

На правах рукописи

Щуко
Алексей Андреевич

**РОЛЬ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В
ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Иркутск - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Иркутском филиале Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, академик РАН,
профессор

Колесников Сергей Иванович

Официальные оппоненты:

Козина Елена Владимировна - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" МЗ РФ, кафедра офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А Дмитриева, заведующая;

Дзятковская Елена Николаевна - доктор биологических наук, профессор ФГБНУ «Институт стратегии развития образования РАО», лаборатория общих проблем дидактики, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга»

Защита состоится «__» _____ 2018 года в ____ час. на заседании диссертационного совета **Д001.038.02** при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем и здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте <http://health-family.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

*Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук*

Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

На современном этапе развития науки психофизиологические механизмы рассматриваются как неотъемлемый компонент патологической физиологии, психологии, генетики и биохимии. Интеграция психологических и физиологических знаний, являясь приоритетным направлением в медицине, определяет междисциплинарный подход к диагностике и лечению многих психосоматических и соматопсихических состояний (Лурия, А.Р., 1977, Колесникова Л.И., 2003; Поляков, В.М., 2005).

Неполноценность, а зачастую и отсутствие специализированной помощи пациентам, испытывающим наряду с соматическим недугом психоэмоциональные изменения, приводят к длительному течению патологического процесса и формированию резистентности к терапии (Верткин А. Л., с соавт., 2011; Feinstein A. R., 1970; Dougados M. с соавт., 2014).

В клинической практике достаточно часто на равных основаниях встречается сочетание двух, трех и более нозологических форм, что ставит перед исследователем вопрос о причинно-следственных связях при формировании и прогрессировании патологического процесса (Feinstein A.R., 1970; Верткин А.Л., с соавт., 2011; Dougados M., с соавт., 2014). Взаимное патологическое действие заболеваний значительно меняет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшая качество жизни больного, ограничивая или затрудняя лечебно-диагностический процесс (Дзятковская Е.Н., с соавт., 2004).

Считается, что одним из наиболее психотравмирующих событий в жизни человека является резкое снижение зрительных функций (Gramajo A. L. с соавт., 2015). На сегодняшний день уже установлена взаимосвязь между уровнем психоэмоционального стресса и течением первичной глаукомы (Козина, Е.В. 2005; Афендунова, И.С. с соавт., 2008). Тем не менее, в литературе до сих пор отсутствуют систематизированные данные о специфике психофизиологических изменений у пациентов с нарушениями зрительных функций. Так, центральная серозная хориоретинопатия, при которой происходит внезапное, зачастую необратимое снижение разрешающей способности глаза, является одним из

наименее изученных глазных заболеваний. До сих пор отсутствуют сведения о закономерностях формирования измененных нейросенсорных и психоэмоциональных реакций в патогенезе ЦСХР, отрывочны и не систематизированы данные о роли гормональных нарушений (Gramajo A.L., с соавт. 2015, Gemenetzi M., с соавт., 2010; Tsai D.C., с соавт. 2013). Хотя, на сегодняшний день известно, что дисбаланс кортизола и ДГЭА, а так же других стрессорных гормонов, снижение выработки мелатонина могут оказывать как тормозное, так и стимулирующее действие на нейрональные связи, запускать и поддерживать психоэмоциональные нарушения (Коханенко Э.М. с соавт. 1985; Будневский, А.В. с соавт. 2009; Carvalho-Recchia, С.А. с соавт. 2002). Все это определило актуальность и целесообразность данного исследования.

Цель работы - раскрыть закономерности психофизиологических и гормональных изменений при различных формах ЦСХР и на этой основе определить пути патогенетически обоснованной коррекции заболевания.

Для реализации поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Выявить изменения структурно-функционального состояния зрительной системы у больных с острой и хронической формами ЦСХР;
2. Определить закономерности развития психофизиологических расстройств при острой и хронической формах ЦСХР;
3. Выяснить роль изменения процессов гормональной регуляции в патогенезе острой и хронической форм ЦСХР;
4. Выявить критерии дифференциации острой и хронической форм ЦСХР с помощью корреляционного и дискриминантного статистического анализа;
5. Разработать концептуальную схему роли психофизиологических механизмов в патогенезе ЦСХР и обосновать возможные направления улучшения ее диагностики и патогенетически обоснованной коррекции.

Научная новизна

Новыми являются данные о том, что острая форма ЦСХР закономерно сопровождается изменениями психофизиологических реакций организма в виде обсессивности-компульсивности, депрессии, тревожности, паранойяльности, преобладанием смешанного типа отношения к болезни (эргопатически-

анозогнозически-сенситивный), с нарастанием данной симптоматики при хронической форме заболевания.

У больных с ЦСХР выявлено изменение уровня основных гормонов, участвующих в регуляции стрессорных и адаптивных реакций организма с нарастанием дисбаланса при хроническом течении заболевания.

Впервые доказано, что ухудшение нейрорепродуцируемости обусловлено не только локальными изменениями ретинальной ткани, но и хориоидальной дисфункцией, а также процессами торможения на уровне подкорковых и корковых зрительных центров, в целом приводя к снижению объективной остроты зрения.

Впервые выделен комплекс наиболее информативных дифференциальных показателей, определяющих характер течения острой и хронической форм ЦСХР: нарушение гематоретинального барьера, изменения гормонального и психофизиологического статуса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные психофизиологических исследований - электрогенеза сетчатки и нейрорепродуцирования - позволяют оценить объективную остроту зрения, отражающую степень торможения на уровне подкорковых и корковых зрительных центров у больных с ЦСХР.

Обоснован и внедрен в клиническую практику комплекс методик, отражающий актуальное психологическое состояние, тип отношения к болезни, стратегии совладающего со стрессом поведения, уровень тревожности и качества жизни при снижении зрительных функций.

Исследование состояния гипоталамико-гипофизарно-гонадной системы и уровня мелатонина позволяет оценить степень выраженности стандартной неспецифической стресс-реакции при разных формах ЦСХР.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, в клиническую практику Иркутского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Важной составляющей этиопатогенеза ЦСХР является комплекс психофизиологических изменений, характеризующийся формированием дистресса, эргопатического, смешанного и диффузного типов отношения к

болезни, высокого уровня личностной и реактивной тревожности, а также дисбаланс процессов пространственной суммации от ганглиозных клеток до нейронов зрительной коры.

2. Одним из важных звеньев патогенеза ЦСХР является изменение у больных активности стресс-реализующих систем организма: повышение концентрации кортизола, 17-ОН-прогестерона, снижение уровня дегидроэпиандростерона, тестостерона, ТТГ и мелатонина.
3. Наиболее информативными признаками отличия острой от хронической форм ЦСХР является площадь повреждения ретинального пигментного эпителия, степень хориоидальной дисфункции, функциональная активность ганглиоцитов и скорость проведения по папилломакулярному пучку, а также увеличение выраженности симптомов паранойяльности, дистресса, «трудностей ролевого функционирования» и социальной «зависимости».

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом клинического материала, однородностью выборки субъектов, применением современных методов исследования и адекватных методов биомедицинской статистики, теоретическим обоснованием полученных данных.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на VII-ом Международном конгрессе нейрореабилитации, Москва, 2015; Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы офтальмологии. Психология пациента с глазными заболеваниями», Иркутск, 2015; Научно-практической конференции ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова «Мультидисциплинарные подходы к диагностике и лечению глазных заболеваний», Иркутск, 2016.

Личное участие автора

Личный вклад автора определяется работой с источниками отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обобщении данных, оформлении обзора литературы, освоении методик и участие в выполнении лабораторных анализов в соответствии с дизайном исследования; формировании базы данных, статистической обработке полученного материала; написание и публикация статей, участие в научно-практических конференциях.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, 4 из них в рецензируемых научных журналах, включенных в список изданий, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки России для публикации основных научных результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики больных, двух глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 17 таблицами. Указатель литературы содержит 197 работ (132 отечественных, 65 иностранных источников).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Исследования в рамках представленной работы проводились на базе Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» и ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Было обследовано 66 человек. Из них с диагнозом ЦСХР – 40 пациентов, 34 мужчины (85% выборки) и 6 женщин (15% выборки), в возрасте от 27 до 42 лет, средний возраст - $34,7 \pm 8,5$ года. Основная клиническая группа была разделена на две подгруппы по классификации Gaas J.D., 1991: 1. Пациенты с острым типом течения центральной серозной хориоретинопатии (16 мужчин, 40%). 2. Пациенты с хроническим течением центральной серозной хориоретинопатии (24 пациента, 60%, 18 мужчин, 6 женщин).

В контрольную группу включены 26 практически здоровых человек от 24 до 44 лет, средний возраст $35,8 \pm 9,3$ лет, соотношение мужчин и женщин приближалось к распределению по полу больных с ЦСХР. Критериями отбора в контрольную группу являлось отсутствие офтальмологических заболеваний и психических расстройств.

Условием включения в каждую из групп являлось получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

Методы исследования

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Всем пациентам и лицам группы контроля проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее оптическую когерентную томографию в режиме ангиографии (Optovue XR Avanti) с прицельным исследованием сосудистой оболочки глаза.

Комплексная оценка психофизиологических изменений включала в себя: 1) исследование ЭРГ и ЗВП по стандартам ISCEV: палочковый и колбочковый ответ после темновой адаптации, скотопическая, фотопическая, ритмическая ЭРГ, осцилляторные потенциалы, ЗВП с определением объективной остроты зрения.

2) исследования с помощью специальных методик: SCL-90-R (опросник актуальной психологической симптоматики), методики ТОБОЛ (диагностика типов отношения к болезни), методики ССП (стратегии совладающего поведения), методики Спилбергера-Ханина (степени выраженности тревоги), методики VFQ-25 (опросник оценки качества жизни). Подсчет количественных показателей по каждой из методик определения психоэмоциональных изменений осуществлялся согласно прилагаемым инструкциям, индивидуально для каждого метода.

Анализ результатов психоэмоционального статуса и психофизиологических исследований проводился в общей совокупности пациентов (Белова А.Н., 2002; Прохорова О.А., 2004; Шамшинова, А.М., 2009).

Изучение концентрации гормонов проводилось с целью оценки наличия и уровня стрессорных реакций организма и их изменения при острой и хронической формах ЦСХР. Исследование концентрации гормонов проводилось только у мужчин.

Для определения концентрации тиреотропного гормона, свободного тироксина, тестостерона, 17-ОН-прогестерона, кортизола в сыворотке крови использовалась тест-система «Алкор-Био» (Россия); дегидроэпандростерона - тест-система Diagnostics Biochem (Canada Inc); содержание в моче 6-сульфатоксимелатонина (основного метаболита мелатонина) проводили с помощью набора 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Buhlmann Laboratories AG, (Швейцария) методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (Cobas ELL, США) при длине волны 450 нм в соответствии с прилагаемыми рекомендациями фирм производителей.

При статистической обработке результатов использовался пакет прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.1 (серийный номер AXXR010E749701FA). Для характеристики переменных применялись методы вариационной статистики. Проверку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью критериев согласия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилки. Так как выборки характеризовались преимущественно неправильным распределением, для оценки различий между признаками двух выборок вычисляли непараметрический критерий Манна – Уитни. При решении классификационных задач, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных признаков были использованы методы многомерного статистического анализа, в основном модули корреляционного и дискриминантного анализа. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы был проведен сравнительный анализ изменения офтальмологического статуса у пациентов с острой и хронической формами ЦСХР. Ведущими клиническими симптомами заболевания было снижение центральной остроты зрения на 25% при острой и практически на 40% при хронической форме заболевания, уровень депрессии световой чувствительности превышал показатели нормы соответственно в 1,6 и 3,2 раза ($p=0,01$). Анализ результатов оптической когерентной томографии сетчатки и флуоресцентной ангиографии показал наличие диффузных дефектов пигментного эпителия при хронической и единичных

локальных при острой форме заболевания, что свидетельствовало о разной степени повреждения внешнего гематоретинального барьера.

Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии позволила визуализировать особенности кровоснабжения сетчатки и хориоидеи. Было выявлено, что острая форма заболевания сопровождается двукратным увеличением толщины сосудистой оболочки глаза за счет формирования капиллярного стаза и интерстициального отека (Рисунок 1).

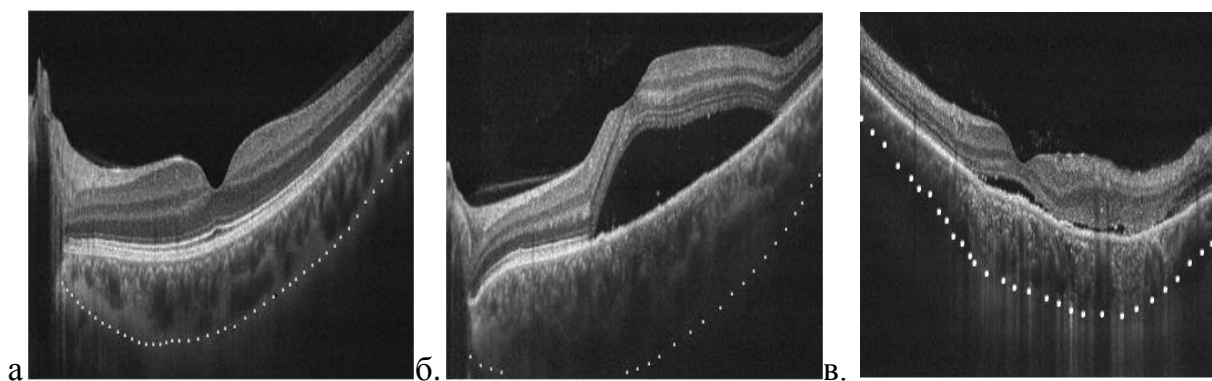


Рисунок 1 — ОКТ: состояние хориоидеи в норме (а), у пациента с острой (б), и хронической формой (в) ЦСХР. Пунктиром отмечен край хориоидеи

При хроническом течении заболевания наблюдалось увеличение рефлексивности сосудистой стенки, снижение кровотока в слое капилляров и развитие патологической неоваскуляризации в 23,5% случаев, что свидетельствует об альтерации внутреннего и внешнего гематоретинального барьера у больных с ЦСХР, нарастающей хориоидальной ишемии и формировании хронического воспаления.

Дальнейшее дифференцированное исследование психоэмоциональных изменений выявило следующее. У больных с ЦСХР в обеих группах установлено значительное снижение уровня качества жизни в сравнении с группой контроля. Наблюдались значимые различия по шкалам: общее состояние здоровья, активность вблизи и вдали, трудности ролевого функционирования, а в группе с хронической формой заболевания выявлено снижение 10 из 12 показателей опросника (Рисунок 2).

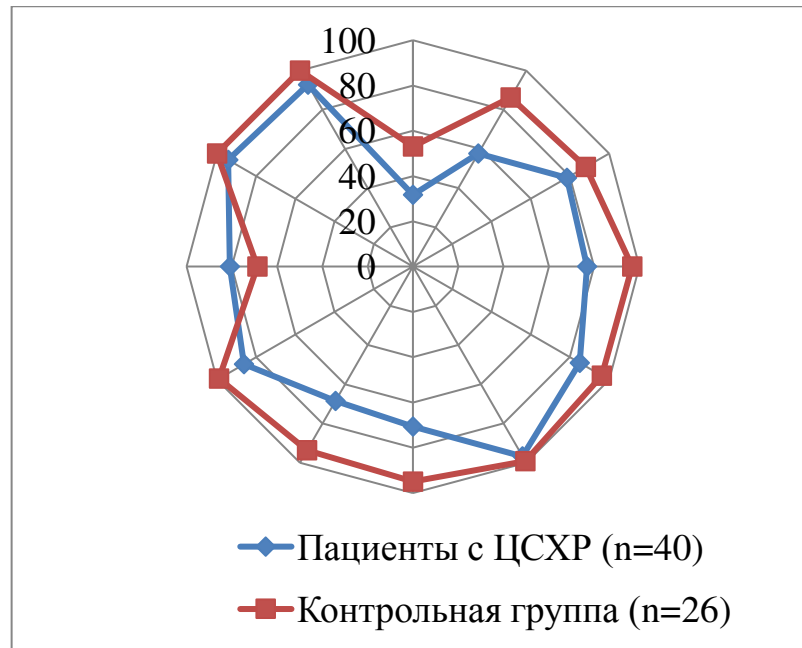


Рисунок 2 — Графическое изображение изменения показателей качества жизни у пациентов с ЦСХР

Среди основных критериев, характеризующих актуальную психологическую симптоматику при ЦСХР, наблюдались пиковые значения уровня тревожности, показатель обсессия-компульсия превышал норму в 2 раза. У пациентов с острой формой ЦСХР наблюдался высокий уровень переживаемого дистресса, а больным с хронической формой в большей степени были свойственны симптомы паранойяльности.

Оценивая результаты методики ТОБОЛ, у всех пациентов с ЦСХР наиболее значимым был эргопатический тип отношения к болезни (Рисунок 3), что можно рассматривать, как один из механизмов психологической защиты. Психоэмоциональное состояние больных с хронической формой ЦСХР отличалось широтой и полиморфностью проявления типов отношений к болезни, обусловленных в отдельных случаях отрицанием заболевания и повышенным вниманием к состоянию их здоровья со стороны окружающих.

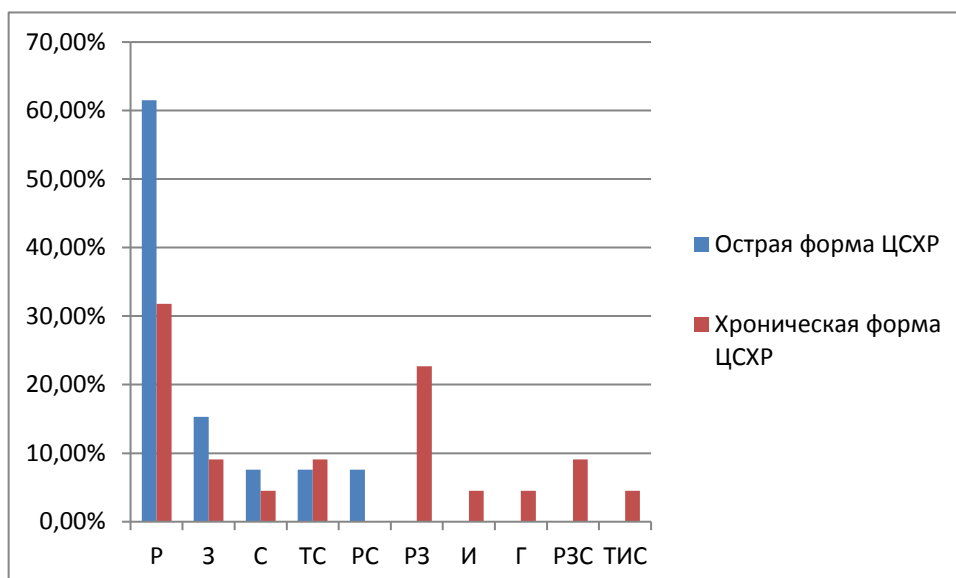


Рисунок 3 — Частота встречаемости типов отношения к болезни по данным методики ТОБОЛ у пациентов с острой и хронической формой ЦСХР

В результате исследования по методике ССП было выявлено, что пациенты с ЦСХР предпочитают не использовать стратегию «бегства избегания», как способ решения возникших проблем. Невозможность решить проблему снижения зрения в режиме «здесь и сейчас» приводит к накоплению напряжения, что может вызвать сбой адаптивных систем организма. Кроме того, у больных выявлены признаки, указывающие на высокую степень ситуативной и личностной тревожности, которая превышала показатели группы контроля в среднем на 15-18%. (Таблица 1).

Психофизиологические исследования зрительной системы, основанные на электроретинографии и анализе зрительных вызванных потенциалов, проводились с учетом того, что их специфика зависит от преимущественного включения в патологический процесс отдельных пулов фоторецепторов, ганглиозных клеток и проводящих путей. Для их выделения использовали соответствующие условия адаптации и стимуляции, в которых доминирует каждая из этих систем.

Таблица 1 — Результаты исследования пациентов с острой и хронической ЦСХР по методике Спилберга – Ханина (степень выраженности тревоги), (M±s)

| Показатели, баллы | Острая форма ЦСХР n=16 1 | Хроническая форма ЦСХР n=24 2 | Контроль n=26 3 | P, Манна - Уитни |
|------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| Реактивная тревожность | 38,3±9,9 | 38,5±8,4 | 32,7±5,5 | p 1-2=0,94 p 1-3=0,05 p 2-3=0,02 |
| Личностная тревожность | 42,3±6,14 | 43,8±6,8 | 35,6±6 | p 1-2=0,5 p 1-3=0,02 p 2-3=0,004 |

Увеличение времени пиковой латентности а-волны максимальной ЭРГ (на 11% при острой форме, 17% при хронической) и P50 паттерн-ЭРГ указывают на замедление пострецепторной передачи импульса, а снижение амплитуды P50 (на 18% при острой и на 37% при хронической форме ЦСХР по сравнению с группой контроля) подтверждает факт вовлечения в патологический процесс фоторецепторов макулярной области сетчатки и заинтересованность on-off биполяров. Снижение амплитуды фотопической ЭРГ на 24,8% при хронической форме заболевания отражает прогрессирующую функциональную депрессию фоторецепторов макулярной области при хронизации патологического процесса. Редукция компонента N95 паттерн-ЭРГ на 20% у больных с острой и на 33% при хронической форме заболевания по сравнению с группой контроля отражает снижение функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки и согласуется с результатами исследований С. Кауг, 2009, установившим в эксперименте их высокую чувствительность к ишемии и эксайтотоксичности.

Показателем, характеризующим функциональную активность зрительной коры, является объективная острота зрения (рисунок 4), депрессия которой при ЦСХР указывает на дискриминацию пространственной контрастной чувствительности, более выраженную при хронической форме заболевания. В

основе нейрофизиологических процессов формирования объективной остроты зрения лежат процессы пространственной суммации, присущие рецептивным полям ганглиозных клеток, наружных колленчатых тел, таламуса и зрительных нейронов коры.

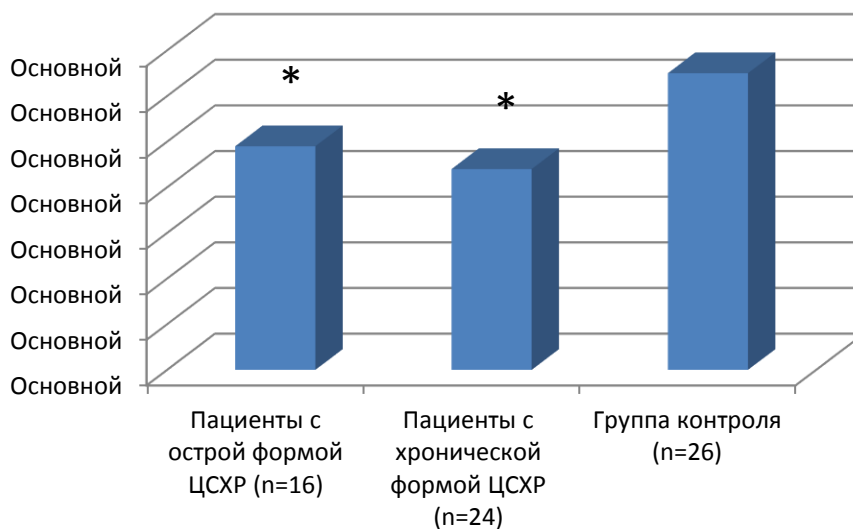


Рисунок 4 — Изменение объективной остроты зрения у пациентов с ЦСХР, (M±s). * - $p \leq 0,05$

Таким образом, патологические изменения нейронального проведения при ЦСХР обусловлены не только локальными дефектами сетчатки, но и процессами торможения на уровне подкорковых и корковых зрительных центров.

Далее было предположено, что в развитии данного заболевания одним из важных звеньев патогенеза могут быть гормональные изменения, которые закономерно сопровождают каждый патологический процесс. С учетом того, что стресс и воспаление с одной стороны составляют основу адаптации организма, а с другой могут вызвать деструктивные процессы, у больных с ЦСХР в сыворотке крови определяли концентрацию гормонов (таблица 2), характеризующих их взаимодействие.

Выявлено значительное повышение концентрации кортизола и 17-ОН прогестерона в 1,4 раза при острой форме заболевания и в 1,3 и 1,6 раза при хронической форме соответственно, по сравнению с контролем ($p=0,0001$). Об активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы свидетельствовали повышение универсального системного индекса соотношения нормированного значения Т4 к ТТГ и снижение концентрации тиреотропного гормона в 1,4 раза при неизменном

содержании тироксина. При ЦСХР также выявлено статистически достоверное снижение концентрации тестостерона ($p=0,001$) и его предшественника – ДГЭА ($p=0,001$).

Таблица 2 — Изменение концентрации гормонов гипофизарно-гонадной системы у больных с ЦСХР ($M\pm s$)

| Концентрация гормонов в сыворотке крови | Контроль (n=21) | Острая форма ЦСХР (n=16) | Хроническая форма ЦСХР (n=18) | Критерий Манна-Уитни, P. |
|---|-----------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Кортизол | 309,1±64,2 | 442,8±68, | 408,9±54,3 | 1-2=0,0001 1-3=0,0001 2-3=0,23 |
| Тестостерон нМ/л | 22,72±4,1 | 18,7±3,4 | 10,04±3,6 | 1-2=0,01 1-3=0,001 2-3=0,001 |
| 17-ОН прогестерон нМ/л | 3,5±0,5 | 5,59±0,9 | 5,04±0,7 | 1-2=0,08 1-3=0,001 2-3= 0,001 |
| ДГЭА нг/мл | 14,3±2,1 | 12,4±2,5 | 8,07±1,3 | 1-2=0,05 1-3=0,001 2-3=0,001 |

Одним из важных результатов можно считать снижение концентрации мелатонина на протяжении развития стресс - реакции на 19 % при острой и практически в 2 раза при хронической форме ЦСХР. Помимо биоритмологического, мелатонин обладает антиоксидантным действием, участвует в процессах торможения и возбуждения нейронов сетчатки, поэтому снижение его концентрации может обуславливать и нарушение нейрональных взаимоотношений.

Таким образом, выявленный гормональный дисбаланс отражает развитие у больных ЦСХР стандартной неспецифической стресс-реакции, а отличия в изменении уровня гормонов при острой и хронической формах заболевания позволяют сделать заключение о последовательной смене явлений от острого стресса к хроническому.

С целью определения согласованных изменений гормонального статуса, психоэмоциональных и психофизиологических показателей был проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену. У лиц контрольной группы выявлено 134 разнородных сильных ($r \geq 0,7$) корреляции практически между всеми исследуемыми показателями в рамках физиологического взаимодействия. Иная картина наблюдалась у больных с ЦСХР (рисунок 5,6): при острой форме количество достоверных взаимосвязей уменьшается до 43, из класса сильных они переходят в класс умеренных ($r \geq 0,5$), при этом меняя знак на противоположный, что, скорее всего, свидетельствует о реализации механизмов адаптации. При хронической форме ЦСХР происходит разрушение старых и формирование новых корреляционных связей, количество уменьшается до 31, $r \geq 0,5$, а их характер свидетельствует о наличии целого комплекса оптических, морфологических и сенсорно-рецепторных нарушений зрительной системы, сопровождающихся существенными изменениями гормональных и психофизиологических реакций.

Оценивая в целом результаты корреляционного анализа можно сделать заключение, что в процессе развития ЦСХР происходит поэтапное формирование устойчивой функциональной патологической системы по Г.Н. Крыжановскому, которая оказывает дезадаптивное или прямое патогенное действие и имеет высокую резистентность к лечению.

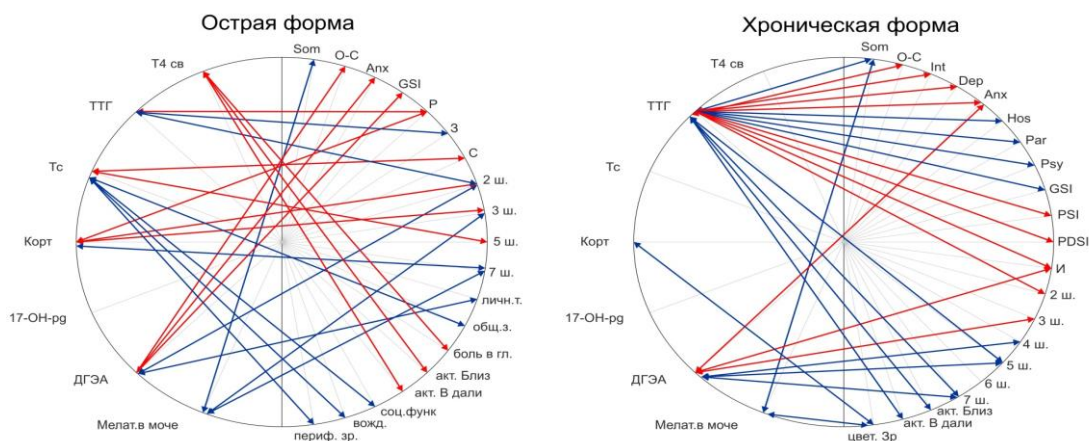


Рисунок 5- Фрагмент корреляционной карты, избирательно отражающий взаимосвязи между показателями гормонального и психоэмоционального статуса. Красным цветом отмечены положительные связи, синим отрицательные. Характер связи: $r > 0,5$ $p = 0,05$.

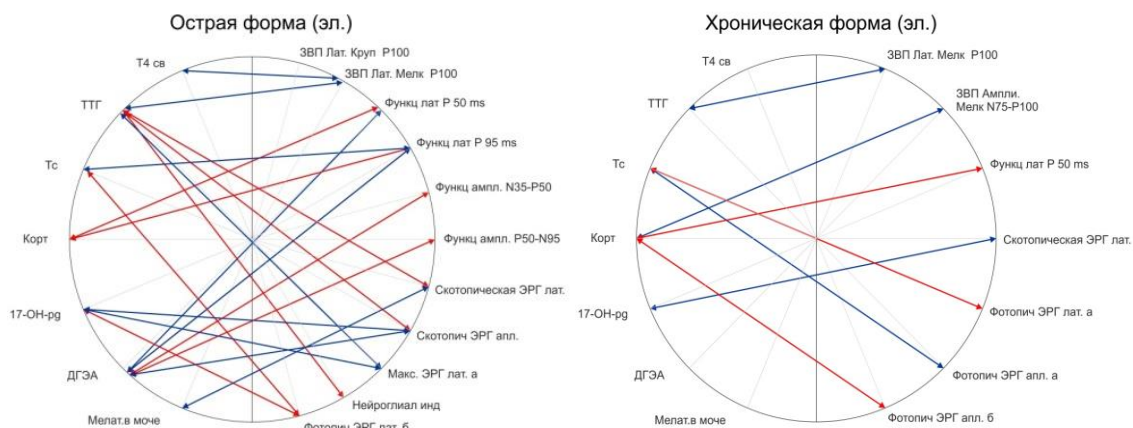


Рисунок 6- Фрагмент корреляционной карты, избирательно отражающий взаимосвязи между показателями гормонального и психофизиологического статуса. Красным цветом отмечены положительные связи, синим отрицательные. Характер связи: $r > 0,5$ $p = 0,05$.

На следующем этапе с целью определения наиболее информативных критериев дифференциации острой и хронической форм ЦСХР, был проведен дискриминантный анализ всей совокупности исследуемых признаков.

Наиболее информативными критериями, характеризующими различия профиля пациентов с острой и хронической формами ЦСХР, были следующие: площадь повреждения пигментного эпителия сетчатки ($F=46,8$ $p=0,001$), психоэмоциональные изменения, отражающие трудности ролевого функционирования ($F=10,9$ $p=0,002$), зависимость от других людей в условиях естественного бытового и профессионального существования ($F=9,55$ $p=0,004$), реактивная ($F=3,11$ $p=0,09$), личностная тревожность и паранойяльность ($F=7,95$ $p=0,009$). Следующее место по степени информативности заняли электрофизиологические критерии изменения нейрорегуляции зрительной системы. Дифференциальным критерием дисбаланса гормонального статуса был уровень тестостерона в сыворотке крови. Включение в уравнение канонической величины не только офтальмологических показателей, но и практически в равной степени критериев, характеризующих изменение психофизиологических реакций и гормональной регуляции, свидетельствует о взаимообусловленности патологических процессов при ЦСХР.

Анализ полученных результатов позволил разработать концептуальную схему включения психофизиологических механизмов в формирование острой и хронической форм ЦСХР (Рисунок 7).

Установлено, что при развитии ЦСХР происходит формирование изменений на уровне зрительного анализатора с повреждением внешнего и внутреннего гематоретинального барьера, на что указывают дефекты пигментного ретинального эпителия и значительная хориоидальная дисфункция от явлений стаза и интерстициального отека до фиброза сосудистой стенки и патологической хориоидальной неоваскуляризации, которая является критерием глубокой тканевой ишемии. Резкое снижение зрительных функций сопровождается развитием явлений дезадаптации, приводя к формированию стресс-реакций, отражением степени которых является изменение уровня исследуемых гормонов. Депрессия зрительных вызванных потенциалов и снижение объективной остроты зрения свидетельствуют о нарушениях нейрорелевности, обусловленных не только повреждением ретинальных нейронов, но и торможением передачи импульсов до корковых зрительных центров. Результатом совокупного действия вышеперечисленных факторов является формирование измененных психоэмоциональных реакций у пациентов с ЦСХР.

При развитии хронической формы ЦСХР наблюдается выраженная дискриминация пространственной контрастной чувствительности, нарушение нейрорелевности от сетчатки до зрительной коры. Происходит нарастание гормонального дисбаланса и отягощение психоэмоциональных реакций в виде усиления паранойяльной симптоматики, преобладания «смешанного» и «диффузного» типов отношения к болезни, усиления выраженности показателей «реактивной» и «личностной» тревоги, наступает значительное снижение качества жизни.

Весь этот комплекс изменений, составляющих основу патогенеза ЦСХР, по механизму обратной связи усиливает инициальные моменты заболевания.

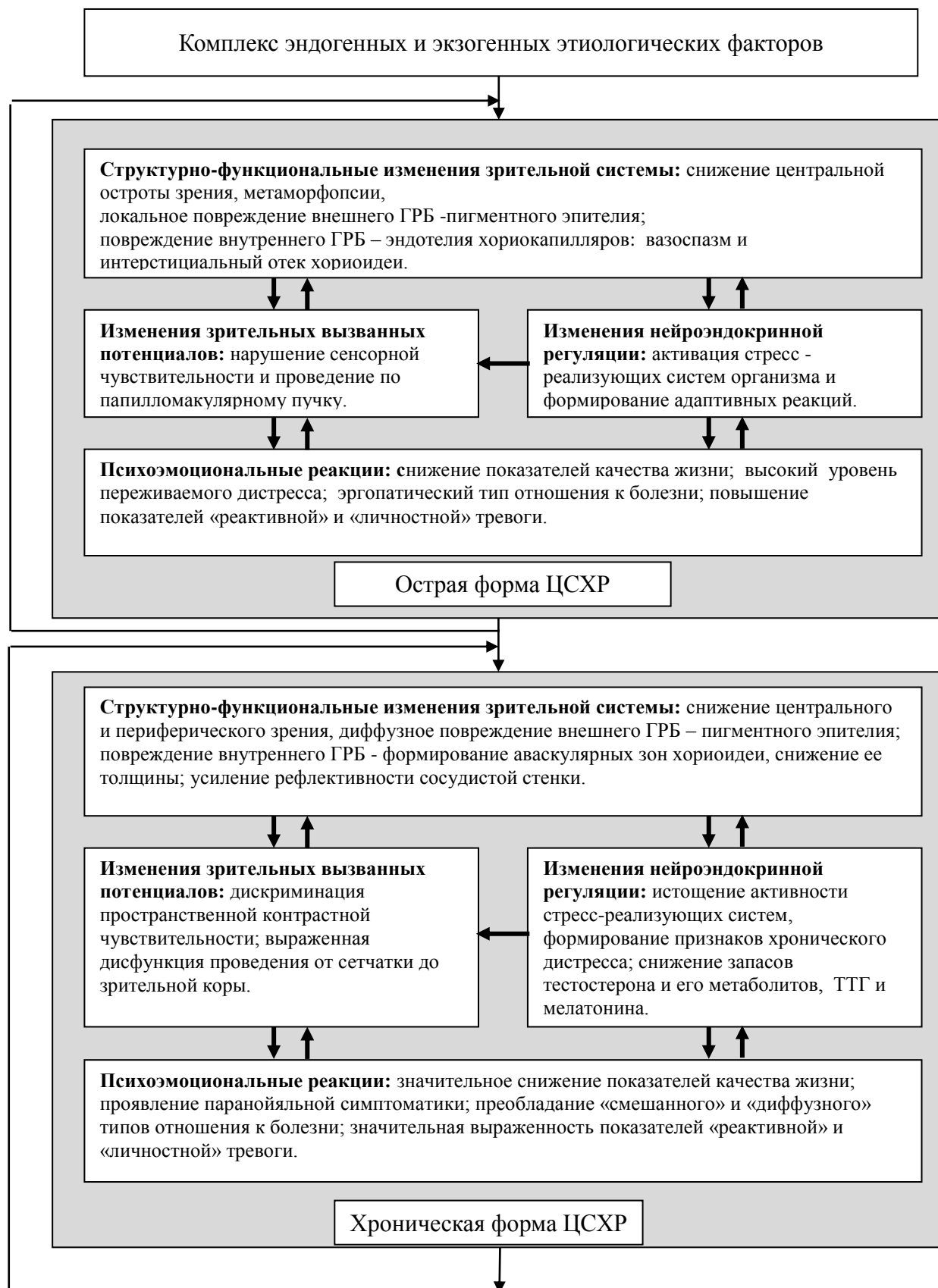


Рисунок 7 — Концептуальная схема включения психофизиологических механизмов и гормональных изменений в формирование острой и хронической форм ЦСХР

В целом, проведенное исследование свидетельствует о том, что наряду с изменениями зрительной системы ключевыми звеньями патогенеза ЦСХР являются нарушения психофизиологических реакций и процессов гормональной регуляции. Это определяет необходимость включения в алгоритм диагностики больных с ЦСХР способов оценки психофизиологических и гормональных нарушений, что может способствовать оптимизации и повышению эффективности патогенетически ориентированных лечебных мероприятий, вектор которых должен быть направлен не только на коррекцию локальных изменений сетчатки глаза, но и на снижение эргопатических тенденций, перестройку личности с учетом индивидуальных психоэмоциональных особенностей, улучшение взаимодействия личности в социуме, ограничение симптомов паранойальности, поэтапную коррекцию личностной и реактивной тревожности.

Выводы

1. Острая форма ЦСХР сопровождается развитием стресс-реакции с повышением уровня кортизола более чем в 1,4 раза, снижением концентраций ТТГ, тестостерона, ДГЭА и мелатонина в 1,2-1,4 раза. Хроническая форма заболевания характеризуется повышенным уровнем кортизола и 17-ОН-прогестерона, снижением концентрации ДГЭА в 1,4 раза, мелатонина в 1,7 и тестостерона в 2,2 раза по сравнению с группой контроля.
2. Признаки психоэмоциональных изменений выявлены в 61,5% случаев у пациентов с острой формой ЦСХР и в 50% при хроническом течении заболевания, причем большинство больных были нацелены на активное решение возникших трудностей. При острой форме заболевания у 62% больных преобладал эргопатический тип отношения к болезни, а при хронической - в 30% наблюдались смешанный и диффузный типы, проявление высокого уровня тревожности выявлено соответственно в 38 и 45% случаев.
3. Психофизиологические исследования выявили снижение функциональной активности фоторецепторов и биполярных ганглиозных клеток сетчатки в виде уменьшения амплитуды N35-P50 на 18 и 20% и N50 паттерн ЭРГ на 33-37% при острой и хронической форме ЦСХР соответственно. Установлено

снижение объективной остроты зрения при регистрации ЗВП на 40%, амплитуды паттерн — ЗВП на 32%, что указывает на выраженную дискриминацию пространственной контрастной чувствительности и дисфункцию нейропроведения от центральных отделов сетчатки до зрительной коры.

4. Хориоидальная дисфункция у больных с острой формой ЦСХР характеризовалась увеличением толщины сосудистой оболочки в 1,9 раза по сравнению с контролем за счет выраженного интерстициального отека. Хроническая форма ЦСХР сопровождалась снижением на 25% толщины хориоидеи, увеличением диаметра и плотности сосудистой стенки в слоях Сатлера и Галлера, появлением субретинальной патологической неоваскуляризации в 23,5%.
5. На основании комплекса проведенных исследований установлено, что наиболее информативными показателями, отличающими пациентов с острой и хронической формами ЦСХР, являются площадь повреждения пигментного эпителия сетчатки, «трудности ролевого функционирования», повышение зависимости от других людей, появление признаков паранойяльности и дистресса, нарастание реактивной тревожности, а также снижение скорости проведения по папилломакулярному пучку, депрессия амплитудных показателей ЗВП.
6. Включение в алгоритм диагностики способов оценки психофизиологических и гормональных нарушений может способствовать оптимизации и повышению эффективности патогенетически обоснованных лечебных мероприятий при ЦСХР, направленных на снижение эргопатических тенденций, ограничение симптомов паранойяльности, личностной и реактивной тревожности с учетом индивидуальных психоэмоциональных особенностей пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Щуко А.А. Особенности эмоционально-личностной сферы пациентов с резким снижением зрительных функций / И.В. Ярославцева, Т.Н. Юрьева //

- Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН (Acta Biomedica Scientifica). - 2014.- №4 (98). – С. 59-63.
2. Щуко А.А. Оптическая когерентная томография сетчатки в оценке хориоретинального кровотока у больных с центральной серозной хориоретинопатией /С.И. Жукова, А.Н. Злобина, Т.Н. Юрьева, // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2016. - №4. – С. 39-47.
 3. Щуко А.А. Закономерности изменения эмоционально-личностного статуса пациентов с центральной серозной хориоретинопатией / Т.Н. Юрьева, И.В. Ярославцева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН (Acta Biomedica Scientifica). - 2016. - №1. – С. 35-41.
 4. Щуко, А.А. Психоэмоциональный статус пациентов при центральной серозной хориоретинопатии / Т.Н. Юрьева, А.Н. Злобина // Вестник офтальмологии.-2017.-№2.-С.70-74.

Публикации в прочих изданиях:

5. Щуко А.А. Классификационные критерии ЦСХР / Т.Н. Юрьева, В.В. Букина //Сборник тезисов конгресса «Человек и лекарство. Урал 2015», Тюмень. – 2015. –С.66-67.
6. Щуко А.А. Измененная реактивность организма как один из ведущих факторов формирования центральной серозной хориоретинопатии / Т.Н. Юрьева, В.В. Букина //Сборник тезисов конференции «Человек и лекарство. Урал 2015 », Тюмень. – 2015. –С. 62-65.

Список сокращений

ЗВП - зрительные вызванные потенциалы

ОКТ - оптическая когерентная томография

ССП - стратегии совладающего поведения

ЦСХР- центральная серозная хориоретинопатия

ЭРГ - электроретинография

SCL-90-R - опросник степени выраженности психопатологической симптоматики

VFQ-25 опросник оценки качества жизни

ТОБОЛ - опросник тип отношения к болезни

Р - эргопатический

З – анозогнозический

С – сенситивный

ТС - тревожно- сенситивный (смешанный тип отношения)

РС - эргопатически-сенситивный (смешанный тип отношения)

РЗ – эргопатически–анозогнозический (смешанный тип отношения)

И – ипохондрический

Г – гармонический

РЗС - эргопатически-анозогнозически-сенситивный (диффузный тип отношения)

ТИС – тревожно-ипохондрически-сенситивный (диффузный тип отношения).