<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-18-22>

Особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита

Г.П. Захарова, И.А. Филатова, В.О. Денисюк

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — изучить особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита. **Материал и методы.** Обследовано 54 пациента с исходом травмы и/или хирургических вмешательств с последующим морфологическим исследованием 54 удаленных глаз этих пациентов. Удаленные глаза распределены на три группы исходя из вида травмы. I группу составили 20 глаз, удаленных в исходе контузионной травмы, II группу — 16 глаз, удаленных в исходе проникающего ранения, III группу — 18 удаленных глаз пациентов после проникающих хирургических вмешательств, проведенных по поводу отслойки сетчатки и/или антиглаукоматозных операций. **Результаты.** Выявлено, что морфологические признаки иммунного воспаления присутствовали в каждой из исследуемых групп не менее чем в половине случаев (во II — 56,3 %, в III — 50 %). В I группе (пациенты с исходом контузионной травмы) частота выявления была выше, чем в других группах, и составила 65 %. В III группе все случаи иммунного посттравматического воспаления относились к пациентам, перенесшим витреоретинальные вмешательства с введением в витреальную полость силиконового масла. **Заключение.** На основании комплексного клинико-морфологического исследования 54 удаленных глаз морфопатогенез иммунного воспаления с характерной лимфоидной инфильтрацией, образованием лимфоидных узелков выявлен в 57,4 % случаев. У пациентов с морфологически выявленным иммунным воспалением в 45,1 % случаев в анамнезе определяли взаимосвязь обострения посттравматического воспалительного процесса с острыми респираторно-вирусными заболеваниями, что не позволяет исключить возможную роль инфекционного фактора в развитии воспалительной реакции с признаками увеита на иммунной основе.

Ключевые слова: симпатическая офтальмия; посттравматический увеит; иммунное воспаление; морфологический анализ; витреоретинальная хирургия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Захарова Г.П., Филатова И.А., Денисюк В.О. Особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 18–22.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-18-22>

Morphological features of immune inflammation in patients with persistent post-traumatic uveitis

Galina P. Zakharova, Irina A. Filatova, Viktoriya O. Denisyuk

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
filatova13@yandex.ru

Purpose: to study the morphology of immune inflammation in patients with long-term posttraumatic uveitis. **Material and methods.** 54 patients who had one of their eyes removed after trauma and/or the results of surgical intervention were examined, followed by morphological examination of the removed eyes. The eyes were divided into three groups based on the type of trauma. Group I consisted of 20 eyes

removed in the outcome of contusion injury. Group II was formed from 16 eyes removed as the outcome of a penetrating wound. Group III included 18 removed eyes after penetrating surgical interventions performed for retinal detachment and/or antiglaucomatous operations. **Results.** Morphological signs of immune inflammation were found in at least half of the cases in each of the studied groups. In group I (patients with concussion injury outcome) the incidence was the highest and amounted to 65 %, whilst in group II and III the signs were revealed in 56.3 %, and 50 %, respectively. In group III, all cases with immune post-traumatic inflammation referred to patients who underwent vitreoretinal interventions with the introduction of silicone oil into the vitreal cavity. **Conclusions.** According to comprehensive clinical and morphological study of 54 enucleated eyes, morphopathogenesis of immune inflammation with characteristic lymphoid infiltration and formation of lymphoid nodules was revealed in 57.4 % of cases. In patients with morphologically detected immune uveitis in history, exacerbation of post-traumatic inflammatory process was found to be related to acute respiratory viral diseases in 45.1 % of cases, which cannot exclude a possible role of the infectious factor in the development of an inflammatory reaction with signs of immune-based uveitis.

Keywords: sympathetic ophthalmia; post-traumatic uveitis; immune inflammation; morphological analysis; vitreoretinal surgery

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Zakharova G.P., Filatova I.A., Denisuk V.O. Morphological features of immune inflammation in patients with persistent post-traumatic uveitis. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 18–22 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-18-22>

До сих пор травма глаза и ее осложнения являются одной из основных причин инвалидизации лиц трудоспособного возраста (в 19–30 % случаев, по данным разных авторов) [1, 2]. Особое влияние на течение раневого процесса оказывает хроническое посттравматическое воспаление, выявляемое в 14–28 % случаев всей травмы глаз. Известно, что при хроническом посттравматическом увеите (ХПТУ) на любых сроках давности существует угроза возникновения симпатической офтальмии (СО) [3, 4].

Любой провоцирующий фактор (бактериальный, вирусный, гормональный, стрессовый) может вызвать новый виток иммунного воспаления, которое в свою очередь способно привести к возникновению гранулематозного увеита. Даже такой факт, как длительное ношение тонкостенной косметической линзы на субатрофичном глазу может нарушить гомеостаз и привести к срыву иммунной толерантности [1, 5].

В последнее время все чаще появляются исследования, указывающие на то, что угроза СО возможна и после хирургических вмешательств, в особенности витреоретинальных.

Повторную травму (в том числе хирургическую) также рассматривают как фактор, усиливающий процессы органной сенсибилизации и способствующий активизации посттравматического воспаления, что может приводить к возникновению новых патологических процессов [1, 6].

Растет популярность современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в особенности витреоретинальной хирургии, которая широко применяется при лечении отслойки сетчатки различного генеза. В процессе лечения, направленного на прилегание отслоенной сетчатки, возникают осложнения, связанные как с отсоединением процессом, так и с характером и качеством хирургического вмешательства. В результате после операции развиваются необратимые изменения сетчатки, обуславливающие потерю зрения. Морфогенез этих процессов остается до настоящего времени малопонятным [7, 8].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что причиной гибели глаз после травмы является комплекс патогенетических факторов, определяющих осложнения. Исследование морфогенеза этих осложнений, в особенности иммунного воспаления, возможно главным образом при помощи гистологических методов изучения удаленных глаз.

ЦЕЛЬ исследования — изучить особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе отдела патологической анатомии и гистологии и отдела пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца с 2017 по 2019 г., где все пациенты находились на стационарном лечении по поводу удаления глаза. Исследуемая группа включала 54 пациента с исходом травмы и/или хирургических вмешательств с последующим морфологическим исследованием 54 удаленных глаз вышеуказанных пациентов.

Удаленные глаза распределены на три группы исходя из вида травмы. I группу составили 20 удаленных глаз в исходе контузионной травмы, II группу — 16 глаз пациентов с исходом проникающего ранения, III группу — 18 удаленных глаз пациентов после проникающих хирургических вмешательств, проведенных по поводу отслойки сетчатки и/или антиглаукоматозных операций.

В I и II группах течение посттравматического процесса сопровождалось развитием субатрофии глаза, болевого синдрома на фоне хронического посттравматического увеита, что и явилось основной причиной энуклеации. В III группе из 18 пациентов у 6 отмечали буфтальм в связи с долго существующим некомпенсированным внутриглазным давлением; у оставшихся 12 пациентов также имела место субатрофия различной степени.

Морфологическое исследование осуществляли посредством световой микроскопии. Для гистологического изучения удаленные глаза фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, разрезали на 3 части: центральную и две боковых колодки. Центральную колодку проводили по спиртам восходящей концентрации с целью обезвоживания и закладывали в парафин. С каждой центральной колодки делали серию из 50–100 срезов толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью микросистемы со сквозным оптико-цифровым каналом наблюдения «Микровизор» проходящего света mVizo-101, а также на световом микроскопе Micros (Австрия) и с помощью микросистемы Leica (Германия) с цифровой фотокамерой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе пациентов в 88,9 % случаев острота зрения перед энуклеацией равнялась 0 (ноль), в 11,1 % — *gr. incertae*.

Все пациенты предъявляли жалобы на боли, покраснение периодического или постоянного характера, а также

на косметический дефект травмированного глаза из-за его деформации, изменения размера и наличия воспаления. Субатрофия, отсутствие зрения, посттравматический увеит разной степени выраженности имели место в 77,8 % (n = 42). С учетом клинических данных (покраснение глаза, болезненность, неоваскуляризация, частые рецидивы) посттравматический увеит с риском развития симпатической офтальмии мы подозревали в 31 (57,4 %) случае. Симпатический увеит был зафиксирован у одного (9 %) пациента, посттравматическая болящая глаукома — в 11,1 %. Субатрофия отмечена в 42 (77,8 %) случаях: I стадия — в 14,2 %, II стадия — в 76,9 %, III стадия — в 8,9 % от общего числа удаленных. Срок удаления глаза от момента травмы составил 8–169 мес ($M = 36,7 \pm 12$ мес).

Морфологический анализ 20 удаленных глаз I группы пациентов с исходом контузионной травмы выявил преобладание фибробластических процессов. У данной группы пациентов в посттравматическом периоде нередко наблюдали осложнения, которые сопровождалось рецидивирующими гифемами и гемофтальмами, что в итоге приводило к образованию грубых фиброзных изменений в полости глаза и, как следствие, тракционной отслойке сетчатки. Развитие хронического рецидивирующего увеита вместе с запустившимися процессами рубцевания впоследствии приводили к субатрофии глазного яблока. Часто отмечали образование неоваскуляризации в различных отделах глаза. Особое значение при этом имеет радужка и ее травматизация. Сосуды травмированной радужки нередко приводили к формированию неоваскулярных мембран. Морфологически воспалительные изменения иммунной природы в данной группе отмечали в 13 (65 %) глазах, которые проявлялись формированием лимфоидных узелков, наличием лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, скоплением пигментированных макрофагов в различных структурах увеального тракта, в наибольшей степени в цилиарном теле и радужке (рис. 1).

При морфологическом анализе II группы — 16 глаз, удаленных по поводу проникающего ранения, характерными были осложнения, связанные с травмой глазного яблока — склеры, роговицы, внутренних оболочек глаза в зависи-

мости от характера травмы. Повреждения, затрагивающие внутренние оболочки, часто сопровождалось массивным внутриглазным швартообразованием. Вероятно, повреждение, в основном хориоидеи, является индуктором выраженных фибробластических изменений. Естественным исходом рубцовых процессов, связанных с травматизацией склеры и внутриглазных структур, явилась деформация глазного яблока и развитие субатрофического процесса. Длительный воспалительный процесс у некоторых больных сопровождался оссификацией. Микроскопически в 9 (56,2 %) случаях наблюдали явления травматического увеита с признаками иммунного воспаления: формирование лимфоидных узелков, наличие лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, скопление пигментированных макрофагов во всех отделах увеального тракта. У одного больного возникло симпатизирующее воспаление спустя 11 мес после проникающего ранения глаза, где клинически была представлена картина ярко выраженного симпатизирующего воспаления с развитием симпатической офтальмии на неповрежденном глазу. Морфологически в травмированном глазу выявлена картина симпатизирующего воспаления — острый гранулематозный увеит (рис. 2).

Из 18 удаленных глаз, составивших III группу, на 6 глазах ранее были выполнены неоднократные хирургические вмешательства по поводу глаукомы, в том числе с имплантацией дренажных клапанов у 3 пациентов. Морфологически в этих глазах были обнаружены дистрофические и атрофические явления во всех отделах увеального тракта, неоваскуляризация в различных отделах глазного яблока (рис. 3). Воспаление иммунного характера в данных глазах не было выявлено.

В 12 глазах III группы были проведены от 1 до 4 (в среднем $2,13 \pm 0,37$) оперативных вмешательств по поводу отслойки сетчатки, включая тампонаду силиконовым маслом (СМ). Четверем пациентам первоначально было выполнено эписклеральное пломбирование, однако впоследствии потребовалось интравитреальное вмешательство — витрэктомия с тампонадой сетчатки СМ. Остальным 8 пациентам сразу проведена интравитреальная хирургия.

Рис. 1. Скопление лимфоцитов в виде узелков (1) в плоской части цилиарного тела. Гематоксилин-эозин. $\times 200$

Fig. 1. Accumulation of lymphocytes in the form of nodules (1) in the flat part of the ciliary body. Hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 200$

Рис. 2. Гранулемы в радужке (1) (эпителиоидные клетки, многоядерные, макрофаги с пигментом в цитоплазме). Гематоксилин-эозин. $\times 630$

Fig. 2. Granulomas in the iris (1) (epithelioid cells, multinuclear cells, macrophages with pigment in the cytoplasm). Hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 630$

Рис. 3. Фрагменты разрушенной хориоидеи с резко расширенными полнокровными сосудами (1), разрушенным пигментным эпителием (2) и зоной выпота фибрина (3). Гематоксилин-эозин. $\times 200$

Fig. 3. Fragments of the destroyed choroid with sharply expanded full-blooded vessels (1), destroyed pigment epithelium (2) and fibrin effusion zone (3). Hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 200$

Во всех 12 случаях СМ не удаляли. Утрата зрительных функций, явления вялотекущего увеита и признаки субатрофии глазного яблока явились причиной удаления глаза. При морфологическом исследовании обнаружены специфические изменения, связанные с хирургической травмой (наличие тапонирующего вещества в полости глаза, главным образом в сетчатке). В связи с этим данная группа глаз отличалась выраженными изменениями в сетчатке. Гистологически в этой группе в 9 (50 %) случаях наблюдали явления иммунного воспаления в травмированном (оперированном) глазу с формированием характерного комплекса морфологических признаков: лимфоидных узелков, лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, скопление пигментированных макрофагов во всех отделах увеального тракта, в большей степени в хориоиде (рис. 4). Интересно, что все 9 глаз были после витреоретинальных вмешательств. Вероятно, длительное пребывание СМ в глазу также способствовало усилению воспалительной инфильтрации и могло стимулировать запуск иммунного компонента воспаления. Часто структура сетчатки была значительно изменена в результате дистрофических и атрофических явлений.

При сравнении полученных нами данных выявлено, что морфологически отмеченные признаки иммунного воспаления присутствовали в каждой из исследуемых групп не менее чем в половине случаев: во II — 56,3 %, в III — 50 % (из них — все случаи с витреоретинальными вмешательствами); в I группе (пациенты с исходом контузионной травмы) частота выявления была выше, чем в других группах, и составила 65 % (рис. 5). У пациентов с морфологически выявленным иммунным воспалением в 45,1 % случаев в анамнезе отмечена взаимосвязь обострения посттравматического воспалительного процесса с острыми респираторно-вирусными заболеваниями, что не может исключать связь с инфекционным фактором и возможную ее роль в развитии воспалительной реакции с признаками увеита на иммунной основе, о чем свидетельствует ряд исследований [9, 10].

Ввиду вышеизложенного можно заключить, что своевременное хирургическое лечение (удаление травмированно-

го, бесперспективного, часто воспаляющегося глаза) очень важно для предотвращения перехода травматического увеита в гранулематозное воспаление и развитие СО.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного клинко-морфологического исследования 54 удаленных глаз морфопатогенез иммунного воспаления с характерной лимфоидной инфильтрацией, образованием лимфоидных узелков выявлен в 57,4 % случаев. Наибольшее количество — 65 % глаз мы наблюдали в группе с исходом контузионной травмы; в группе с исходом проникающей травмы — в 56,3 %, в группе с исходом хирургических вмешательств — в 50 %. Поскольку доля иммунного воспаления в группах приблизительно одинаковая и достаточно высокая, можно предположить значимую роль травмы различного характера, в том числе и хирургической, как триггера, способного запустить иммунное воспаление, угрожающее развитием такого грозного осложнения, как СО.

2. В группе с исходом хирургических вмешательств иммунное посттравматическое воспаление отмечено в 50 %, и все случаи были у пациентов, перенесших витреоретинальные вмешательства с введением в витреальную полость СМ, что позволяет думать о тканевой реакции глаза как на само вмешательство, так и на СМ как о факторе, способствующем запуску иммунного компонента воспаления.

3. У пациентов с гистологически подтвержденными признаками увеита на иммунной основе (n = 31) в анамнезе в 45,1 % (n = 14) случаев отмечена взаимосвязь обострения посттравматического воспалительного процесса с острыми респираторно-вирусными заболеваниями, что подтверждает значимую роль инфекционного фактора в развитии воспалительной реакции с иммунным компонентом, потенциально опасным ввиду риска перехода в симпатическое воспаление.

Литература/References

1. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия. Москва: Триада; 2006: 84–122. [Arkhipova L.T. Sympathetic Ophthalmia. Moscow: Triada; 2006: 84–122 (in Russian)].
2. Дикинов З.Х., Абидов М.Т. Динамика показателей клеточного иммунитета при посттравматическом увеите. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 62–6. [Dikinov Z.Kh., Abidov M.T. Dynamics of indicators of cellular immunity in post-traumatic uveitis. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2013; 4: 62–6 (in Russian)].
3. Марачева Я.М. Иммунопатологические варианты течения посттравматического увеита при проникающем ранении глазного яблока. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012; 2 (39): 42–4. [Maracheva Ya.M. Immunopathological variants of the course of posttraumatic

Рис. 4. Кистозная дистрофия сетчатки с диффузной лимфоидной инфильтрацией и формирование лимфатических узелков (1) в стенке кисты (2). Гематоксилин-эозин. $\times 200$
Fig. 4. Cystic retinal dystrophy with diffuse lymphoid infiltration and the formation of lymph nodes (1) in the cyst wall (2). Hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 200$

Рис. 5. Сравнительная характеристика морфологических признаков иммунного воспаления между исследуемыми группами
Fig. 5. Comparative characteristics of morphological signs of immune inflammation of the study groups

- uveitis in penetrating injury of the eyeball. Vestnik Ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki. 2012; 2 (39): 42–4 (in Russian)].
4. *Архипова Л.Т., Слепова О.С., Юровская Н.Н., Быковская Г.Н.* Характеристика иммунных нарушений у больных с симпатической офтальмией. Медицинская иммунология. 2002; 4 (2): 189–90. [*Arkhipova L.T., Slepova O.S., Yurovskaya N.N., Bykovskaya G.N.* Characteristics of immune disorders in patients with sympathetic ophthalmia. Meditsinskaya immunologiya. 2002; 4 (2): 189–90 (in Russian)].
 5. *Филатова И.А., Вериге Е.Н., Мохаммад И.М., Денисюк В.О.* Глазопротезирование в реабилитации пациентов с исходом тяжелой травмы и субатрофией глазного яблока. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; 13 (3): 129–34. [*Filatova I.A., Verigo E.N., Mohammad I.M., Denisjuk V.O.* Eye replacement in the rehabilitation of patients with severe trauma and subatrophy of the eyeball. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2018; 13 (3): 129–34 (in Russian)].
 6. *Гундорова Р.А., Фридман Ф.Е., Вериге Е.Н., Беглярбекян В.Н.* Патогенез, клиника, диагностика и лечение посттравматической субатрофии глаза. Показания к энуклеации при последствиях тяжелых травм органа зрения. Методические рекомендации. Москва; 1984. [*Gundorova R.A., Fridman F.E., Verigo E.N., Beglyarbekyan V.N.* Pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of posttraumatic subatrophy of the eye. Indications for enucleation in the consequences of severe injuries of the eye. Guidelines. Moscow; 1984 (in Russian)].
 7. *Хорошилова-Маслова И.П., Набиева М.М., Лепарская Н.Л.* Морфогенез осложнений после длительного пребывания силиконового масла в полости глаза (клинико-гистопатологическое исследование). Вестник офтальмологии. 2012; 4: 57–61. [*Khoroshilova-Maslova I.P., Nabieva M.M., Leparskaya N.L.* Morphogenesis of complications after prolonged stay of silicone oil in the eye cavity (clinical and histopathological study). Vestnik oftal'mologii. 2012; 4: 57–61 (in Russian)].
 8. *Sisk R.A., Davis J.L., Dubovy S.R., Smiddy W.E.* Sympathetic ophthalmia following vitrectomy for endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. Ocul. Immunol. Inflamm. 2008; 16 (5 Sep.-Oct.): 236–8. doi: 10.1080/09273940802409951
 9. *Fuente M.A., Alejandre N., Ferrer P., et al.* Sympathetic ophthalmia in HIV infection. A clinicopathological case report. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 2012; 2 (3 Sep.): 161–4. doi: 10.1007/s12348-012-0065-y
 10. *Im J.C., Kang Y.K., Park T.I., Shin J.P., Kim H.K.* Sympathetic Ophthalmia after Ocular Wasp Sting. Korean J. Ophthalmol. 2015; 29 (6 Dec.): 435–6. doi: 10.3341/kjo.2015.29.6.435

Вклад авторов в работу: Г.П. Захарова — обработка материала; И.А. Филатова — научное редактирование; В.О. Денисюк — набор материала, статистический анализ, написание текста.

Поступила: 02.12.2019
 Переработана: 13.01.2020
 Принята к печати: 21.01.2020

Originally received: 02.12.2019
 Final revision: 13.01.2020
 Accepted: 21.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Галина Петровна Захарова — канд. мед. наук, заведующая клиникой, врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, руководитель отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Виктория Олеговна Денисюк — аспирант отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Для контактов: Ирина Анатольевна Филатова, filatova13@yandex.ru; Виктория Олеговна Денисюк, viktoriya.denisjuk.2012@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Galina P. Zakharova — Cand. of Med. Sci., pathologist of the department of pathological anatomy and histology.

Irina A. Filatova — Dr. of Med. Sci., head of plastic surgery and ocular prosthetics department

Viktoriya O. Denisjuk — PhD student of plastic surgery and ocular prosthetics department

Contact information: Irina A. Filatova, filatova13@yandex.ru; Viktoria O. Denisjuk, viktoriya.denisjuk.2012@mail.ru