

О.Б. КЛЕПИНИНА, Е.К. ПЕДАНОВА, В.А. СОЛОМИН, М.Н. БЫКОВА

УДК 617.735-002

МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Москва

Центральная серозная хориоретинопатия: этиология и патогенез

Клепинина Ольга Борисовна

аспирант отдела лазерной хирургии

127247, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 58, корп. 2, кв. 67, тел. 8-925-087-74-62, e-mail: olya-klepinina@yandex.ru

Обзор литературы посвящен изучению этиологии и основных звеньев патогенеза центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХ). Авторами рассмотрены исторические факты изучения данной патологии и эпидемиология заболевания. Проанализированы эндогенные и экзогенные факторы риска развития этой патологии. Рассмотрены основные теории патогенеза ЦСХ с учетом применения современных методов диагностики внутриглазных структур. В настоящее время повышенное внимание уделяется изучению нарушений хориоидального кровотока как основной причины морфофункциональных нарушений при ЦСХ.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, хориоидея, пигментный эпителий сетчатки, кортизол, катехоламины.

O.B. KLEPININA, E.K. PEDANOVA, V.A. SOLOMIN, M.N. BYKOVA

IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF, Moscow

Central serous chorioretinopathy: etiology and pathogenesis

The literature review is devoted to study of the etiology and basic pathogenesis links of the central serous chorioretinopathy (CSR). Authors described the historical facts of studying this pathology and epidemiology. Endogenous and exogenous risk factors of CSR development were analyzed. The basic theory of the pathogenesis of TCSR considering the use of modern methods of diagnosis of intraocular structures was considered. At present, special attention is paid to disturbances of choroidal blood flow as the main cause of morphological and functional abnormalities in the CSR.

Keywords: central serous chorioretinopathy, choroid, retinal pigment epithelium, cortisol, catecholamines.

Хориоретинопатия (ЦСХ) — это хориоретинальное заболевание, имеющее многофакторную этиологию, сложный патогенез и взаимосвязь с системными процессами в организме. Оно характеризуется развитием серозной отслойки нейросенсорной сетчатки, локальной или мультифокальными областями фильтрации жидкости на уровне ретинального пигментного эпителия (РПЭ) с преимущественным поражением макулярной области [1].

В научной литературе заболевание впервые было описано А. Von Graefe в 1866 году под названием «центральный рецидивирующий ретинит», предполагая, что в основе данной патологии лежит воспалительный процесс [2]. Различная терминология, используемая для определения этого заболевания, отражала отсутствие понимания этиопатогенеза ЦСХ. В зависимости от представлений о природе данной патологии она

именовалась как центральный серозный ретинит, серозный макулит, идиопатическая серозная отслойка макулы, центральная серозная ретинопатия или хориопатия [3, 4].

В 1965 году при проведении флюоресцентной ангиографии А.Е. Маумеев впервые обнаружил пропотевание красителя через дефекты РПЭ, приводящие к отслойке нейросенсорной сетчатки в макулярной области. В дальнейшем подробное описание флюоресцеин-ангиографических признаков этого заболевания представил J. Gass в 1967 году и ввел термин «центральная серозная хориоретинопатия» [5].

В настоящее время ЦСХ занимает четвертое место по распространенности среди другой патологии глазного дна после возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии и окклюзии ветви центральной вены сетчатки [6]. По данным Kitzmann [7] с соавторами, среди заболевших отмеча-



ется преобладание мужчин среднего возраста в соотношении 6:1. Однако данная патология встречается так же как в более молодом, так и в более старшем возрасте, что характерно для женщин. Необходимо отметить, что билатеральный характер поражения наблюдается в 40% случаев. Чаще всего, когда процесс приобретает хроническое течение. Но на момент постановки диагноза эта величина составляет около 4% [8]. Выявлено наличие расовой предрасположенности к данному заболеванию. Большая распространенность наблюдается у людей белой расы и азиатов [9]. Значительно реже патология встречается у афро-американского населения, что связывают с низкой доступностью офтальмологической помощи в этих странах мира [10].

На сегодняшний день нет единого мнения о причинах возникновения ЦСХ. Широко дискутируется вопрос об инфекционной (вирусной, бактериальной, токсоплазмозной) [11], аллергической, токсической [12], сосудистой [13], гормональной [14], нейрональной [15] и наследственной [16] природе данной патологии. Первоначально, ученые пытались объяснить этиологию ЦСХ, основываясь на психогенно-связанной теории Horniker, предложенной в 1927 году, согласно которой ангионевротические пациенты более чувствительны к ретинальному ангиоспазму с экссудацией в макулярную область [17]. Затем в 1986 году L. Yappuzzi установил взаимосвязь развития ЦСХ с аффективным типом личности (тип А) у эмоционально лабильных людей. Данный поведенческий тип характеризуется агрессивностью, нетерпением, состязательностью, склонностью к риску и самоуверенностью, и чаще свойственен мужчинам. Основным механизмом развития заболевания у таких больных считается психологический стресс и гиперактивация симпатической нервной системы, сопровождающейся повышением уровня катехоламинов (эпинефрина в 4 раза) и кортизола (в 40 раз) в организме [18]. Кроме того, пациенты с таким типом поведения часто подвержены развитию артериальной гипертензии, длительное существование которой в стадии декомпенсации ведет к артериосклеротическим изменениям, в том числе и в хориоидальной циркуляции [19].

В настоящее время многие офтальмологи считают, что одной из ведущих причин, провоцирующих развитие ЦСХ, является высокий уровень в организме стероидных гормонов как экзогенного, так и эндогенного происхождения [14, 20, 21]. Известны случаи возникновения данной патологии у больных с гиперкортицизмом (болезнь Кушинга, стресс, беременность, гормон-продуцирующие опухоли) [21]. Следует отметить, что при развитии ЦСХ у женщин во время беременности полное разрешение заболевания происходит перед родами или в течение первого месяца после родов. В таком случае возникновение данной патологии является вторичным по отношению к нейроэндокринным и гемодинамическим изменениям, происходящим в организме беременной женщины [22].

В литературе описаны случаи развития ЦСХ на фоне приема кортикостероидной терапии как при аутоиммунных заболеваниях (саркоидоз, неспецифический язвенный колит, гранулематоз Вагнера, системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура), так и при лечении таких заболеваний, как, рак молочной железы, гепатит, синусит, миастения, склерит, передний увеит, хориоретинит. У женщин причиной возникновения ЦСХ может стать заместительная гормональная терапия после гистерэктомии или в период менопаузы [23].

О развитии заболевания, индуцированном системным приемом кортикостероидов, впервые было доложено в 1984 году. Позднее Jampol с соавторами установил, что они могут повышать чувствительность РПЭ и эндотелия кровеносных сосудов к воздействию катехоламинов за счет влияния на ионные каналы и нейротрансмиттерные рецепторы, локализованные

в мембране клеток. Это относят к негеномным эффектам кортикостероидов [20]. Кроме того, ряд исследований сообщает и о геномном эффекте стероидов за счет стимуляции транскрипции и экспрессии гена адренергического рецептора с увеличением их числа [20].

В попытке выявить метаболические и эндокринные нарушения при ЦСХ, Naimovici с соавторами исследовал мочу и сыворотку крови больных. При этом они обнаружили, что у 50% пациентов с острой активной ЦСХ имелось 24-часовое повышение не только уровня кортизола, но и минералкортикоидов (тетрагидроальдостерона), что дает возможность предположить дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанной со стрессом [24].

В некоторых работах активно обсуждается взаимосвязь развития ЦСХ с присутствием в организме желудочной бактерии *H. pylori*. При этом нарушение хориоидальной микроциркуляции, по мнению ряда авторов, может происходить за счет молекулярной мимикрии между собственными белками эндотелиальной стенки и патогенными агентами [25]. Однако эта гипотеза не нашла дальнейшего подтверждения.

Присутствие заболевания у членов одной семьи и билатеральный прогрессирующий характер течения некоторых форм, позволяет предположить наследственный семейный характер заболевания [16]. Но достоверных данных, подтверждающих эту гипотезу, еще нет.

Стоит отметить, что 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 [23, 26].

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 [23].

Несмотря на множество публикаций, посвященных проблеме патогенеза ЦСХ, единого мнения на механизм развития заболевания нет. Наиболее распространенной является теория хориоидальной дисфункции, согласно которой основной причиной повреждения вышележащего слоя клеток РПЭ у больных с идиопатической ЦСХ является локальное повышение проницаемости хориокапилляров [27]. При этом длительная гидродинамическая нагрузка на РПЭ вызывает его генерализованное поражение с нарушением насосной функции. Происходит скопление жидкости в субэпителиальном пространстве и формирование серозной отслойки РПЭ. В ходе дальнейшего прогрессирования заболевания нарушается целостность РПЭ, формируются микроразрывы и точечные дефекты, ведущие к поступлению жидкости в субретинальное пространство с развитием отслойки нейроэпителия сетчатки [23]. Эта теория подтверждается современными методами визуализации внутриглазных структур, позволяющих детально изучить изменения, происходящие на уровне РПЭ-мембрана Бруха-хориоида [27-30]. Так, при проведении ангиографии с индоцианином зеленым была выявлена задержка заполнения артериального русла, застой и дилатация вен, застой в хориокапиллярном русле с повышением гидростатического давления и, как следствие, развитием гиперфлюоресценции, а значит и гиперпроницаемости с повышенной фильтрацией жидкости в хориоретинальном направлении [30]. Это ведет к развитию зон локальной хориокапиллярной ишемии (неперфузии), выявляемых при проведении индоцианиновой ангиографии в виде областей локальной гипофлюоресценции, расположенных вокруг точки просачивания [30].



Нарушение хориоидальной циркуляции подтверждается исследованием скорости хориоидального кровотока при проведении доплеровской флуометрии. Результаты исследований показали, что его скорость в глазах с ЦСХ на 45% ниже этого показателя, чем в парных глазах больных [30]. Такие данные ученые объясняют наличием зон неперфузируемых хориокапилляров. Использование нового модуля улучшенной глубины изображения к оптическому когерентному томографу позволило четко визуализировать и измерять толщину сосудистой оболочки. Так, Imamura с соавторами, выявил значительное утолщение хориоидеи как в глазах с ЦСХ, так и в парных глазах по сравнению с контрольной группой [28]. Таким образом, результаты данных исследований подтверждают хориоидальную природу заболевания.

Согласно другой теории патогенеза, ведущая роль в развитии заболевания принадлежит локальному или генерализованному поражению клеток РПЭ сетчатки с нарушением его барьерной и насосной функции, секрецией ионов и развитием обратного тока жидкости в хориоретинальном направлении. При проведении флюоресцентной ангиографии это можно видеть как локальный или мультифокальный дефекты на уровне РПЭ в виде точки фильтрации красителя. Применение же оптической когерентной томографии в этом случае позволяет определить локальную отслойку нейроретиниального пигментного эпителия сетчатки [23, 29, 31].

Точное определение зон атрофии и дегенерации РПЭ при хронических формах ЦСХ возможно после проведения инфракрасной аутофлуоресценции, отражающей состояние меланина, а, следовательно, и клеток РПЭ [29]. Многими авторами главным звеном в патогенезе заболевания признается сочетание расстройства гемодикуляции на уровне хориоидеи и повреждение клеток РПЭ [23]. Однако патогенез развития всех вышеперечисленных изменений в сосудистой оболочке и РПЭ до конца не ясен.

Большую роль при этом отводят действию катехоламинов и кортизола крови. В ходе экспериментальных исследований с введением эпинефрина была выявлена фокальная дегенерация клеток РПЭ и деструкция эндотелия хориокапилляров [23].

Усиливая влияние эпинефрина, кортизол повышает ломкость и проницаемость хориоидальных сосудов. Обладая противовоспалительным действием, кортизол замедляет восстановление дефектов РПЭ, ингибирует активность фибробластов и синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, повреждая мембрану Бруха [23].

Кроме того, ряд исследователей важную роль в развитии нарушений хориоретинального комплекса отводят дисфункции симпатической и адренергической систем при действии стрессорных факторов. В результате нарушения регуляции происходит спазм хориоидальных сосудов с развитием зон локальной ишемии, приводящей к нарушениям гемо- и гидродинамики, а при длительном существовании процесса — к развитию атрофии и гиперплазии РПЭ [23].

Анализ материала, приведенный в данном обзоре литературы, позволяет сделать вывод о том, что до сих пор нет четких представлений об этиопатогенезе заболевания, что в свою очередь затрудняет проведение адекватной и патогенетически обоснованной терапии. Однако разработка и применение новых диагностических технологий в визуализации внутриглазных тканевых структур (расширенный модуль улучшенной глубины изображения к оптическому когерентному томографу, ангиография с индоцианином зеленым, инфракрасная аутофлуоресценция) позволила прицельно изучить структуру и толщину хориоидального слоя, ПЭС, а также исследовать патологические процессы, протекающие на этом уровне при данной патологии.

Результаты таких исследований и неэффективность консервативной терапии послужили толчком к развитию принципиально новых методов лечения хронических, рецидивирующих форм ЦСХ. Это и фотодинамическая терапия, и микроимпульсное субпороговое лазерное воздействие, и транспуиллярная термотерапия, и интравитреальное введение ингибиторов анти-VEGF препаратов, применение которых дают обнадеживающие результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Moschos, D. Brouzas, C. Koutsandrea et al. Assessment of central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography and multifocal electroretinography // *Ophthalmologica*. — 2007. — Vol. 221, №5. — P. 292-298.
2. Von Graefe A. Ueber central recidivierende retinitis // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1866. — Vol. 12. — P. 211-215.
3. Водовозов А.М. Исследование дна глаза в трансформированном свете. — М.: Медицина. — 1986. — С. 183-192.
4. Bennet G. Central serous retinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* — 1955. — Vol. 39. — P. 605-618.
5. Gass J.D. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium // *Am. J. Ophthalmol.* — 1967. — Vol. 63. — P. 1-139.
6. Wang M., Munch I.C., Hasler P.W. et al. Central serous chorioretinopathy // *Acta Ophthalmologica*. — 2008. — Vol. 86. — P. 126-145.
7. Kitzmann A.S., Pulido J.S., Diehl N.N. et al. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002 // *Ophthalmology*. — 2008. — Vol. 115. — P. 169-173.
8. Gackle H.C., Lang G.E., Freisler K.A. et al. Clinical, fluorescein angiographic and demographic aspects in central serous chorioretinopathy // *Der Ophthalmologe*. — 1998. — Vol. 95. — P. 529-533.
9. Chan W.-M., Lai T.Y., Tano Y. et al. Photodynamic therapy in macular diseases of Asian populations: when East meets West // *Japanese J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 50. — P. 161-169.
10. Balo K.P., Muhluedo H. Idiopathic central serous chorioretinopathy: two case reports observed in Togo // *Medecine tropicale*. — 1996. — Vol. 56. — P. 381-383.
11. Si-Boen-Lian. The etiologic agent of central serous central chorioretinitis // *Ophthalmologica*. — 1964. — Vol. 148. — P. 263-267.
12. Redman S.I. A review of solar retinitis as it may pertain to macular lesions seen in persons of the armed forces // *Am. J. Ophthalmol.* — 1945. — Vol. 28. — P. 1155-1165.
13. Prunte C., Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy // *Am. J. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 26-34.
14. Polak B.C., Baarsma G.S., Snyers B. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment // *Br. J. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 79. — P. 922-925.
15. Yoshioka H., Sugita T., Nagayoshi K. Fluorescein angiographic findings in experimental retinopathy produced by intravenous adrenaline injection. Preliminary report. // *Nippon Ganka Kiyo*. 1970. — Vol. 21. — P. 648-652.
16. Weenink A.C., Borsje R.A., Oosterhuis J.A. Familial chronic central serous chorioretinopathy // *Ophthalmologica*. — 2001. — Vol. 215. — P. 183-187.
17. Horniker E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica // *Ann Ottalmol.* — 1927. — Vol. 55. — P. 578-600, 830-840, 865-883.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru