

Касимов Э.М., Заргарли И.А., Намазова И.К., Меджидова С.Р.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ГЛАЗА.

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан***Ключевые слова:** сочетанная травма глаза, иммунный ответ, индекс воспалительной активности

Сохраняется тенденция по возрастанию частоты сочетанной травмы глаза и соседних топографо - анатомических структур. Так, только лишь в мирное время, по различным литературным источникам, травма органа зрения при сочетанных повреждениях во время катастроф составляет от 22,7% до 91,8%. Повреждение трех, четырех и более анатомических областей в 27% случаев сопровождается травму органа зрения [1]. Клинические проявления травмы средней зоны лица вследствие взаимного отягощения повреждений различных анатомических областей, тяжести и быстроты развития патологического процесса чрезвычайно многообразны и сложны [2].

Несмотря на успешное проведение хирургических вмешательств и комплексную послеоперационную терапию, частота посттравматических осложнений, приводящих к функциональной или анатомической гибели глаза, остается довольно высокой (4% -20% случаев энуклеации) [1]. При сочетанной травме имеет место полиморфизм симптоматики, повышенная частота и тяжесть воспалительных осложнений, различные сроки их развития, а также иммунологический дисбаланс, зачастую опережающий клинические проявления [3]. При травмах средней зоны лица изменения в слезоотводящих путях регистрируются у 7-16% пострадавших [4]. Посттравматические постсаккальные стенозы и дакриоциститы отмечаются в 18 – 33% всех случаев данной патологии [5]. Одним из ведущих факторов патогенеза нежелательных гнойно-воспалительных осложнений посттравматического периода является нарушение иммунной системы [6]. Благодаря адекватно проведенной иммунокоррекции в 61% случаев эти изменения могут быть обратимыми [3]. Иммунная привилегированность органа зрения (ранее употребляли термин «забарьерный орган») и его устойчивость к повреждающему действию различных факторов определяются особенностями его местной организации и системных механизмов ответа на антиген. Повышение активности местного иммунитета при первичной травме глаза, при последующем инфицировании сменяется его угнетением. Устойчивость переднего сегмента глаза может снижаться при уменьшении антибактериальной активности слезы [7].

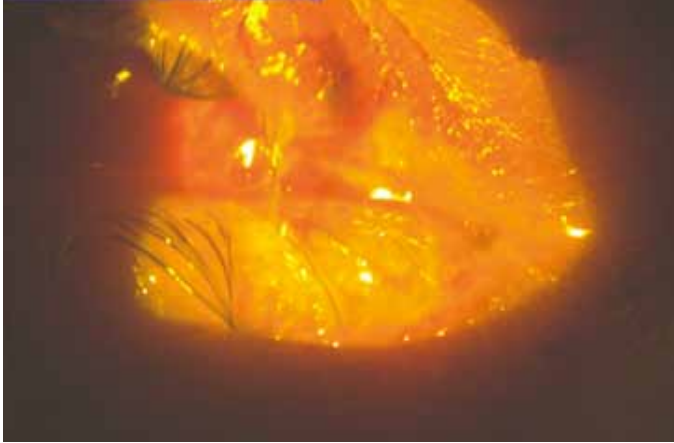
Проникающие ранения, являющиеся наиболее распространенными в нозологической структуре повреждений органа зрения, могут служить примером иммунного ответа, при котором развиваются не только локальные реакции с нарушением механизмов иммуносупрессии непосредственно в органе, но и системные изменения в иммунной системе в ответ на травму и перенесенный стресс [8]. Исследованию иммунного статуса при травмах глаза (в том числе и сочетанных) посвящено много работ как отечественных, так и зарубежных авторов [7, 4, 3, 6, 8]. Однако сохраняется потребность в получении последовательных данных, характеризующих динамику иммунного ответа при проникающем ранении глазного яблока, сочетающегося с поражением придаточного аппарата. Проблема остаётся недостаточно исследованной и подробное изучение иммунологической реактивности у таких больных позволило бы определить иммунологические критерии риска осложненного течения посттравматического периода, чтобы дополнить стандартную терапию соответствующим иммунокорректирующим лечением.

**Целью** данной работы была сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза и придаточного аппарата.

**Материал и методы.**

Исследование проводилось на базе отдела травмы глаза, пластической и реконструктивной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой. Было обследовано 49 пациентов, получивших травму органа зрения. Основной контингент составили лица молодого трудоспособного возраста от 20 до 40 лет (33 пациента) и мужского пола (41 пациента). Бытовая травма - 29 человек (59,2%), производственная - 20 (40,8%).

Проникающее ранение роговицы имели 11 (22,5%), корнеосклеральное - 27 (55,1%), склеральное - 8 (16,3%) и сквозное - 3 больных (6,1%). Из 49 пострадавших пациентов у 9 (18,4%) проникающее ранение глазного яблока сочеталось с ранением век и слезоотводящих путей (разрывы и отрывы век с нарушением целостности слезоотводящих путей (рис. 1)).



**Рис.1. Больной Н., с разрывом интермаргинального пространства верхнего века у внутреннего угла глазной щели до ПХО.**

Для объективной оценки результатов иммунологические исследования проводились лишь в определенной группе сходных по клинике, полу и возрасту 19 больных, отобранных из вышеперечисленных обследованных 49 пациентов. Это были больные в возрасте от 20 до 35 лет, мужчины, не имеющие в анамнезе аллергических и системных заболеваний, не оперированные и не перенесшие какое-либо инфекционное заболевание за год до получения травмы. У всех было проникающее корнеосклеральное ранение с выпадением внутренних оболочек средней степени тяжести. Больные поступили в день получения травмы. Всем была произведена первичная хирургическая обработка (ПХО) в необходимом объеме: адаптация раны с промыванием камеры, репонацией радужки, передней витреотомией. Послеоперационная терапия представляла собой стандартный комплекс лечения из гемотрансфузионных, антибактериальных, противовоспалительных, десенсибилизирующих, витаминных, ангиопротекторных препаратов.

Клинико-иммунологические исследования проводились в двух подгруппах больных:

- 1) больные с проникающим корнеосклеральным ранением без повреждения придаточного аппарата - 12 пациентов
- 2) больные с проникающим корнеосклеральным ранением и повреждением придаточного аппарата - 7 пациентов

Применялись традиционные необходимые офтальмологические исследования. Для оценки степени выраженности воспалительного процесса использовали балльную систему с учётом реакции роговицы, радужки, цилиарного тела, прозрачности влаги передней камеры и стекловидного тела, адаптации краев раны век, наличия выделений из слезной точки.

Иммунологические исследования проводились в динамике в момент поступления и через 1-3, 5-7, 12-14, 27-28 дней после ПХО. Определяли содержание про- ( фактор некроза опухолей – альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин -1 – бета (IL-1 $\beta$ )) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин – 4 (IL-4)) в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ). Содержание цитокинов определялось иммуноферментным методом с помощью иммуноферментных тест – систем, выпускаемых ЗАО « Вектор – Бест» (Новосибирск) (регистрационные номера: № 2008/01835; №2009/04034; №2008/02120) (рис.2, 3). Контролем были взяты показатели практически здоровых доноров соответствующего возраста на станции переливания крови (15 человек).



**Рис. 2,3. Определение цитокинов в СК методом иммуноферментного анализа.**

Известно, что подобно другим медиаторам, цитокины служат для межклеточной сигнализации при развитии воспалительного процесса. На его начальных стадиях местные тканевые клетки могут выделять такие цитокины, как IL-1 и IL-6. Как только в очаге воспаления появляются лимфоциты и мононуклеарные фагоциты, они могут, активируясь под действием антигена, выделять свои собственные цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-4, INF- $\gamma$ ), которые воздействуя на эндотелий местных сосудов, дополнительно усиливают клеточную миграцию [9]. На кинетику острофазного ответа при обострении различных заболеваний оказывают влияние тяжесть и длительность заболевания, наличие осложнений. Длительная циркуляция и гиперпродукция цитокинов в крови имеет неблагоприятное прогностическое значение [10] (рис.4).



**Рис. 4. TNF- $\alpha$  в очаге воспаления**  
(Uploaded by www.teledesign.de  
on Jan 31, 2011).

Основная задача терапии при проникающем ранении глаза – направленная регуляция травматического воспаления с уменьшением явлений вторичного повреждения и оптимизацией регенерации. С этой целью нами рассчитывался цитокиновый индекс воспалительной активности (ИВА) по формуле, включающей в себя содержание изучаемых цитокинов:

$$ИВА = \sum \frac{IL1\beta + TNF\alpha}{IL4}$$

За вариант нормы ИВА были взяты значения от 0,9 до 1,1 усл.ед. [11].

#### **Результаты и обсуждение.**

Были выявлены три варианта иммунного ответа в обеих подгруппах больных.

Первый вариант – компенсаторный: с умеренным и сбалансированным повышением содержания всех определяемых цитокинов. При этом значение ИВА как в СК, так и в СЖ соответствовало физиологической константе (от 0,9 до 1,1) на всех этапах обследования. Выраженность реактивной воспалительной реакции в первые дни после ПХО при этом была умеренной, соответствовала в среднем 3,7 баллов. Клинически это проявлялось перикорнеальной инъекцией, умеренной отёчностью стромы роговицы со складками десцеметовой оболочки, слабым фибриновым выпотом в передней камере, снижением реакции зрачка на свет на фоне отечности и гиперемии радужки, единичными диффузными помутнениями в стекловидном теле. Сроки пребывания в стационаре -  $10 \pm 0,98$  дней, при выписке степень выраженности воспалительной реакции снижалась в среднем до 1,2 баллов. У больных с травмой век рана была адаптирована, чистая, без выделений из слезной точки при надавливании на область слёзного мешка. Этот иммунный тип реагирования был диагностирован нами у 7-и больных в первой подгруппе (58,3%) и у 2-х пациентов во второй подгруппе (28,6%).

Второй вариант – гиперреактивный. При этом значение показателя ИВА в СК будучи в пределах 0,9 – 1,1, в СЖ оно определялось выше 1,1 в течение всего периода наблюдения. Данный вариант иммунного ответа характеризуется цитокиновым дисбалансом с преобладанием активности провоспалительных цитокинов - TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  – на местном уровне. Цитокины TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются ключевыми медиаторами, участвующими в развитии неспецифического воспаления и индукции антигенспецифического иммунного ответа. При гиперреактивном варианте иммунного ответа повышение значение ИВА на местном уровне обусловлено значительным превышением концентрации их в СЖ над сывороточным уровнем ( $p < 0,01$ ).

Степень реактивности воспалительной реакции в первые дни после ПХО при этом была выраженной, соответствовала в среднем 5,9 баллов. Клиническими проявлениями этой реакции были отечность, гиперемия век, смешанная инъекция глазного яблока, выраженный диффузный отёк роговицы с несколько экранирующей взвесью во влаге передней камеры, затушеванный рефлекс с глазного дна, отсутствие реакции зрачка на свет. Сроки пребывания в стационаре -  $14 \pm 0,98$  дней, при выписке степень выраженности воспалительной реакции снижалась в среднем до 2,3 баллов. У больных с травмой век рана была адаптирована, но при надавливании на область слёзного мешка отмечались незначительные слизистые выделения. Данный иммунный тип реагирования был зарегистрирован у 3-х больных в первой подгруппе (25%) и у 4-х пациентов во второй подгруппе (57,1%).

Третий вариант – гипореактивный. При данном типе иммунного реагирования значение показателя ИВА как в СК, так и в СЖ было менее 0,9. Это было обусловлено дисбалансом в системной и местной продукции исследуемых цитокинов: дефицитом провоспалительных цитокинов - TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  – относительно противовоспалительного цитокина IL-4. Но данная иммунная гипореактивность была неадекватной степени тяжести воспалительной реакции при этом (6,4 баллов). В клиническом течении послеоперационного периода у этих больных отмечалась выраженная симптоматика посттравматического увеита с образованием фибринозного экссудата и гипопиона. Эти пациенты получали наиболее интенсивную терапию. Длительность пребывания в стационаре - в среднем  $17 \pm 0,98$  дней, при выписке степень выраженности воспалительной реакции снижалась в среднем до 2,6 баллов. У пациента с травмой века рана была адаптирована, но при надавливании на область слёзного мешка отмечались серозные выделения. Этот тип иммунного ответа оказался наиболее редким, соответствовал наиболее тяжелому течению посттравматического периода и был зарегистрирован у 2-х пациентов в первой (16,7%) и у 1-ого больного во второй подгруппах (14,3%).

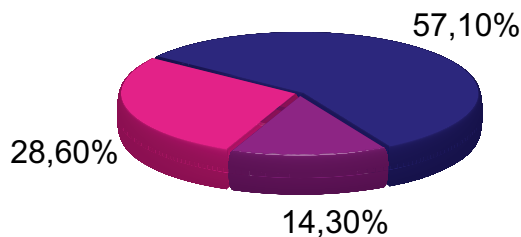


Рис. 5. Распределение различных видов иммунного ответа в I-ой подгруппе.

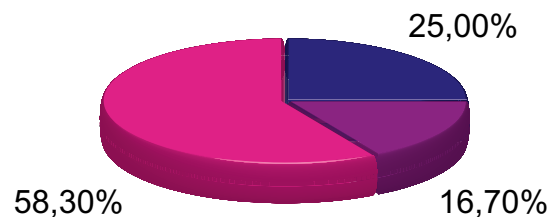


Рис. 6. Распределение различных видов иммунного ответа во II-ой подгруппе.

Т.о., благодаря аналитической оценке результатов проведённого сравнительного клинико-иммунологического исследования были зарегистрированы три варианта иммунного ответа при сочетанной травме глаза и придаточного аппарата. Закономерным и благоприятным в клиническом отношении был компенсаторный тип иммунного ответа с умеренной и сбалансированной активацией провоспалительных цитокинов - TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  – на системном и локальном уровне. Прогностически неблагоприятным оказались как гиперреактивность на локальном уровне, так и неадекватная тяжести клинической картины гипореактивность, свидетельствующая о дефиците защитных реакций, особенно - в ранние сроки после ранения. В первой подгруппе больных наиболее распространённым был компенсаторный, во второй – гиперреактивный тип иммунного ответа (рис. 5,6).

Такие пациенты могут быть включены в группу риска формирования грубых посттравматических рубцов, хронического увеита, травматического дакриоцистита. Кроме того, сочетание ранения глазного яблока с повреждением придаточного аппарата способствовало гиперпродукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) с первых дней травмы и более выраженной воспалительной реакции, что позволяет высказать мнение, что определение ИВА может служить прогностическим критерием неблагоприятного течения посттравматического периода и служить показанием к назначению соответствующего иммунокорректирующего лечения.

#### Выводы.

1. Благодаря определению ИВА в посттравматическом периоде можно определить тип иммунного ответа пострадавшего на травму.
2. Сочетанная травма глазного яблока и придаточного аппарата в большинстве случаев сопровождается гиперреактивным типом иммунного реагирования.
3. ИВА может служить прогностическим критерием неблагоприятного течения посттравматического периода и служить показанием к назначению иммунокорректирующих препаратов.

## LİTERATURA

1. Нурмамедов Р.А. Особенности клинического течения сочетанной травмы глаза, последовательность оказания первой помощи и пути реабилитации при катастрофах и экстремальных ситуациях: Дис. ... канд. мед. наук, М., 2009, 148 с.
2. Намазова И.К., Асланова А.Ф., Сеидова С.Н., Алиева Л.С. Сочетанная травма органа зрения и средней зоны лица: изменения гуморального иммунитета // Аллергология и иммунология, 2001, Том 1, №2, с. 178 – 179.
3. Намазова И.К., Асланова А.Ф. Некоторые особенности сочетанной травмы средней зоны лица и органа зрения // International Journal on Immunorehabilitation, 2001, V.3, N1, P.158.
4. Белоглазов В.Г., Чиненов И.М. Особенности транспертурной дакриориностомии /Сб. научных статей «Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов», по материалам конференции, М., 2005, с. 74 – 77.
5. Лузьянина В.В., Сорокин Е.Л. Повышение эффективности хирургического лечения больных с посттравматическим дакриоциститом /Сб. «Патогенетически ориентированные подходы в диагностике, лечении и профилактике глазных заболеваний» по материалам юбилейной конференции Хабаровского филиала ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова, Хабаровск, 2003, с.182 – 185.
6. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Черешнев В.А. и др. Иммунологические нарушения и их иммунокоррекция при проникающем ранении глаза // Аллергология и иммунология, 2000, Т. 1, № 3, с. 49-60.
7. Асланова А.Ф., Намазова И.К., Сеидова С.Н., Алиева З.Т. Изменение слезной жидкости при сочетанной травме глаза и средней зоны лица // International Journal on Immunorehabilitation, 2000, V.2, N3, P.87.
8. Чуприна В.В. Изменения функций иммунной системы и их коррекция у пострадавших с проникающим ранением глаза: Автореф. дис. ... канд.мед.наук, Пермь, 2010, 27 с.
9. Claudio L., Martinez J.A., Brosnan C.F. Ultrastructural studies of the blood-retinal barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor alfa // Lab.Invest., 1994, V. 70., N 6., P. 850-861.
10. Слепова О. С., Герасименко В.А., Макаров П.В. и др. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли-альфа // Вест. офтальм., 1998, №3, с. 28-32.
11. Егоров В.В., Дутчин И.В., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л. Клинико-иммунологические аспекты прогнозирования регенераторных нарушений роговицы после эксимерлазерной коррекции миопии / Материалы научно-практической конференции «Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы», М, 2007, С.114-116.

Qasimov E. M., Zərgərli İ.A., Namazova İ.K., Məcidova S.R.

## GÖZÜN MÜŞTƏRƏK ZƏDƏLƏNMƏSİNDƏ İMMUNOLOJİ REAKTİVLİYİN MÜQAYİSƏLİ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

*Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan*

**Açar sözlər:** gözün müştərək zədələnməsi, immunoloji cavab, iltihabi aktivliyinin indeksi

### XÜLASƏ

Göz almasının dəlib-keçən korneoskleral və köməkçi üzvlərin zədələnməsinə məruz qalan 19 nəfərdən ibarət 2 yarımqrup xəstələrdə aparılan müqayisəli kliniki-immunoloji tədqiqatların nəticələrinə əsasən immunoloji cavabın 3 müxtəlif tipi qeydə alınmışdır. İmmunoloji reaktivlik iltihabi (TNF- $\alpha$  və IL-1 $\beta$ ) və əksiltihabi (IL-4) sitokinlərin müqayisəsinə görə iltihabi aktivliyinin indeksinin (İAİ) ölçülməsi ilə təyin olunurdu. Kliniki cəhətdən faydalı sitokinlərin sistem və lokal səviyyəsində mülayim aktivasiyası ilə ifadə olunan immunoloji cavabın kompensator tipi idi (İAİ=0,9-1,1). Lokal səviyyədə hiperreaktivlik (İAİ>1,1), həmçinin klinikanın ağırlıq dərəcəsinə adekvat

olmayan, müdafiə reaksiyalarının defisitini ifadə edən hiporeaktivlik ( $IAI < 0,9$ ) proqnoz cəhətdən mənfi idi. Belə xəstələr kobud posttravmatik çarıqların, xroniki uveitin, travmatik dakriosistitin əmələ gəlməsinin risk qrupunu təşkil edirlər. Həmçinin təyin olunmuşdur ki, göz almasının və köməkçi üzvlərin müştərək zədələnməsi əsas hallarda immunoloji cavabın hiperreaktiv forması ilə müşayiət olunur.  $IAI$  –nın müəyyənləşdirilməsi posttravmatik periodun arzu edilməyən gedişatının proqnostik kriteriyası kimi və həmçinin adekvat immunokorreksiyaedici müalicənin təyin olunmasına göstərişi rolunda ola bilər.

Kasimov E.M., Zargarli I.A., Namazova I.K., Medjidova S.R.

## COMPARISON OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN ASSOCIATED EYE TRAUMA

*National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** associated eye trauma, immune response, index of inflammatory activity

### SUMMARY

Thanks to the results of comparative clinical and immunological studies in two subgroups of 19 patients with penetrating corneoscleral wound of the eyeball and adnexa, three variants of immune response in the patients were recorded. Immunological reactivity was assessed by the ratio of pro-(TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines - an index of inflammatory activity (IIA). Compensatory type of immune response with a moderate activation of pro-inflammatory cytokines at the systemic and local level (IIA = 0.9-1.1) was clinically favorable. Both hyper-reactivity at the local level (IIA > 1.1) and inadequate clinical severity of hypo-reactivity (IIA < 0.9), indicating a deficit of protective reactions turned out to be prognostically unfavorable. Such patients are at risk of grave post-traumatic scar formation, chronic post-traumatic uveitis, and traumatic dacryocystitis. It was also found that the associated trauma of the eyeball and adnexa in most cases is accompanied by a hyperreactive immune response. Determination of the IIA may be predictor of poor prognosis in post-traumatic period and serve as an adequate indication for immunocorrecting treatment. Determination of IIA may be predictor of poor prognosis in post-traumatic period and serve as an adequate indication for immune-correcting treatment.

### Для корреспонденции:

Касимов Эльмар Мустафа оглы, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой

Заргарли Ильхам Агасяф оглы, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела травмы глаза, пластической и реконструктивной хирургии

Намазова Ижран Камал кызы, кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке

Меджидова Сабина Ромель кызы, кандидат медицинских наук

Салманова Айбаниз Раджаф кызы, старший лаборант

Адрес: AZ1114, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Тел: (+994 12) 569 09 73; 569 54 62

E-mail: administrator@eye.az; sabmed@rambler.ru

http://www.eye.az