

УДК 616.736+616-02+616.092

ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕРОЗНАЯ ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Бенедиктова О.А., Рыков С.А., д.мед.н., Сук С.А., к.мед.н., Саксонов С.Г.

Научно-практический центр лазерных методов лечения глаза

КГКОБ "Центр микрохирургии глаза"

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, гематоретинальный барьер, хориокапилляры, пигментный эпителий сетчатки.

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХРП) это заболевание, которое характеризуется идиопатической нейросенсорной отслойкой сетчатки и/или отслойкой пигментного эпителия сетчатки в зоне хориокапиллярного ликеджа [3]. Однако при этом нужно всегда исключать хориоидальную неоваскуляризацию, наличие воспаления или опухоли сосудистой оболочки.

Центральная серозная хориоретинопатия впервые описана фон Грефе в 1866 году, который дал ей название - "рецидивирующий центральный люэтический ретинит" [1]. В 1965 и 1967 годах современный термин "центральная серозная хориоретинопатия" [2] и "идиопатическая центральная серозная хориоретинопатия" [3] впервые были использованы для описания одного и того же заболевания. Различные термины, которые использовались в период между 1866 и 1984 годами [4], подтверждают тот факт, что еще нет единого мнения в понимании патофизиологии ЦСХРП.

Первоначально исследователи пытались объяснить этиологию и патофизиологию ЦСХРП на основе психогенной гипотезы, предложенной Hogniker в 1927 году [5]. Сущность гипотезы в том, что пациенты, страдающие ангионевротическими нарушениями, более чувствительны к спазмам сосудов сетчатки и экссудации в макулярной области.

Maumenee [6] первым описал просачивание на уровне пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в 1965 году благодаря использованию флуоресцентной ангиографии (ФАГ). Впоследствии, Gass [3,7-10] дал подробное описание флуоресцентных ангиографических характеристик ЦСХРП.

Знание анатомии и архитектоники слоев - хориокапиллярного-мембраны Бруха-пигментного эпителия, позволило ученым предположить, что независимо от того, что является основной причиной возникновения заболевания, оно может быть вызвано диффузной дисфункцией клеток пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя и/или их совместной патологией [11].

Макулярный отек является частой причиной внезапного или хронического снижения остроты зрения, происходящее при многих глазных сосудистых и дегенеративных заболеваниях, в том числе и при центральной серозной хориоретинопатии. При этом макулярный отек представляет собой общий окончательный, неспецифический сим-

птом, развивающийся вследствие повреждения гематоретинального барьера (ГРБ) при данных заболеваниях сетчатки. Наличие ГРБ, образованного из межклеточных контактов является главным предусловием, необходимым для поддержания физиологического состояния и жизнедеятельности сетчатки. Нарушение анатомо-функционального состояния гематоретинального барьера приводит к развитию экссудативных изменений в сетчатке [11, 12].

Движение жидкости через ГРБ контролируется двумя механизмами: пассивным (двунаправленным), осуществляемым эндотелиоцитами сосудов сетчатки (внутренний гематоретинальный барьер), и активным - из сетчатки по направлению к хориокапиллярам через помпу ПЭС (наружный гематоретинальный барьер).

Эндотелий сосудов сетчатки (внутренний ГРБ) имеет нефенестрированное строение, обеспечивающееся наличием "запирающих пластинок" (zonula occludens) между эндотелиальными клетками, а также промежуточных плотных контактов (zonulae adherentes - опоясывающих десмосом) и щелевидных контактов (maculae communicantes - точечных десмосом). Плотные контакты наиболее прочные и именно они способны блокировать движение макромолекул между эндотелиальными клетками из просвета в интерстициальные ткани и наоборот [14].

Эндотелий хориокапилляров (наружный ГРБ), напротив, имеет фенестрированное строение, благодаря чему в щели между эндотелиальными клетками могут проникать крупные белковые молекулы. Вследствие этого интерстициальная жидкость в сосудистой оболочке всегда имеет высокое онкотическое давление. Мембрана Бруха и клетки ПЭС за счет плотных межклеточных контактов не пропускают большие молекулы и селективно пропускают лишь для части протеинов. Наружные отделы сетчатки удерживаются дегидратированными ионным током Na^+ , Cl^- и HCO_3^- через ПЭС посредством активности апикально локализованной Na^+ - K^+ -АТФ-азы. Этот ионный ток увлекает связанные с ним молекулы воды внутрь хориоидеи, удерживает субретинальное пространство сухим и способствует поддержанию прикрепляющей силы между сетчаткой и ПЭС [13].

Центральную серозную хориоретинопатию можно разделить на 2 различных клинических проявления: 1) клас-

сическая форма ЦСХРП, вызвана одной или несколькими дискретными изолированными точками ликеджа на уровне ПЭС, что хорошо видно на флуоресцентной ангиографии; 2) атипичная форма ЦСХРП, которая может проявляться диффузной дисфункцией пигментного эпителия сетчатки (например, диффузная пигментная эпителиопатия сетчатки, хроническая ЦСХРП, декомпенсация ПЭС), что характеризуется отслойкой нейросенсорной сетчатки над областями атрофии ПЭС и очагами диспигментации. При ФАГ выявляются широкие области зернистой гиперфлуоресценции, которые содержат одну или несколько едва видимых точек ликеджа или зону диффузного ликеджа [16].

Пациенты с классической центральной серозной хориоретинопатией в 40-50% случаев склонны к рецидиву заболевания. Риск хориоидальной неоваскуляризации на фоне или после перенесенной ЦСХРП считается небольшим (<5%), но все чаще встречается у пожилых пациентов [17-19]. В 5-10% случаев ЦСХРП принимает хроническое течение, что приводит к прогрессирующей атрофии ПЭС и стойкому снижению зрения. Аутофлуоресценция глазного дна (FAF) показывает снижение аутофлуоресценции при хронической ЦСХРП, предполагающая снижение метаболической активности ПЭС [34].

По длительности течения ЦСХРП разделяют острую и хроническую. При остром течении спонтанная абсорбция субретинальной жидкости происходит в течение 1-6 месяцев с восстановлением нормальной или близкой к норме остроты зрения. При флуоресцентной ангиографии определяется классическая картина ЦСХРП, которая проявляется одной или несколькими точками просачивания через ПЭС. Заболевание, протекающее более 6 месяцев, относится к хроническому типу течения. В настоящее время известно, что ЦСХРП может вызывать не только точечные просачивания жидкости через ПЭС, но и диффузные, что характеризуется отслойкой нейроэпителия сетчатки, лежащей над площадями атрофии ПЭС. При выполнении флуоресцентной ангиографии обнаруживаются обширные площади гиперфлуоресценции, которые содержат одну или несколько точек просачивания, что, как правило, и вызывает хроническое течение заболевания.

ЦСХРП чаще всего встречается в возрасте 20-55 лет, но пациенты могут заболеть и в старшем возрасте. Spaide и другие наблюдали 130 пациентов с ЦСХРП и нашел, что возрастной диапазон заболевания составляет 22,2-82,9 лет, со средним возрастом 49,8 лет. ЦСХРП встречается в 6-10 раз чаще у мужчин, чем у женщин. У пациентов старше 50 лет, как правило, возникает двухстороннее поражение и при этом уменьшается количество заболеваемости среди мужчин по отношению к женщинам в соотношении 2,6:1 и клинически наблюдается больше диффузных изменений ПЭС. Кроме того, эти пациенты с большей долей вероятности имеют системную гипертензию или использование кортикостероидов в анамнезе [15].

На современном этапе существует несколько патофизиологических теорий развития ЦСХРП:

- теория хориоидальной дисфункции

Gass предположил, что фокальное увеличение проницаемости хориокапилляров является основной причиной

повреждения вышележащего ПЭС у пациентов с ЦСХРП, ведущее к отслойке пигментного эпителия сетчатки, серозной отслойке сетчатки, а у 10-15% пациентов - к серозно-фибринозной субретинальной экссудации [23].

Guyer предложил свою модель патогенеза ЦСХРП на основе данных пигментного эпителия сетчатки видеоангиографии с индоциан-зеленым (ICG-V). Согласно этой модели по данным ICG отмечалась диффузная проницаемость вокруг активных зон ликеджа, что не обнаруживалось при проведении флуоресцентной ангиографии. Основываясь на этих данных, Guyer пришел к выводу, что проницаемость локализуется на уровне сосудистой оболочки, а не ПЭС, и вызывает серозную отслойку пигментного эпителия сетчатки, которая может вызывать разрыв или декомпенсацию пигментного эпителия сетчатки. Данное состояние приводит к ликеджу ПЭС, что представляет собой диффузию воды, электролитов, белков, приводящих к отслойке нейросенсорной сетчатки [21].

Повреждение хориоидального кровообращения также может приводить к ишемии сосудистой оболочки глаза. Это было впервые отмечено Hayashi, который использовал аналогичное диагностическое исследование (ICG-ангиографию) и обнаружил области хориоидальной ишемии, а также ликедж индоциан-зеленого из хориокапилляров [24]. Prunte и Flammer для оценки изменений хориоидального кровообращения при ЦСХРП использовали ангиографию с флуоресцеином и индоциан-зеленым с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа и цифровой системы визуализации. В своем исследовании они показали, что расширенные капилляры и расширенные вены сливались в одну или несколько долек хориоидеи после локализованной задержки при артериальном наполнении, что может объяснить хориоидальную проницаемость в области поврежденного ПЭС. Эти наблюдения наводят на размышления о локализованном очаговом воспалении или ишемическом хориоидите [22].

Тем не менее, причина аномалии сосудистой оболочки глаза, до конца не известна, ответ может быть найден в изучении изменений ауторегуляции хориоидального кровообращения [20].

Tittl предположил о наличии стойкого патологического регуляторного ответа, как основного патогенетического звена хронической ЦСХРП. Он обнаружил нарушение регулирования субфовеолярного хориоидального кровотока у пациентов с хронической ЦСХРП [149]. Измерение пульсации глазного дна у пациентов с впервые выявленной активной ЦСХРП доказывает аномальную хориоидальную перфузию в макулярной области [26].

- теория дисфункции ПЭС

Альтернативная теория предполагает, что ЦСХРП возникает в результате дисфункции одной или нескольких клеток ПЭС, которая вызывает обратное движение жидкости в хориоретинальном направлении. Это, в свою очередь, приводит к току жидкости в субретинальное пространство и, наконец, к развитию отслойки нейросенсорной сетчатки [20]. Spitznas предположил, что фокальное поражение ПЭС может изменить направление ионной секреции и тем самым привести к большему движению жидкости в направлении к сетчатке, чем к сосудистой оболочке [27].

Однако существуют значительные ограничения в изучении теорий этиологии развития ЦСХРП, что связано с отсутствием подходящих экспериментальных моделей на животных [28–29].

- **теория комбинированной дисфункции хориоидеи и ПЭС.**

Существует мнение, что для развития ЦСХРП должно присутствовать сочетание повышенного ликвора из хориокапилляров и нарушение функции ПЭС [20]. Согласно данной теории, персистирующая аномалия хориокапилляров приводит к длительному стрессу клеток ПЭС, который теряет свою насосную функцию и перестает перемещать жидкость в ретинохориоидальном направлении, что приводит к накоплению жидкости в сетчатке и серозной отслойке нейроэпителия.

Однако существуют и другие факторы риска развития ЦСХРП. Исследования с использованием мультифокальной ЭРГ продемонстрировали билатеральную диффузную дисфункцию сетчатки даже при активной ЦСХРП на одном глазу [30]. Эти исследования подтверждают мнение о системном влиянии на хориоидальные сосуды.

Тип личности А, артериальная гипертензия, и обструктивное апноэ сна могут быть связаны с ЦСХРП [31]. Считается, что в основе патогенезе лежит повышенный уровень циркулирующего кортизола и адреналина, которые влияют на ауторегуляцию хориоидального кровообращения. Кроме того, Тевари обнаружил, что пациенты с ЦСХРП показали нарушенный вегетативный ответ со значительными снижением парасимпатической активности и повышением симпатической активности [32].

Кортикостероиды оказывают непосредственное влияние на экспрессию генов адренергических рецепторов и, таким образом, вносят свой вклад в общий эффект катехоламинов на патогенез ЦСХРП. Таким образом, многочисленные исследования убедительно доказывают эффект кортикостероидов в развитии ЦСХРП. Carvalho-Recchia и др. показали в сериях случаев, что 52% пациентов с ЦСХРП применяли экзогенно стероиды в течение 1 месяца по сравнению с 18% контрольной группы [33].

Cotticelli и др. показали связь между *Helicobacter pylori* инфекцией и ЦСХРП [34]. Распространенность инфекции *H. Pylori* составила 78% у пациентов с ЦСХРП по сравнению с распространенностью 43,5% в контрольной группе. Авторы предположили, что *H. Pylori* инфекция может представлять собой фактор риска в ЦСХРП, но никакие дальнейшие исследования не обосновывают это утверждение.

Таким образом, принципиальной патогенетической особенностью ЦСХРП, в отличие от других отечных макулопатий является изолированное повреждение наружного ГРБ, при этом течение ЦСХРП подвержено в меньшей степени разнообразным системным влияниям.

Рецензент: д.мед.н., доцент Штовська О.П.

ЛИТЕРАТУРА

1. Von Graefe A. *Kürzere Abhandlungen. Notizen und casaistische Mitheilungen vermischten Inhalts: VI. Ueber zentrale recidivirende Retinitis.* Albrecht Von Graefes. *Arch Klin Exp Ophthalmol* 1866; 12: 211–215.

2. Klein B. *Macular diseases: clinical manifestations. Central serous retinopathy and chorioretinopathy.* *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 614–620.

3. Gass JDM. *Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: II. Idiopathic central serous choroidopathy.* *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 587–615.

4. Yannuzzi LA, Shakin J, Fisher Y, Altomonte MA. *Peripheral retinal detachment and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy.* *Ophthalmology* 1984; 91: 1554–1572.

5. Horniker E. *Su di unaforma di retinite centrale di origine vasoneurotica.* *Ann Ottalmol* 1927; 55: 578–600, 830–840, 865–883.

6. Maumenee AE. *Symposium on macular diseases: clinical manifestations.* *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 605–613.

7. Gass JDM. *Pathogenesis of disciform detachment of the Neuroepithelium: I. General concepts and classifications.* *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 573–585.

8. Gass JDM. *Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: III. Senile disciform macular degeneration.* *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 617–644.

9. Gass JDM. *Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: IV. Fluorescein angiographic study of senile disciform macular degeneration.* *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 645–659.

10. Gass JDM. *Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: V. Disciform macular detachment secondary to focal choroiditis.* *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 661–687.

11. Marmor MF. *Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema.* *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 239–249.

12. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. *Macular edema.* *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 470–490.

13. Negi A., Vernon S.A. *Macular Oedema II: pathophysiology and treatment // Eye News.* — 2005. — № 4. — P. 9–15.

14. Scholl S., Kirchhof J., Augustin A. J. *Patophysiology of macular edema // Ophthalmologica* 2010; 224 (suppl 1): 8–15.

15. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. *Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology // Clin Experiment Ophthalmol.* 2012 Jul 12. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02848.x.

16. Kean Theng Oh, MD; Chief Editor: Hampton Roy Sr, MD. *Central Serous Chorioretinopathy.* Nov 2, 2011 <http://emedicine.medscape.com/article/1227025-overview#showall>

17. Gomolin JE. *Choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy.* *Can J Ophthalmol.* Feb 1989;24(1):20–3. [Medline].

18. Matsunaga H, Nangoh K, Uyama M, Nanbu H, Fujiseki Y, Takahashi K. [Occurrence of choroidal neovascularization following photocoagulation treatment for central serous retinopathy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* Apr 1995;99(4):460–8. [Medline].

19. Otsuka S, Ohba N, Nakao K. *A long-term follow-up study of severe variant of central serous chorioretinopathy.* *Retina.* Feb 2002;22(1):25–32. [Medline].

20. Ryan SJ. *Central serous chorioretinopathy*. Retina 3rd edn. 2001; 2: 1153—1181

21. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Allen H, Orlock D. *Digital indocyanine-green videoangiography of central serous chorioretinopathy*. Arch Ophthalmol 1994; 112: 1057—1062.

22. Prunte C, Flammer J. *Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy*. Am J Ophthalmol 1996; 11: 26—34.

23. Gass JD. *Specific diseases causing disciform macular detachment*. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases 1997; 1: 52—70.

24. Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T. *Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy*. Int Ophthalmol 1986; 9: 37—41.

25. Tittl M, Maar N, Polska E, Weigert G, Stur M, Schmetterer L. *Choroidal hemodynamic changes during isometric exercise in patients with inactive central serous chorioretinopathy*. IOVS; 2005; 46: 4717—4721.

26. Tittl M, Polska E, Kircher K, Kruger A, Maar N, Stur M et al. *Topical fundus pulsation measurements in patients with active central serous chorioretinopathy*. Arch Ophthalmol 2003; 121: 975—978.

27. Spitznas M. *Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1986; 224: 321—324.

28. Negi A, Marmor MF. *Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage*. Arch Ophthalmol 1984; 102: 445—449.

29. Marmor MF. *New hypothesis on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1988; 226: 548—552.

30. Marmor MF, Tan F. *Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities*. Arch Ophthalmol. Feb 1999;117(2):184-8. [Medline].

31. Leveque TK, Yu L, Musch DC, Chervin RD, Zacks DN. *Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea*. Sleep Breath. Dec 2007;11(4):253-7. [Medline].

32. Tewari HK, Gadia R, Kumar D, Venkatesh P, Garg SP. *Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study*. Invest Ophthalmol Vis Sci. Aug 2006;47(8):3474-8. [Medline].

33. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negro S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H. *Corticosteroids and central serous chorioretinopathy*. Ophthalmology. Oct 2002;109(10):1834-7. [Medline].

34. Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G. *Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori*. Eur J Ophthalmol. Mar-Apr 2006;16(2):274-8. [Medline].

ЦЕНТРАЛЬНА СЕРОЗНА ХОРИОРЕТИНОПАТІЯ. НОВИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Венедіктова О.А., Риков С.О., Д.мед.н., Сук С.А.,
к.мед.н., Саксонов С.П

Науково-практичний центр лазерних методів
лікування ока

КМКОЛ "Центр мікрохірургії ока"

Огляд літератури присвячений такій актуальній проблемі ретинології як центральна серозна хориоретинопатія - етіології, сучасним теоріям патогенезу та принципам класифікації.

Ключові слова: центральна серозна хориоретинопатія, гематоретинальний бар'єр, хориокапіляри, пігментний епітелій сітківки.

CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. A NEW LOOK AT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS (LITERATURE REVIEW)

Venediktova O., Rykov S., MD,
Suk S., PhD, Saksonov S.

Kiev's Scientific and Practical Center of Laser

Treatment Methods of the Eye "Eye Microsurgery
Center"

The review of the literature is devoted to the such actual problem of retinology as central serous chorioretinopathy - new look at the etiology and pathogenesis, basic theories of the development of the disease and principles of its classification.

Keywords: central serous chorioretinopathy, hematorretinal barrier, choriocapillaris, retinal pigment epithelium.