

Р.Л. ВАДЮК

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра нейрохірургії та офтальмології, кафедра гістології, цитології та ембріології, Івано-Франківськ***ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ І ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ РЕТИНОТОКСИЧНОСТІ ЦИСПЛАТИНУ**

Проаналізовано результати клінічних обстежень 20 хворих на онкологічні захворювання і патоморфологічних досліджень на 30 щурах. Пацієнти в клініці і тварини в експерименті отримували препарат протипухлинної дії – цисплатин. Клініко-експериментальні паралелі показали морфологічний і функціональний компоненти пошкодження сітківки під впливом цисплатину. Основними симптомами порушення функції зорового аналізатора при використанні цисплатину є звуження артерій сітківки і поля зору на білий об'єкт та кольори, зниження чутливості сітківки при статичній периметрії у вигляді півкільцевих і аркадних ділянок. В експерименті цисплатин-індукована ретинотоксичність характеризується значними патогістологічними і морфометричними змінами сітківки, які проявляються найбільшою вираженістю до 14-ї доби після проведеного 9-тижневого курсу цисплатину (набряк, потовщення фоторецепторного, зовнішнього сітчастого і гангліонарного шарів сітківки зі збереженням потоншених інших шарів). Через 21–28 днів потоншення шарів сітківки асоціюється зі зменшенням кількості клітин у них (атрофія), а стоншення шару нервових волокон засвідчує зменшення кількості аксонів нейронів, що складають зоровий нерв.

Ключові слова: цисплатин, сітківка, клінічні прояви, морфологія, токсичний вплив

Вступ. За останні двадцять років значно поширилися онкологічні захворювання, які в наш час спостерігаються набагато частіше, ніж у попередні періоди. З огляду на вищезазначене, зрозумілим є те, що дуже актуальною є проблема лікування онкологічних захворювань лікарськими засобами з максимально низькою токсичністю та побічною дією на організм людини [2]. У лікуванні хворих на онкологічні захворювання одним із провідних методів є хіміотерапія. Досить широко в галузі онкології застосовуються препарати платини [1]. Останнім часом часто призначається препарат цисплатин, який має антипроліферативну дію, але виявляє значний токсичний вплив на здорові, не уражені пухлинним процесом клітини. Токсичний вплив на орган зору проявляється змінами з боку рогівки, кришталика, циліарного м'яза, сітківки [7]. Проблемі офтальмотоксичності та їхніх морфологічних проявів під дією цисплатину у наукових дослідженнях приділена недостатня увага [5].

Мета дослідження. Вивчити клінічні прояви і морфологічні зміни у сітківці в експерименті токсичного впливу цисплатину.

Матеріали та методи. Проведені клінічні та експериментальні дослідження впливу цисплатину на сітківку. Клінічно виконано комплексне офтальмологічне обстеження на різних етапах лікування цисплатином 20 пацієнтів (15 жінок, 5 чоловіків) хіміотерапевтичного відділення обласного онкологічного диспансеру (м. Івано-Франківськ). Вік хворих коливався від 32 до 67 років. Серед обстежених вісім осіб було після першого курсу лікування, двоє – до курсу лікування, десять пацієнтів після декількох курсів комбінованого лікування. Одинадцять хворих мали аномалії рефракції, із них сім – міопію, чотири – гіперметропію, один – складний гіперметропічний

астигматизм і рефракційну амбліопію. Один із хворих мав цукровий діабет. Серед діагнозів, з якими поступали на лікування пацієнти були: рак яєчників – 6 випадків, рак шийки матки – 8 випадків, злоякісна тимома – 1 випадок, рак яєчка – 1 випадок, рак легень – 3 випадки, неходжкінська лімфома – 1 випадок. Усі пацієнти належали до клінічної групи II. Для визначення стану фоторецепторного апарату ока збирався анамнез, скарги, а також проводилися такі обстеження: візометрія, периметрія, хромопериметрія (із використанням об'єктів червоного та синього кольорів), офтальмоскопія, фосфендіагностика, Humphrey (статична периметрія). Перелічені діагностичні обстеження проводилися згідно з наказом № 117 МОЗ України від 15.03.2007 р.

Експерименти проведено на 30 білих рандомбредних щурах-самцях масою 150–170 г. 30 тваринам вводили хіміопрепарат Цисплатин–КМП (№ Р.09.03/07324) внутрішньоочеревинно в дозі 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень, упродовж 9 тижнів. 10 інтактних тварин слугували для визначення морфометричних показників сітківки в нормі. Утримання тварин і маніпуляції проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), та вимог додатку 4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1977 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин», що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985 р.). Термін дослідів – 1, 3, 7, 14, 21 і 28 днів. Гістологічні

препарати, забарвлені гематоксиліном і еозином, вивчали мікроскопічно, а також проводили морфометричний аналіз. Морфометричне дослідження сітківки проводили за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15х. Вимірювали товщину кожного шару сітківки на поперечному зрізі. Статистичний аналіз цифрових даних проводили за допомогою комп'ютерної системи STATISTICA for Windows® методами непараметричного аналізу з використання критерію Мана-Уїтні. Різницю між показниками вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Клінічне дослідження. Проведене обстеження виявило у чотирьох хворих скарги на світлобоязнь, слъзотечу, важкість в очах після курсу лікування цисплатином, які зменшувалися або зникали через два тижні. Фотофобія є фізіологічним захисним механізмом, який включає слъзотечу і частіше покліпування. Вищеперераховані скарги проявляються як побічна дія інших хіміопрепаратів [2]. У всіх обстежених хворих спостерігалось концентричне звуження поля зору на білий об'єкт, у шести пацієнтів із вираженим симетричним бітемпоральним компонентом; звуження поля зору на кольори з більш вираженим на синій колір (що більш характерно для аутоімунного, алергічного запалення зорового нерва), а також на червоний колір, що є одним із перших симптомів при запаленні й атрофії зорового нерва. Бітемпоральне звуження поля зору вважається характерним для патології хіазмальної частини зорових шляхів, яка межує з гіпофізом, що наводить на думку про наявність спазму судин гіпофіза або оптохіазмального синдрому [8]. Аналізуючи причину виникнення такої характерної зміни поля зору, звертали увагу на препарати протипухлинної дії, які призначались даним пацієнтам (комбінація цисплатину та циклофосфану – 4 випадки), діагноз, з яким поступали хворі (рак яєчка – 2, рак легень – 2, рак шийки матки – 2). Нами не відзначено залежності порушень функції зорового аналізатора від кількості курсів отриманої хіміотерапії.

У трьох пацієнтів спостерігалися зміни функції органів зору до призначеного курсу хіміотерапії, що підтверджує наявність канцер-асоційованої ретинопатії. Найбільш чутливими методами визначення початкових порушень функцій зорового аналізатора є статична периметрія і хромопериметрія, результати яких можуть змінюватись при збереженні високих показників гостроти зору і незначному звуженні поля зору на білий об'єкт. При проведенні статичної периметрії ми спостерігали зниження чутливості сітківки. При офтальмоскопії в дев'яти пацієнтів (45,0 % випадків) була виявлена макулодистрофія, у 7 осіб (35,0 % випадків) – нейропатія, у 15 (75,0 % випадків) – ангіопатія, в

одного пацієнта (5,0 % випадків) – ангіоспазм, в одного пацієнта (5,0 % випадків) – ангіосклероз, в одного пацієнта (5,0 % випадків) – діабетична ангіопатія. Зміни диска зорового нерва у вигляді завуальованості меж по ходу судинного пучка та, у деяких випадках, внутрішньої межі, деколорації диска зорового нерва зі скроневого боку, вважаються початковими змінами при атрофії зорового нерва, що може бути пояснене впливом інтоксикації. При дослідженні кольоросприйняття при атрофії зорового нерва дійшли висновку, що раннім симптомом згаданої патології є порушення кольоросприйняття на червоний і зелений колір. При фосфендіагностиці у чотирьох хворих виявилось зниження чутливості центрального та периферійного пучка. В результаті статичної периметрії отримали дані зниження чутливості сітківки у вигляді поодиноких аркадних, центральних, півкільцевих ділянок.

Оскільки обстеження проводилися в онкологічних хворих, то слід враховувати також паранеопластичний синдром, тобто токсичний дистанційний вплив новоутворень на сітківку, який відомий як КАР-синдром. Отримані дані, а саме: звуження поля зору, виражені парацентрально скотоми, звуження судин, перерозподіл пігментного епітелію, перипапільярний набряк – є типовими проявами КАР синдрому [3]. Аналізуючи виявлені в обстежених нами хворих зміни, ми допускаємо, що звуження поля зору на синій колір може бути першим симптомом аутоімунних проявів. Із метою виключення супутніх патологій при вікових змінах при проведенні диференційної діагностики ми врахували той факт, що макулодистрофії виявлялись також і в молодому віці.

На думку окремих авторів, ці прояви пов'язані з проведеною попередньо хіміотерапією і обумовлені пошкодженням окремих структур сітківки з подальшим виробленням пухлинних антигенів. Не виключаються аутоімунні реакції, які розвиваються у відповідь на пухлинні антигени з формуванням антитіло-антиген комплексів і руйнують фоторецепторний шар. Найбільш типовими проявами КАР-симптому вважаються скотоми в середній третині поля, які поступово зливаються і утворюють форму класичної кільцеподібної та центральної скотоми, а також аркадоподібні дефекти, які ми отримали при проведенні статичної периметрії у вигляді ділянок пониженої чутливості. До того ж при КАР-синдромі виявляється звуження артерій сітківки (у наших пацієнтів виявлено в 15 осіб), перерозподіл пігментного епітелію, перипапільярний та макулярний набряк, муфти вздовж вен або нормальне очне дно [3]. На думку авторів, тріадою КАР є кільцеподібна скотома, порушення кольоросприйняття, зміна калібру артерій сітківки.

Оскільки кумулятивна токсична дія цисплатину підтверджується [6], то перед початком лікування та на початку кожного наступного курсу лікування обов'язковим є визначення функції органу зору, проведення офтальмоскопії для виключення таких ускладнень, як набряк диску зорового нерва, ретробульбарний неврит зі втратою гостроти зору, кіркова сліпота. У літературі наведені дані про неврит зорового нерва, який тривав близько одного року та виник через 13 тижнів після закінчення лікування курсом цисплатину [4].

Експериментальне дослідження. Після 9-тижневого введення цисплатину в сітківці виявляються порушення її морфологічних структур: набряк усіх шарів сітківки, у шарі паличок і колбочок зменшення довжини зовнішніх сегментів паличок і колбочок, їх локальна відсутність, переміщення ядер із зовнішнього ядерного шару в шар паличок і колбочок; гомогенні дифузні безклітинні зони в зовнішньому ядерному шарі; мікрокістозна дегенерація внутрішнього ядерного шару; мікроаневризми і зменшення кількості нейронів у гангліонарному шарі. Основний комплекс потовщений.

Морфометричний аналіз у сітківці у відновному періоді після останнього введення цисплатину показав значне розширення шару паличок і колбочок, стоншення зовнішнього ядерного шару, розширення і поступову нормалізацію показників зовнішнього сітчастого шару, вірогідне стоншення внутрішнього ядерного і сітчастого шарів; вірогідне зростання товщини гангліонарного шару, незначні зміни в шарі нервових волокон. Товщина сітківки до 28-ї доби зменшилася до $(81,24 \pm 1,12)$ мкм, в інтактних тварин вона дорівнювала $(119,06 \pm 0,59)$ мкм, ($p < 0,05$), що підтверджує атрофію сітківки в цілому.

Розвиток токсичних пошкоджень сітківки під впливом цисплатину перебігав у наступні фази: 1–7 діб – реактивні і альтеративні процеси (некроз і апоптоз ядер паличкових і колбочкових зорових клітин, деструкція зовнішніх сегментів

паличок, дистрофічні зміни біполярних і гангліонарних нейронів); 8–14 діб – прогресуючі дистрофічні і некробіотичні зміни (втрата і зменшення довжини у фоторецепторних клітинах їхніх зовнішніх сегментів, набряк зовнішнього і внутрішнього ядерних шарів); 15–21 діб – фаза компенсаторних процесів у клітинах нейронного ланцюга сітківки зі зменшенням набряку і дистрофічних проявів; 22–28 діб – «зрив» адаптивних процесів, нормалізації будови сітківки не визначалося.

Висновки.

1. Основними симптомами порушення функції зорового аналізатора при використанні цисплатину є звуження артерій сітківки і поля зору на білий об'єкт та кольори, зниження чутливості сітківки при статичній периметрії у вигляді півкільцевих і аркадних ділянок. Нами не встановлена пряма залежність між кількістю проведених курсів хіміотерапії і вираженістю клінічних проявів токсичного впливу цисплатину.

2. В експерименті цисплатин-індукована ретиноксичність характеризується значними патогістологічними і морфометричними змінами сітківки, які проявляються найбільшою вираженістю до 14-ї доби після проведеного 9-тижневого курсу цисплатину (набряк, потовщення фоторецепторного, зовнішнього сітчастого і гангліонарного шарів сітківки зі збереженням потоншених інших шарів). Через 21–28 діб шари, які містять ядра нейрокитів (зовнішній і внутрішній ядерні, гангліонарний) продовжують потоншуватися, що асоціюється зі зменшенням кількості клітин у цих шарах, а стоншення шару нервових волокон засвідчує зменшення кількості аксонів нейрокитів, що складають зоровий нерв.

3. Клініко-експериментальні паралелі показали морфологічний і функціональний компоненти пошкодження сітківки під впливом цисплатину. Своєчасна, точна діагностика та адекватне лікування дозволить зберегти високі зорові функції, а, отже, і якість життя в такій важкій категорії хворих, як онкологічні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дорожовець Х. Майбутнє нашої онкології за цисплатином імпортом чи українським? / Х. Дорожовець // Аптека галицька. — 2003. — № 19. — С. 8—9.
2. Егоров Е.А. Офтальмологические проявления общих заболеваний / Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Тутаева Е.С. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 517—519, 538.
3. Лихванцева В.Г. Канцер-ассоциированная ретинопатия / В.Г. Лихванцева // Офтальмологический журнал. — 2002. — №5. — С. 59—63.
4. Caraceni A. Recoverig optic neuritis during systemic cisplatin chemotherapy / A. Caraceni, C. Martini, G. Spatti [et al.] // Acta Neural Scand. — 1997. — Vol. 96(4). — P. 260—261.
5. Katz B.J. Persistant severe visual and electroretinographic abnormalities after intravenous Cisplatin therapy / B.J. Katz, J.H. Ward, K.B. Digre [et al.] // J. Neuroophthalmol. — 2003. — Vol. 23 (2). — P. 132—135.
6. Marx G.M. Unexpected serious toxicity with chemotherapy and antiangiogenic combinations: time to take stock! / G.M. Marx, C.B. Steer, P. Harper [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20 (6). — P. 1446—1448.
7. Omoti A.E. Ocular toxicity of systemic anticancer chemotherapy / A.E. Omoti, C.E. Omoti // Pharmacy Practice. — 2006. — Vol. 4 (2). — P. 55—59.
8. Yanoff M. Ocular pathology (text and atlas) / M. Yanoff, B.S. Fine. — Philadelphia: Harper&Row, 1982. — 916 p.

R.L. VADYUK

GHED "Ivano-Frankivsk National Medical University", Department of Neurosurgery and Ophthalmology and Department of Histology, Cytology and Embryology, Ivano-Frankivsk.

OPHTHALMOLOGIC AND PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE CYSPLATIN'S RETYNOTOXICITY

Analyzed the results of clinical examinations in 20 patients with cancer and pathological studies on 30 rats. Patients in the clinic and animals in the experiment received drug with anticancer action – cisplatin. Clinical and experimental parallels showed morphological and functional components of retinal damage under the influence of cisplatin. The main symptoms of dysfunction of the visual analyzer as a result of cisplatin's use is a narrowing of the retinal arteries and vision fields on white and color objects, reducing of the retina sensitivity by static perimetry examination as hemispherical and arcade areas. In the experiment, cisplatin-induced retinotoxicity characterized by significant histopathological and morphometric changes of the retina, which show the highest severity to the 14 th day after a 9-week course of cisplatin (edema, thickening of the photoreceptor, outer plexiform and ganglion layers of retina and preserving other thinned layers). After 21–28 days of thinning layers of the retina associated with a decrease in the number of cells in them (atrophy), and thinning of nerve fiber layer shows fewer axons of neurons that form the optic nerve.

Key words: cisplatin, retina, clinical manifestations, morphology, toxicity

Стаття надійшла до редакції 21.02.2013 р.