связь инфекции *Helicobacter pylori* с развитием ЦСХП

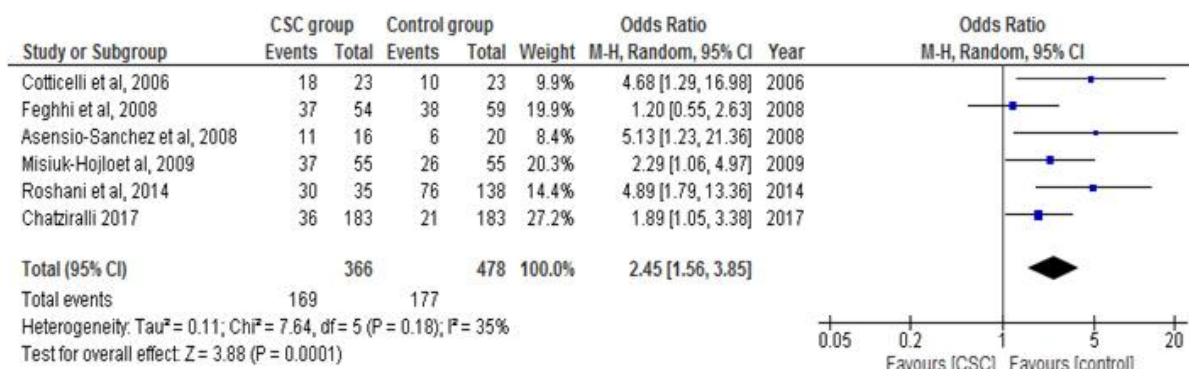
Связь инфицирования *Helicobacter pylori* с развитием ЦСХП была описана в шести исследованиях, в которых приняло участие 366 пациентов с ЦСХП и 478 лиц контрольной

группы. После объединения данных этих исследований инфекция *H. pylori* была оценена как существенный фактор риска возникновения ЦСХП (ОШ = 2,45; и 95% ДИ = 1,56-3,85;  $p=0,0001$ ) (рисунок 9). Статистически значимой гетерогенности в исследованиях не выявлено. Воронкообразная диаграмма не показала публикационного смещения.

**Рис. 8.** Лесовидная диаграмма связи между артериальной гипертензией и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



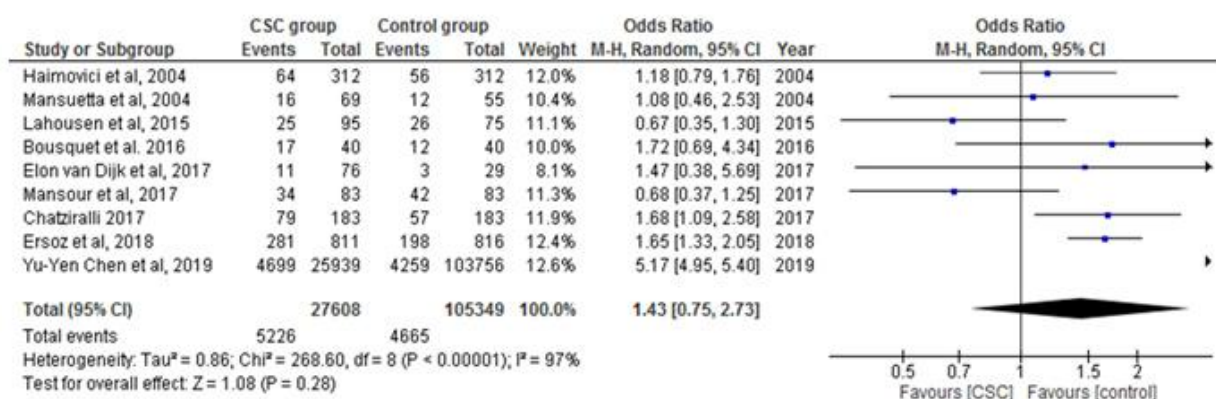
**Рис. 9.** Лесовидная диаграмма связи между *H. pylori* и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



## Курение табака и риск развития ЦСХП

Влияние потребления табачной продукции на развитие ЦСХП было изучено в девяти исследованиях. В них приняли участие 27608 пациентов с ЦСХП и 105349 – пациентов контрольной группы. По результатам метаанализа курение не являлось значимым фактором риска ЦСХП (ОШ = 1,43; 95% ДИ = 0,75-2,73;  $p=0,28$ ) (рисунок 10). Наблюдалась статистически значимая гетерогенность исследования. Воронкообразная диаграмма не показала публикационного смещения.

**Рис. 10. Лесовидная диаграмма связи между курением (табака) и риском развития ЦСХП.**  
Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; М-Н – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



## Другие факторы

В отдельных отобранных исследованиях было рассмотрено влияние на заболевание также таких факторов как: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, применение антигистаминных препаратов, применение антацидов, психологический стресс, типовое поведение (психотип А), депрессия, беременность, употребление алкоголя, мигрень, уровень урбанизации, психиатрические заболевания, перенесенная трансплантация органов, эндогенный синдром Кушинга, применение антибиотиков, перенесенные операции на глаза, прием амфетаминов, применение средств для похудения, лекарственных растений, тучность (ожирение), аллергические заболевания, болезнь Крона, близорукость и дальнозоркость, посменная работа, кератоконус, хронические заболевания почек. В данном метаанализе мы не рассматривали такой фактор риска как стресс и аффективный тип личности (личности типа А), так как в найденных исследованиях применялись различные методики и подходы для изучения этих факторов риска, также в некоторых исследованиях аффективный тип личности (личности типа А) оценивался субъективно, опираясь на мнение самих исследователей [8]. Проанализировать роль остальных указанных выше факторов не



представлялось возможным из-за отсутствия достаточного количества качественных исследований.

## Обсуждение

Центральная серозная хориоретинопатия считалась одним из видов вазоспастических заболеваний до изобретения методики флюоресцеиновой ангиографии глазного дна, которая показала развитие первичных поражений пигментного эпителия сетчатки [1]. Однако, уже до появления ангиографии с индоцианином зеленым большинство исследователей поддерживали гипотезу о роли хориоидальной гиперпроницаемости сосудов в патогенезе ЦСХП [5].

Различные исследования продемонстрировали значительную связь между использованием стероидов и риском возникновения ЦСХП [8,17,16,20,18]. В данном систематическом обзоре эта связь была подтверждена. Механизм данного феномена до конца не объяснен. Рядом авторов отмечалось, что кортикостероиды оказывают влияние на хориоидальное кровообращение, увеличивая гиперпроницаемость сосудов или на содержание цитокинов, необходимых для ауторегуляции кровеносных сосудов, формирования мембраны Бруха и функции наружного гематоретинального барьера [38].

Как у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, так и у пациентов с ЦСХП выявляют гиперфункцию симпатико-адреналовой системы, что может вызывать повышение артериального давления с последующей эндотелиальной дисфункцией на уровне гематоэнцефалического барьера. Помимо этого, по мнению ряда исследователей, СОАС может также привести к повышению уровня кортизола [39,40]. Результаты исследований данного вопроса противоречивы, отражением чего является статистически значимая гетерогенность исследований, выявленная настоящим метаанализом. К примеру, Leveque и соавт. в своих исследованиях отмечали, что частота регистрации СОАС у пациентов с ЦСХП больше в сравнении с контрольной группой (58,6% и 31,0%, соответственно) [22]. Jain с соавт. также сообщали о пациенте с СОАС и с билатериальным ЦСХП, у которого произошло быстрое разрешение серозной отслойки нейросенсорной сетчатки после лечения СОАС [41]. Однако Brodie с соавт. заключили, что встречаемость СОАС у пациентов с ЦСХП и у лиц контрольной группы были приблизительно равны (45% и 43%, соответственно) [29]. Результаты метаанализа этих семи исследований показали, что развитие ЦСХП не связано с СОАС. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов было представлено в 2 исследованиях, которые не подтвердили влияния применения НПВП на развитие ЦСХП [28,11]. Мета-анализ также не выявил статистической значимости этого фактора.

В исследованиях роли психофармакологических препаратов как факторов риска развития ЦСХП получены противоречивые данные. Три исследования показывают статистическую

значимость этого фактора риска [16,18,35], а другие три указывают, что данный фактор не приводит к возникновению ЦСХП [19,13,34]. По результатам проведенного метаанализа применение психофармакологических препаратов в качестве фактора риска ЦСХП не имеет статистической значимости. Но хотим отметить, что в вышеперечисленных исследованиях не было указано какие именно препараты из группы психофармакологических средств изучались. В одних исследованиях отмечалось применение психофармакологических препаратов без их уточнения [16,18,34], в других исследованиях указывалось на применение антидепрессантов и противотревожных препаратов, которые также относятся к ПФП [19,13,35], что в свою очередь может привести к систематической ошибке, так как препараты, входящие в группу ПФП могут оказывать разное воздействие на риск развития ЦСХП.

Продемонстрирована связь ЦСХП с такими заболеваниями как ИБС, гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания. Из семи исследований, направленных на оценку ишемической болезни сердца в качестве фактора риска ЦСХП, только в одном исследовании, проведенном Chang с соавт. в 2015 г., получены результаты, подтверждающие связь между развитием ЦСХП и ишемической болезнью сердца [30]. Тем не менее, результаты метаанализа продемонстрировали наличие статистически значимой связи между этими двумя заболеваниями, что связано, отчасти, с очень большим размером выборки исследования Chang и, соответственно, большим его вкладом (36,3%) в суммарный результат. В качестве преимуществ данного исследования можно отметить то, что оно, в отличие от большинства остальных, является когортным. В то же время, требует исследования вопрос о внешней валидности результатов исследования и возможности распространения их на европейскую популяцию.

Метаанализ 17 исследований показал, что артериальная гипертензия является значимым фактором риска развития ЦСХП. Тем не менее, обращает на себя внимание гетерогенность результатов. К примеру, Tittl с соавт. [16] и Haimovici с соавт. [8] в своих исследованиях показали существенное влияние АГ на развитие ЦСХП, в то время как в исследовании Chen и соавт. [28] получены противоположные результаты.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями часто получают комплексное лечение, включающее кортикостероиды. По-видимому, оба фактора – как само аутоиммунное заболевание, так и прием кортикостероидов – могут влиять на риск возникновения ЦСХП. Исследование Haimovici и соавт. показало, что наличие аутоиммунного заболевания было существенным фактором риска среди пациентов именно после назначения им кортикостероидов [8]. Поскольку в выборках, использованных в отобранных нами исследованиях, было очень мало пациентов с аутоиммунными заболеваниями, не получавших лечения кортикостероидами, необходимо проведение дальнейших исследований роли самих аутоиммунных заболеваний на риск ЦСХП.

Данный метаанализ показал, что распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ЦСХП была в 2,45 раза выше по сравнению с контрольной группой, 95% доверительный



интервал составил 1,56-3,85. Большинство исследований указывали на инфекцию *H. pylori* в качестве фактора риска развития ЦСХП. В проспективном пилотном исследовании 16 пациентов с ЦСХП распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше, чем в общей популяции [42]. В другом исследовании распространенность была также значительно выше у пациентов с ЦСХП, чем в контрольной популяции из той же страны [43]. Эти результаты были подтверждены многими другими исследованиями [11,21,23-25,42-44]. Например, в проспективном исследовании, включающем 35 случаев пациентов с ЦСХП и 138 контролей, Roshani и соавторы (2014) продемонстрировали, что распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с ЦСХП, чем в контрольной группе. Они сообщили, что симптомы пациентов с ЦСХП улучшились после успешной эрадикации *H. pylori* с использованием стандартной терапии, и предположили, что необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические испытания, чтобы подтвердить полезность эрадикации *H. pylori* в качестве терапевтического варианта для пациентов с ЦСХП, у которых наблюдается *H. pylori* инфекция [27]. Напротив, проспективное исследование Warrow и соавторов (2012) показало гораздо более низкую распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ЦСХП по сравнению с предыдущими, преимущественно ретроспективными исследованиями (диапазон распространенности: 44-78%) [45]. Ahnoux-Zabsonre с соавт. (2004) сообщили, что рецидивы ЦСХП всегда были связаны с наличием инфекции *H. pylori*, тогда как улучшение как симптомов (ухудшение зрения и снижение остроты зрения), так и признаков (фундоскопических данных) было связано с успешной эрадикацией *H. pylori* [43]. В исследовании Mauget-Faysse и соавт. (2002), 16 пациентов с ЦСХП, продолжающейся более 6 месяцев, были протестированы на желудочную инфекцию *H. pylori*. Авторы сообщили, что 56,3% пациентов были положительными на *H. pylori*, что было значительно выше, чем показатель исторического контроля населения (27,5%) [42]. В исследовании, проведенном Ahnoux-Zabsonre и соавт (2004), также сообщалось, что распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с ЦСХП (39,7%) по сравнению с общей популяцией Франции (25,4%) [43]. Авторы указали, что эти результаты могут послужить основой для дальнейших исследований этиопатогенеза хронической формы ЦСХП, которые могут предоставить доказательства в поддержку эффективности терапии, то есть эрадикации *H. pylori* [42]. Kmera-Muszinska с соавт. (2008) предположили роль инфекции *H. pylori* в этиопатогенезе ЦСХП, основанную на опросе 14 пациентов с гистопатологически подтвержденной инфекцией *H. pylori* [44]. Предполагается, что антитела против антигена *Helicobacter pylori* – CagA (cytotoxin associated gene) могут перекрестно реагировать с эндотелиальными антигенами сосудов, способствуя тем самым повреждению сосудистой стенки и развитию атеросклероза [46]. Дисфункция эндотелиальных клеток по предлагаемому механизму может объяснить патофизиологию ЦСХП у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для изучения этого механизма. Дополнительные клинические испытания необходимы для четкого определения роли эрадикации *H. pylori* в прогнозе и лечении пациентов с ЦСХП.

Известно, что курение табака по-разному влияет на кровоснабжение разных органов. Курение вызывает резкое увеличение кровоснабжения церебральных и коронарных артерий [47,48] с параллельным уменьшением притока крови, в частности, к коже и плаценте. Робинсон и соавт. наблюдали увеличение макулярного капиллярного кровотока у курильщиков [49]. Однако последующие исследования не подтвердили этих результатов [50-52]. Нага с соавт. продемонстрировали, что курение сигарет значительно уменьшило средний уровень кровотока сетчатки глаз кроликов [50]. Morgado с соавт. сообщили о том, что курение сигарет уменьшило кровоток в сетчатке и ауторегуляторную функцию кровеносных сосудов в сетчатке. Авторы объяснили данное наблюдение сосудосуживающим свойством никотина и активацией симпатической нервной системой [51]. Spaide и соавт. предположили, что ЦСХП может быть результатом нарушения ауторегуляции кровотока в хориоидальной циркуляции из-за оксида азота [53]. Воздействие никотина также приводило к нарушению расширения сосудов, связанного с оксидом азота [54,55] и, таким образом, к развитию ЦСХП. Мы проанализировали 9 исследований, которые изучали влияние этого фактора на развитие ЦСХП. В 4 исследованиях данный фактор риска являлся значимым [8,11,35,36], 5 других исследований опровергали роль курения в развитии ЦСХП [12,19,31,32,34]. Метаанализ показал, что курение как фактор риска ЦСХП не имеет статистической значимости. Тем не менее, включение в метаанализ проспективных исследований на большем количестве пациентов позволит продемонстрировать фактические последствия курения на ЦСХП.

## Заключение

Проведенный нами систематический обзор исследований роли различных факторов в развитии ЦСХП показал, что в качестве наиболее вероятных факторов риска ЦСХП могут выступать заболевания и состояния, ассоциированные с наличием эндотелиальной дисфункции, такие как артериальная гипертензия, ИБС, аутоиммунные заболевания, применение стероидных препаратов. Требуется дальнейшего изучения с целью исследования механизма воздействия выявленная связь инфицированности *H. pylori* с развитием ЦСХП. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с большими выборками и точным контролем качества для более точного и надежного изучения таких факторов риска ЦСХП как синдром обструктивного апноэ сна, курение и др., что, в конечном итоге, поможет в разработке программ профилактики этого серьезного заболевания.

## Список литературы

1. Liegl R., Ulbig M.W. Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014; 232: 65-76.  
doi: 10.1159/000360014.
2. Gass J.D.M. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmology* 1967; 63: 587-615.
3. Schatz H. Central serous chorioretinopathy and serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin* 1975; 15: 159-168.

4. Nicholson B., Noble J., Forooghian F., Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 103-126.
5. Liew G., Quin G., Gillies M., Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 201-214.
6. Yap E.Y., Robertson D.M. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 689-692.
7. Ficker L., Vafidis G., While A., Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 829-834.
8. Haimovici R., Koh S., Gagnon D.R., Lehrfeld T., Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004; 111: 244-249. doi:10.1016/j.optha.2003.09.024.
9. Mateo-Montoya A., Mauget-Fayse M. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5:355-358.
10. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.
11. Chatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E., Chatzirallis A., Xirou T., Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study. *Current Eye Research* 2017; 42(7): 1069-1073. doi: 10.1080/02713683.2016.1276196.
12. van Dijk E.H.C., Tsonaka R., Klar-Mohamad N., Wouters D., de Vries A.P.J., de Jong E.K., et al. Systemic complement activation in central serous chorioretinopathy. *PLoS ONE* 2017; 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180312.
13. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina* 2014; 34: 1867-1874. doi: 10.1097/IAE.0000000000000159.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin. Epidemiol.* 2009; 62(10): 1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 603-605.
16. Tittl M.K., Spaide R.F., Wong D., Pilotto E., Yannuzzi L.A., et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128: 63-68. doi:10.1016/S0002-9394(99)00075-6.
17. Carvalho-Recchia C.A., Yannuzzi L.A., Negra S., et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834-1837.
18. Zhou H., Cai N., Liu M.Z., Cai B. Systematic factors associated with central serous chorioretinopathy. *J Tradit Chin Ophthalmol.* 2001; 11: 155.
19. Mansuetta C.C., Mason J.O., Swanner J., Feist R.M., White Jr. M.F., Thomley M.L., McGwin Jr G., Emond T.L. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 1096-1100. doi:10.1016/j.ajo.2004.01.054.
20. Karadimas P., Bouzas E.A. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242: 800-802. doi: 10.1007/s00417-004-0885-z.

21. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C. Menzione M., Villani A., Piccolo G., Montella F., Iovene M.R., Romano M. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 16(2): 274-8.
22. Leveque T.K., Yu L., Musch D.C., Chervin R.D., Zacks D.N. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007; 11: 253-7. doi:10.1007/s11325-007-0112-3.
23. Fegghi M., Hajiani E., Khataminia G. Incidence of *Helicobacter pylori* in central serous chorioretinopathy a case control study. *Jundishapur J Microb*. 2008; 1(1): 15-9.
24. Asensio-Sanchez V.M., Rodriguez-Delgado B., Garcia-Herrero E., Cabo-Vaquera V., Garcia-Loygorri C. Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83(3): 177-82.
25. Misiuk-Hojlo M., Michalowska M., Turno-Krecicka A. *Helicobacter pylori* – a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy. *Klin Oczna* 2009; 111(1-3): 30-2.
26. Eom Y.S., Oh J., Kim S.W., Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol*. 2012; 26: 260-264.
27. Roshani M., Ahangar Davoodi N., Seyed Majidi M.R. et al. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 63-67.
28. Chen S.N., Lian I., Chen Y.C., Ho J.D. Increased incidence of peptic ulcer disease in central serous chorioretinopathy patients: a population-based retrospective cohort study. *Retina* 2015; 35: 231-237. doi: 10.1097/IAE.0000000000000278.
29. Brodie F.L., Charlson E.S., Aleman T.S. et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015; 35: 238-243.
30. Chang Y.-S., Weng S.-F., Chang C., Wang J.-J., Wang J.-Y., Jan R.-L. Associations between topical ophthalmic corticosteroids and central serous chorioretinopathy: a Taiwanese population-based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 4083-4089. doi: 10.1167/iovs.14-16360.
31. Lahousen T., Painold A., Luxenberger W., Schienle A., Kapfhammer H.P., Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry* 2016; 70(1): 24-30. doi: 10.3109/08039488.2015.1041156.
32. Bousquet E., Dhundass M., Lehmann M., Rothschild P.-R., Bayon V., Leger D., Bergin C., Dirani A., Beydoun T., Behar-Cohen F. Shift work: a risk factor for central serous chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2016. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.012.
33. Manayath G.J., Arora S., Parikh H., Shah P.K., Tiwari S., Narendran V. Is myopia a protective factor against central serous chorioretinopathy? *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(2): 266-270. doi: 10.18240/ijo.2016.02.16
34. Mansour A.M., Koaik M., Lima L.H., Casella A.M.B., Uwaydat S.H., Shahin M. et al. Physiologic and Psychologic Risk Factors in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina* 2017; 1(6): 497-507. doi: 10.1016/j.oret.2017.02.009.
35. Ersoz M.G., Arf S., Hocaoglu M. et al. *Br J Ophthalmol*. 2018; 0: 1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312431.
36. Chen Y.-Y., Huang L.-Y., Liao W.-L., Chou P. Association between Central Serous Chorioretinopathy and Risk of Depression: A Population-Based Cohort Study. *Hindawi Journal of Ophthalmology* 2019. doi: 10.1155/2019/2749296.
37. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: a population-based study. *PLoS One* 2013. doi:10.1371/journal.pone.0066858.

38. Bouzas E.A., Karadimas P., Pournaras C.J. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431-448.
39. Grover D.P. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 454-458.
40. Henley D.E., Russell G.M., Douthwaite J.A. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4234-4242.
41. Jain A.K., Kaines A., Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1037-1039.
42. Mauget-Faysse M., Kodjikian L., Quaranta M., Ben Ezra D., Trepsat C., Mion F. et al. Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J Fr Ophtalmol*. 2002; 25(10): 1021-5.
43. Ahnoux-Zabsonre A., Quaranta M., Mauget-Faysse M. Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J Fr Ophtalmol*. 2004; 27(10): 1129-33. doi: MDOI-JFO-12-2004-27-10-0181-5512-101019-ART06.
44. Kmera-Muszynska M., Wojcicka I., Muszynski J. Is Helicobacter pylori infection associated with CRS occurrence? *Klin Oczna* 2008; 110(7-9): 273-6.
45. Warrow D., Mukkamala K., Rosen R.B. Relationship between Helicobacter Pylori and Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(14): 5227-7.
46. Franceschi F., Sepulveda A.R., Gasbarrini A., Pola P., Silveri N.G., Gasbarrini G. et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106(4): 430-4.
47. Wennmalm A. Effect of cigarette smoking on basal and carbon dioxide stimulated cerebral blood flow in man. *Clin Physiol* 1982; 2: 529-535.
48. Ball K., Turner R. Smoking and the heart: the basis for action. *Lancet* 1974; 7884: 822-826.
49. Robinson F., Petrig B.L., Riva C.E. The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 609-613.
50. Hara K. Effect of cigarette smoking on ocular circulation. Immediate effect on retinal circulation. *Folia Ophthalmol Jpn* 1991;42: 263-267.
51. Morgado P.B., Chen H.C., Patel V. et al. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1220-1226.
52. Steigerwalt Jr R.D., Laurora G., Incandela L. et al. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina* 2000; 20: 394-397.
53. Spaide R.F., Campeas L., Haas A. et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103: 2070-2079.
54. Chalon S., Moreno Jr H., Benowitz N.L. et al. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 391-397.
55. Gerzanich V., Zhang F., West G.A., Simard J.M. Chronic nicotine alters NO signaling of Ca<sup>2+</sup> channels in cerebral arterioles. *Circ Res* 2001; 88: 359-365.

## Risk factors for central serous chorioretinopathy. Systematic review and meta-analysis.

**Khasanova G. R.<sup>1</sup>**

*MD, PhD, Associate professor, Head, Department of epidemiology and evidence-based medicine*

**Hakimov N. M.<sup>1</sup>**

*PhD, Associate professor, Department of epidemiology and evidence-based medicine*

**Agliullin D. R.<sup>1</sup>**

*Postgraduate student, Department of epidemiology and evidence-based medicine*

**Abdulaeva E. A.<sup>2</sup>**

*PhD, Associate professor, Head, Department of ophthalmology*

*1 – Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

*2 – Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russia*

**Corresponding Author:** Agliullin Damir; **e-mail:** dr.agliullin@gmail.com

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding:** The study had no sponsorship.

### Abstract

**The aim of the study** was to conduct a systematic review and meta-analysis of the role of the following risk factors for central serous chorioretinopathy: the use of steroid and non-steroidal anti-inflammatory drugs, psychopharmacological drugs, obstructive sleep apnea syndrome, coronary heart disease, autoimmune diseases, arterial hypertension, *Helicobacter pylori* infection, tobacco smoking. **Methods:** A literature search was conducted in English and Russian using electronic databases PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library. Links from found studies were also analyzed. Selected articles were published during the period from June 1986 to June 5, 2019. The odds ratio (OR) with a confidence interval of 95% (CI) were calculated. **Results:** In accordance with the inclusion criteria, 25 trials were selected (21 trials — case – control studies and 4 cohort), involving 32747 patients with diagnosed central serous chorioretinopathy and 129980 people without it. According to the results of a meta-analysis, the risk factors for the disease were: the use of steroid drugs (OR 3.60; 95% CI 2.13-6.08); coronary heart disease (OR 1.39; 95% CI 1.11-1.74); the presence of an autoimmune disease (OR 2.35; 95% CI 1.09-5.05); arterial hypertension (OR 1.59; 95% CI 1.13-2.24); *Helicobacter pylori* infection (OR 2.45; 95% CI 1.56-3.85). The association of central serous chorioretinopathy with tobacco smoking (OR 1.43; 95% CI 0.75-2.73), obstructive sleep apnea syndrome (OR 1.82; 95% CI 0.70-4.75), and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (OR 0.96; 95% CI 0.83-1.11), the use of psychopharmacological drugs (OR 1.52; 95% CI 0.91-2.53) have not been demonstrated. **Conclusions:** The most likely risk factors for central serous chorioretinopathy are diseases and conditions associated with the presence of endothelial dysfunction, such as arterial hypertension, ischemic heart disease, autoimmune diseases, and the use of steroid drugs.

**Keywords:** central serous chorioretinopathy, systematic review, meta-analysis, risk factors, corticosteroids, coronary heart disease, arterial hypertension

### References

1. Liegl R., Ulbig M.W. Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014; 232: 65-76.*doi:* 10.1159/000360014.
2. Gass J.D.M. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmology* 1967; 63: 587-615.
3. Schatz H. Central serous chorioretinopathy and serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin* 1975; 15: 159-168.



4. Nicholson B., Noble J., Forooghian F., Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 103-126.
5. Liew G., Quin G., Gillies M., Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 201-214.
6. Yap E.Y., Robertson D.M. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 689-692.
7. Ficker L., Vafidis G., While A., Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 829-834.
8. Haimovici R., Koh S., Gagnon D.R., Lehrfeld T., Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004; 111: 244-249. doi:10.1016/j.optha.2003.09.024.
9. Mateo-Montoya A., Mauget-Fayse M. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5:355-358.
10. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.
11. Chatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E., Chatzirallis A., Xirou T., Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study. *Current Eye Research* 2017; 42(7): 1069-1073. doi: 10.1080/02713683.2016.1276196.
12. van Dijk E.H.C., Tsonaka R., Klar-Mohamad N., Wouters D., de Vries A.P.J., de Jong E.K., et al. Systemic complement activation in central serous chorioretinopathy. *PLoS ONE* 2017; 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180312.
13. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina* 2014; 34: 1867-1874. doi: 10.1097/IAE.0000000000000159.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin. Epidemiol.* 2009; 62(10): 1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 603-605.
16. Tittl M.K., Spaide R.F., Wong D., Pilotto E., Yannuzzi L.A., et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128: 63-68. doi:10.1016/S0002-9394(99)00075-6.
17. Carvalho-Recchia C.A., Yannuzzi L.A., Negra S., et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834-1837.
18. Zhou H., Cai N., Liu M.Z., Cai B. Systematic factors associated with central serous chorioretinopathy. *J Tradit Chin Ophthalmol.* 2001; 11: 155.
19. Mansuetta C.C., Mason J.O., Swanner J., Feist R.M., White Jr. M.F., Thomley M.L., McGwin Jr G., Emond T.L. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 1096-1100. doi:10.1016/j.ajo.2004.01.054.
20. Karadimas P., Bouzas E.A. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242: 800-802. doi: 10.1007/s00417-004-0885-z.

21. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C. Menzione M, Villani A., Piccolo G., Montella F., Iovene M.R., Romano M. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur J Ophthalmol.* 2006; 16(2): 274-8.
22. Leveque T.K., Yu L., Musch D.C., Chervin R.D., Zacks D.N. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007; 11: 253-7. doi:10.1007/s11325-007-0112-3.
23. Fegghi M., Hajiani E., Khataminia G. Incidence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy a case control study. *Jundishapur J Microb.* 2008; 1(1): 15-9.
24. Asensio-Sanchez V.M., Rodriguez-Delgado B., Garcia-Herrero E., Cabo-Vaquera V., Garcia-Loygorri C. Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of Helicobacter pylori gastric infection. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008; 83(3): 177-82.
25. Misiuk-Hojlo M., Michalowska M., Turno-Krecicka A. Helicobacter pylori – a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy. *Klin Oczna* 2009; 111(1-3): 30-2.
26. Eom Y.S., Oh J., Kim S.W., Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26: 260-264.
27. Roshani M., Ahangar Davoodi N., Seyed Majidi M.R. et al. Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 63-67.
28. Chen S.N., Lian I., Chen Y.C., Ho J.D. Increased incidence of peptic ulcer disease in central serous chorioretinopathy patients: a population-based retrospective cohort study. *Retina* 2015; 35: 231-237. doi: 10.1097/IAE.0000000000000278.
29. Brodie F.L., Charlson E.S., Aleman T.S. et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015; 35: 238-243.
30. Chang Y.-S., Weng S.-F., Chang C., Wang J.-J., Wang J.-Y., Jan R.-L. Associations between topical ophthalmic corticosteroids and central serous chorioretinopathy: a Taiwanese population-based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 4083-4089. doi: 10.1167/iovs.14-16360.
31. Lahousen T., Painold A., Luxenberger W., Schienle A., Kapfhammer H.P., Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry* 2016; 70(1): 24-30. doi: 10.3109/08039488.2015.1041156.
32. Bousquet E., Dhundass M., Lehmann M., Rothschild P.-R., Bayon V., Leger D., Bergin C., Dirani A., Beydoun T., Behar-Cohen F. Shift work: a risk factor for central serous chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2016. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.012.
33. Manayath G.J., Arora S., Parikh H., Shah P.K., Tiwari S., Narendran V. Is myopia a protective factor against central serous chorioretinopathy? *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(2): 266-270. doi: 10.18240/ijo.2016.02.16
34. Mansour A.M., Koaik M., Lima L.H., Casella A.M.B., Uwaydat S.H., Shahin M. et al. Physiologic and Psychologic Risk Factors in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina* 2017; 1(6): 497-507. doi: 10.1016/j.oret.2017.02.009.
35. Ersoz M.G., Arf S., Hocaoglu M. et al. *Br J Ophthalmol.* 2018; 0: 1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312431.
36. Chen Y.-Y., Huang L.-Y., Liao W.-L., Chou P. Association between Central Serous Chorioretinopathy and Risk of Depression: A Population-Based Cohort Study. *Hindawi Journal of Ophthalmology* 2019. doi: 10.1155/2019/2749296.
37. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: a population-based study. *PLoS One* 2013. doi:10.1371/journal.pone.0066858.

38. Bouzas E.A., Karadimas P., Pournaras C.J. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431-448.
39. Grover D.P. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 454-458.
40. Henley D.E., Russell G.M., Douthwaite J.A. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4234-4242.
41. Jain A.K., Kaines A., Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1037-1039.
42. Mauget-Faysse M., Kodjikian L., Quaranta M., Ben Ezra D., Trepsat C., Mion F. et al. Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J Fr Ophtalmol*. 2002; 25(10): 1021-5.
43. Ahnoux-Zabsonre A., Quaranta M., Mauget-Faysse M. Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J Fr Ophtalmol*. 2004; 27(10): 1129-33. doi: MDOI-JFO-12-2004-27-10-0181-5512-101019-ART06.
44. Kmera-Muszynska M., Wojcicka I., Muszynski J. Is Helicobacter pylori infection associated with CRS occurrence? *Klin Oczna* 2008; 110(7-9): 273-6.
45. Warrow D., Mukkamala K., Rosen R.B. Relationship between Helicobacter Pylori and Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(14): 5227-7.
46. Franceschi F., Sepulveda A.R., Gasbarrini A., Pola P., Silveri N.G., Gasbarrini G. et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106(4): 430-4.
47. Wennmalm A. Effect of cigarette smoking on basal and carbon dioxide stimulated cerebral blood flow in man. *Clin Physiol* 1982; 2: 529-535.
48. Ball K., Turner R. Smoking and the heart: the basis for action. *Lancet* 1974; 7884: 822-826.
49. Robinson F., Petrig B.L., Riva C.E. The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 609-613.
50. Hara K. Effect of cigarette smoking on ocular circulation. Immediate effect on retinal circulation. *Folia Ophthalmol Jpn* 1991;42: 263-267.
51. Morgado P.B., Chen H.C., Patel V. et al. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1220-1226.
52. Steigerwalt Jr R.D., Laurora G., Incandela L. et al. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina* 2000; 20: 394-397.
53. Spaide R.F., Campeas L., Haas A. et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103: 2070-2079.
54. Chalon S., Moreno Jr H., Benowitz N.L. et al. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 391-397.
55. Gerzanich V., Zhang F., West G.A., Simard J.M. Chronic nicotine alters NO signaling of Ca<sup>2+</sup> channels in cerebral arterioles. *Circ Res* 2001; 88: 359-365.