

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Волков В. П.

Цель. Проследить изменения миокарда на этапах формирования нейролептической кардиомиопатии (НКМП) – наиболее серьезного следствия побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков, морфогенез которой на тканевом и клеточном уровнях не изучен.

Материал и методы. С помощью морфометрических методов изучено состояние миокарда в 4 группах умерших психических больных, сопоставимых по возрасту и полу: 1) умершие от некардиальных причин, при жизни не получавшие нейролептиков – 10; 2) пациенты, лечившиеся антипсихотиками, но без кардиальной патологии – 12; 3) больные с латентной НКМП – 24; 4) умершие от НКМП – 34. Полученные количественные результаты обработаны статистически с помощью пакета прикладных компьютерных программ "Statistica 6.0".

Результаты. Кардиотоксичность нейролептических препаратов проявляется морфофункциональными сдвигами в миокарде различной степени выраженности, отражающими глубокие тканевые изменения компенсаторно-приспособительного, дистрофически-дегенеративного и склеротического характера, развертывающиеся в процессе морфогенеза НКМП. При этом нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда, что приводит к снижению объема кардиомиоцитов, их дегенерации и атрофии. Это обуславливает прогрессирование миокардиальной дисфункции и клиническую манифестацию фатальной сердечной недостаточности.

Заключение. При психофармакологической терапии всегда существует риск развития НКМП как проявления кардиотоксического действия нейролептиков. Выявленные с помощью морфометрических методов исследования признаки

структурной перестройки миокарда являются предикторами прогрессирования миокардиальной дисфункции, обусловленной побочными лекарственными эффектами.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 68-73

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, нейролептическая кардиомиопатия, морфогенез, морфометрия.

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова, Тверь, Россия.

Волков В. П. – к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): patowolf@yandex.ru

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, НКМА – нейролептическая кардиомиопатия, УО – удельный объем, СПО – стромально-паренхиматозное отношение, ТИ – трофический индекс, ЗПД – зона перикапиллярной диффузии, ИК – индекс Керногана, КМЦ – кардиомиоцит(ы).

Рукопись получена 16.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Одним из проявлений кардиотоксичности антипсихотических препаратов является развитие кардиомиопатии в ходе нейролептической терапии шизофрении [1, 2]. По своим клиническим проявлениям и электрокардиографическим изменениям эта патология практически идентична идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [1, 3]. Однако морфологический субстрат заболевания существенно отличается от классической картины, наблюдаемой при ДКМП. Это касается, прежде всего, отсутствия выраженной кардиомегалии и увеличения массы сердца [1], служащих отличительной особенностью ДКМП [4, 5].

Следует считать, что кардиомиопатия, обусловленная применением нейролептиков, должна относиться к группе вторичных специфических (конкретнее – метаболических) кардиомиопатий [3]. При этом вполне оправдано и целесообразно выделить эту патологию в качестве самостоятельной нозологической единицы [1, 3] и обозначить как феногиазиновая [1], а, точнее, как нейролептическая кардиомиопатия (НКМП).

С другой стороны, если следовать принципу сохранения признаков патологического процесса на различных уровнях морфологического исследования, постулированному Г.Г. Автандиловым [6], то следует обратить внимание не только на органный уровень, но также на тканевую и клеточный. Другими словами, для точной морфологической характеристики НКМП необходимо тщательное изучение

состояния микроструктуры миокарда при данной патологии, особенно в динамике её развития. При этом особого внимания заслуживает использование морфометрических методов исследования [6, 7], имеющих при других видах кардиомиопатий важное прогностическое значение [7-9].

Однако работ, отражающих морфогенез НКМП на тканевом и клеточном уровнях, до настоящего времени, по-видимому, не проводилось. По крайней мере, в обширной литературе по различным вопросам кардиотоксичности нейролептиков, а также посвященной морфологии кардиомиопатий, таких сведений не обнаружено. Это понятно, так как сама по себе НКМП описана относительно недавно, причем основные исследования в этой области принадлежат иностранным авторам и касаются клинических аспектов патологии [1].

С целью отчасти восполнить существующий пробел и предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

Нами изучен секционный материал 58 умерших больных шизофренией, у которых в ходе антипсихотической терапии развилась НКМП. Из них у 24 заболевание протекало латентно, без клинических проявлений и явилось секционной находкой, хотя уже имелись определенные сдвиги на ЭКГ. В 34 случаях НКМП послужила основной причиной смерти, обусловив нарастание сердечной недостаточности миокардиального генеза. Все умершие больные полу-

Таблица 1

Морфометрические показатели миокарда в процессе морфогенеза НКМП

Группа	УО паренхимы [%] M±m	УО стромы [%] M±m	УО сосудов [%] M±m	СПО M±m	Частота отёка стромы [%] M±m	ТИ M±m	ЗПД [мкм] M±m	ИК M±m
I	85,4±6,9	6,2±4,7	8,4±5,4	7,3±5,1	0	9,8±5,8	95,6±17,8	1,13±0,07
II	84,7±6,4	7,4±4,7	7,9±4,8	8,7±5,0	7,1±4,6 *	9,3±5,2	124,3±23,2	1,29±0,12 *
III	67,8±5,9 */**	26,6±5,6 */**	5,6±2,9	39,2±6,2 */**	36,4±6,1 */**	8,3±3,5	189,3±51,8 */**	1,54±0,21 */**
IV	55,7±5,4 */**/**	40,5±5,2 */**/**	3,8±2,0	72,7±4,7 */**/**	77,8±4,4 */**/**	6,8±2,7	286,8±84,2 */**	1,67±0,16 */**/**

Примечание: * – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 1; ** – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 2; *** – достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 3.

чали нейролептические препараты в течение различного времени по поводу основной психопатологии.

В качестве двойного контроля составлены еще две группы из умерших. Во-первых, изучено состояние миокарда у 12 пациентов, также принимавших антипсихотики и умерших от различных причин, но при этом на секции не обнаружено макроскопических признаков поражения сердца, как не было и соответствующей клинической кардиальной симптоматики. Во-вторых, исследованы сердца 10 лиц, умерших от некардиальных причин и не получавших нейролептических средств.

Таким образом, изучены 4 группы умерших больных шизофренией, сопоставимые по возрасту и полу и пронумерованные «по возрастающей» в процессе морфогенеза НКМП: 1) контрольная – 10 случаев; 2) пациенты, лечившиеся антипсихотиками, но не имевшие кардиальной патологии – 12; 3) больные с НКМП, но без её выраженных клинических проявлений – 24; 4) умершие от сердечной недостаточности, обусловленной НКМП – 34.

Гистологические препараты миокарда левого желудочка сердца подвергались морфометрическому анализу с последующей статистической обработкой полученных количественных результатов с помощью пакета прикладных компьютерных программ “Statistica 6.0” (“Statsoft Inc.”, USA, 1999). Различие показателей считалось статистически достоверным при уровне значимости 95% и более ($p \leq 0,05$). В каждом наблюдении соответствующие объекты изучались в 10 различных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях.

Для определения удельного объёма (УО) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялись методы точечного счета. Степень кардиосклероза оценивалась путём расчета стромально – паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах.

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла рассчитывались следующие мор-

фометрические параметры: трофический индекс (ТИ) – отношение УО капилляров к УО паренхимы; зона перикапиллярной диффузии (ЗПД) – отношение диаметра капилляров к их УО. Для оценки состояния микрососудов и их пропускной способности вычислялся индекс Керногана (ИК) – отношение толщины стенки артериол к радиусу их просвета.

Проведены также гистометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и кариометрия их ядер. Кроме того, изучалась выраженность различных дистрофических и дегенеративных изменений кардиомиоцитов с применением метода поляризационной микроскопии.

Описание методик проведенного исследования подробно изложено в соответствующей литературе [6, 8].

Результаты

Результаты морфометрического изучения нашего материала представлены в таблицах 1 и 2. Анализ приведенных данных позволяет выявить ряд закономерностей в морфогенезе НКМП.

Так, степень выраженности фиброза миокарда по мере развития НКМП неуклонно и существенно нарастает с 6,2% до 40,5%, что служит отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда – КМЦ; УО последних в группе 4 достоверно снижен по сравнению с контролем почти на 30%.

Об этом же свидетельствуют и расчеты СПО. При развитии НКМП наблюдается выраженное и достоверное увеличение этого показателя, зафиксированное уже в группе 3 при отсутствии клинических проявлений кардиальной патологии.

На нашем материале фиброз миокарда, как и при других формах кардиомиопатии, в частности, идиопатической ДКМП [4, 5, 10], представлен, в основном, в двух морфологических вариантах: 1) репаративный (заместительный) мелкоочаговый кардиосклероз; 2) реактивный (добавочный) диффузный интерстициальный кардиосклероз (миофиброз). Первый развивается на месте гибнущих дегенериру-

Таблица 2

Изменения КМЦ в процессе морфогенеза НКМП

Группа	Диаметр КМЦ, мкм (M±m)	Тип КМЦ (M±m)			Диаметр ядер КМЦ, мкм (M±m)	Выраженность дегенеративных изменений КМЦ (%)(M±m)
		Атрофированные	Нормотрофные	Гипертрофированные		
I	15,1±1,5	1,2±2,1	96,2±3,7	2,6±3,1	5,1±1,1	0
II	16,9±3,1	8,0±4,9 *	75,5±7,7 *	16,5±6,6 *	5,3±1,6	2,2±2,6
III	26,6±5,6 */**	23,6±5,4 *	39,1±6,2 */**	37,3±6,1 */**	7,4±3,3	12,8±4,2
IV	20,2±6,9	43,4±5,3 ***/**	38,9±5,2 */**	17,7±4,1 */**	7,9±5,1	34,1±5,0 ***/**

Примечание: * – достоверное различие (p<0,05) с группой 1; ** – достоверное различие (p<0,05) с группой 2; *** – достоверное различие (p<0,05) с группой 3.

ющих и/или некротизирующихся КМЦ, второй сопровождает возрастные и гипертрофические изменения миокарда [10].

В ходе морфогенеза НКМП существенные изменения претерпевают количественные характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла. Так, ЗПД (площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) значительно и достоверно увеличивается по сравнению с контролем в группах 3 и 4, то есть при наличии у больных НКМП, что является прямым следствием кардиотоксичности нейролептиков. Ещё более демонстративны изменения ИК, являющегося показателем пропускной способности микроциркуляторного русла. Неуклонное и достоверное нарастание ИК по сравнению с контролем, отмеченное во всех группах наблюдений, то есть у пациентов, получавших нейролептики, свидетельствует о глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде при воздействии антипсихотических препаратов. Вместе с тем, эти сдвиги не следует переоценивать. По-видимому, они не играют столь существенной роли в нарушении питания сердечной мышцы. Так, ТИ – показатель, наиболее полно отражающий состояние трофики миокарда [6, 8], по мере развития НКМП хотя и снижается, но статистически недостоверен.

Однако с указанными гемодинамическими сдвигами связано прогрессирование интерстициального отека миокарда, также серьёзно расстраивающего трофику КМЦ [5]. По нашим данным, частота его обнаружения в миокарде при НКМП (группы 3 и 4) значительно и статистически значимо выше, чем при отсутствии таковой (группы 1 и 2). Существенно отличается от контроля по этому показателю и группа 2, что подтверждает мысль о прямом влиянии антипсихотиков на развитие межленточного отека миокарда.

В ходе морфогенеза НКМП и утяжеления её клинических проявлений серьезным изменениям подвергаются непосредственно КМЦ, представляющие собой активно функционирующую часть миокарда. В этом вопросе данные, полученные на нашем мате-

риале, согласуются с фактами, известными из литературы и касающимися, в частности, ДКМП [4, 5]. Одним из наиболее информативных морфометрических параметров является диаметр КМЦ, измеренный на уровне ядра [5, 6, 7]. В норме он находится в пределах от 10 до 20 мкм, при гипертрофии миокарда возрастает до 26–35 мкм, а при атрофии снижается до значений 7–9 мкм [5].

По нашим данным, у пациентов, принимавших нейролептики, но не имевших отклонений со стороны сердца (группа 2), диаметр КМЦ увеличивается незначительно и недостоверно по сравнению с контролем. Напротив, в группе 3 отмечается заметное и статистически значимое нарастание толщины КМЦ, сравнительно как с контролем, так и с группой 2. Вместе с тем, в группе 4 диаметр КМЦ снижается, хотя и статистически недостоверно. При этом среднее квадратичное отклонение (δ – сигма) выше, чем в контроле, почти в 8,5 раз. Это свидетельствует о значительном разбросе величин указанного признака в связи с тем, что в миокарде при НКМП, осложненной сердечной недостаточностью (группа 4), патологические изменения характеризуются как гипертрофией, так и атрофией КМЦ.

Определенный интерес представляет соотношение атрофированных, нормотрофных и гипертрофированных КМЦ в ткани миокарда на разных этапах формирования НКМП (табл. 2). На нашем материале число нормотрофных КМЦ в ходе морфогенеза НКМП достоверно и значительно снижается. В то же время такие же устойчивые, но диаметрально противоположные сдвиги показывают атрофированные КМЦ. Их число неуклонно нарастает, причем при НКМП с хронической сердечной недостаточностью (группа 4) существенно и статистически значимо выше, чем даже в группе 3, где НКМП явилась секционной находкой.

Количество гипертрофированных КМЦ подвержено направленным колебаниям. Так, в группе 2 кардиотоксическое действие нейролептиков вызывает заметное и достоверное его увеличение, которое

достигает максимума при формировании НКМП, но клинически полностью компенсированной (группа 3). Затем при развитии сердечной недостаточности (группа 4) относительное число гипертрофированных КМЦ снижается практически до уровня 2-й группы.

Для НКМП, как видно из результатов нашего исследования, характерны полиморфизм и, отчасти, увеличение размеров ядер клеток сократительного миокарда. Так, средний диаметр ядер КМЦ, по мере развития НКМП, имеет тенденцию к нарастанию, но статистически недостоверную. Однако обращает на себя внимание значительное, по сравнению с контролем (в группе 4 почти девятикратное), увеличение сигмы (δ), подтверждающее усиление ядерного полиморфизма в КМЦ при НКМП.

По мере формирования клинико-морфологической картины НКМП нарастают частота и степень выраженности дегенеративных изменений КМЦ. Эти повреждения четко выявляются с помощью поляризационной микроскопии [8, 11]. К ним относятся сегментарные и субсегментарные контрактуры, внутриклеточный миоцитоллизис, глыбчатый распад миофибрилл, цитолиз [4, 8, 11].

На нашем материале при НКМП, осложненной сердечной недостаточностью (группа 4), число КМЦ с тяжелыми дистрофическими и дегенеративными изменениями достигает 34,1%, что существенно и статистически достоверно выше, чем во всех других группах.

Обсуждение

Воздействие нейролептиков на миокард наблюдается во всех изученных группах умерших больных шизофренией, но морфологические проявления кардиотоксичности выражены в различной степени в зависимости от «конечного результата», то есть наличия или отсутствия НКМП и тяжести её клинических проявлений. При этом сократительные резервы миокарда строго связаны со степенью его структурных повреждений [4, 5, 7-9].

Так, в группе 2, включающей умерших, получавших антипсихотические препараты, но у которых при жизни еще не развилась НКМП, изученные гисто- и цитометрические параметры уже показывают определенные патологические сдвиги в миокарде по сравнению с контролем. При этом отчетливо прослеживается тенденция к изменению всех морфометрических показателей, отражающих, в своей совокупности, морфофункциональное состояние сердечной мышцы. Выявленные сдвиги большинства из них не достигают статистически значимых величин. Однако ряд показателей, касающихся соотношения различных форм КМЦ (атрофированных, нормотрофных и гипертрофированных), а также характеризующих состояние микроциркуляции в миокарде (ИК), пре-

терпевают существенные и статистически достоверные изменения. В целом, выявленные патологические сдвиги и/или тенденция к таковым могут быть морфологическим подтверждением наличия неблагоприятного побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков.

При достаточно длительной антипсихотической терапии у части больных кардиотоксичность нейролептических препаратов реализуется в качественно новое патологическое состояние органа-мишени – развивается НКМП. Причем на первых порах морфологические изменения сердца не проявляются клинически, будучи функционально полностью компенсированными (группа 3).

В этой группе резко и статистически достоверно, по сравнению с контролем, возрастает величина СПО, что говорит о нарастающей степени фиброза миокарда. Углубляются расстройства микроциркуляции, отражением чего служит дальнейшее увеличение ЗПД и ИК. Следствием дисциркуляторных нарушений является значительное и значимое, по сравнению как с контролем, так и со 2-й группой, нарастание частоты обнаружения межучочного отека миокарда.

Перечисленные патологические сдвиги ведут к серьезным изменениям КМЦ. Заметно увеличивается их диаметр, нарастает относительное число гипертрофированных КМЦ. Вместе с тем, обнаруживается и значительное количество атрофированных мышечных клеток. Однако степень гипертрофии количественно гораздо более выражена. Эти изменения отражают протекающие в миокарде компенсаторно-приспособительные процессы, развивающиеся по ходу ремоделирования сердца [4, 5, 11].

Наряду с этим, исключение составляют показатель выраженности дегенеративных изменений КМЦ и ТИ. Хотя первый значительно отличается от контроля и группы 2, а ТИ показывает заметную тенденцию к снижению, но выявленные различия не достигают уровня достоверности. Практически на одном уровне остаётся и средний диаметр ядер КМЦ, хотя заметно нарастает ядерный полиморфизм.

Более убедительно выглядит сравнение контроля и группы больных, умерших от недостаточности кровообращения, обусловленной клинической манифестацией НКМП (группа 4). Здесь по большинству показателей наблюдается заметное и статистически достоверное преобладание патологических сдвигов в миокарде. Причем существенные различия почти всех изученных величин выявлены и по сравнению с наблюдениями группы 2. Однако величина ТИ, хотя и заметно уменьшается в сравнении с контролем, но с точки зрения статистики остается на прежнем уровне. По-видимому, достаточно выраженная стабильность ТИ является отражением компенсаторных механизмов, обеспечивающих сравнительно приемлемый уровень трофики

миокарда даже при тяжелом его поражении, в частности, в ходе развития НКМП.

Вместе с тем, дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межжучного отека миокарда, что ведет к разобщению кровеносных капилляров и КМЦ, отражением чего служит резкое увеличение ЗПД, то есть площади, которую питает один капилляр в процессе морфогенеза НКМП.

Недостовверное снижение УО сосудов, наблюдающееся по мере развития НКМП, и относительно стабильный уровень ТИ, скорее всего, свидетельствуют о том, что усиление ишемии миокарда, являющееся одним из основных кардиотоксических эффектов нейролептиков [1], не связано напрямую с изменениями капиллярного кровотока. Ведущую роль здесь играет межжучный отёк и миофиброз [5], а также нарушение пропускной способности артериол, отражением чего служит нарастание значений ЗПД и ИК. Кроме того, большое значение имеет, несомненно, также стойкая тахикардия, наблюдающаяся практически у всех пациентов, принимающих нейролептические препараты [1].

В целом, эти описанные дисциркуляторные сдвиги резко снижают сократительную способность миокарда и его резервные возможности [5], приводя к манифестированию сердечной декомпенсации.

Особо следует отметить распространенность в группе 4 дистрофических изменений КМЦ различной степени, что достоверно отличается от значений указанного показателя в других группах и согласуется с аналогичными данными литературы, касающимися идиопатической ДКМП [4, 5].

Наряду с усилением дистрофических изменений паренхимы, прогрессирует атрофический процесс, что выражается достоверным ростом фракции атрофированных КМЦ и уменьшением числа гипертрофированных. Описанные атрофические и дегенеративные процессы в сердечной мышце пагубно сказываются на её сократительных резервах, приводя, в итоге, к сердечной недостаточности.

Кроме того, для НКМП, как видно из результатов нашего исследования, характерны полиморфизм и относительное увеличение размеров ядер клеток сократительного миокарда. Аналогичные явления описаны при ДКМП [4]. При этом подобные изменения ядер КМЦ расцениваются как предиктор нарушения биосинтеза белков, ведущего к уменьшению объёмной плотности миофиламентов и другим дистрофическим клеточным изменениям [4, 5, 11].

Таким образом, морфометрический анализ материала группы 4 выявил ряд выраженных сдвигов, касающихся соотношения тканевых структур миокарда, состояния его микроциркуляторного русла и главных функциональных элементов – КМЦ. В целом, указанные изменения являются морфологическим эквивалентом миокардиальной дисфункции, развивающейся

в терминальной стадии НКМП и приводящей к фатальной сердечной недостаточности.

Результаты проведенного исследования и анализ соответствующих данных литературы относительно развития различных видов кардиомиопатий позволяют высказать некоторые предположения по поводу морфо- и патогенеза НКМП.

Итак, кардиотоксический эффект нейролептических препаратов выражается, надо полагать, в нарушении процессов микроциркуляции и коллагеногенеза в миокарде. Однако в ходе морфогенеза НКМП, по мере развития ремоделирования желудочков сердца, ведущую роль, скорее всего, играет избыточность процесса образования коллагена, связанная с нарушениями внеклеточного матрикса миокарда [10]. С ростом матрикса возрастает упругость сердечной мышцы, что облегчает развитие силы, но значительно затрудняет наполнение камер сердца во время диастолы. В итоге рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза постепенно нарастающей хронической сердечной недостаточности [10]. Таким образом, фиброз миокарда при НКМП может быть первичным фактором патогенеза, как это наблюдается при ДКМП [7, 9, 10, 12].

По ходу морфогенеза НКМП нарушения процессов микроциркуляции также имеют место и носят достаточно выраженный характер, но они, всё же, остаются на вторых ролях. Вместе с тем, нарушения микроциркуляции ведут к нарастанию межжучного отека, что, наряду с миофиброзом, затрудняет контакт КМЦ с сосудистым руслом, ухудшает их трофику и, в конечном итоге, ведет к снижению сократительной способности миокарда.

Прямым следствием нарушений процессов коллагеногенеза и микроциркуляции в миокарде являются патологические изменения КМЦ. На первых этапах они носят компенсаторный характер в виде гипертрофии клеток [4, 5]. Затем наступает срыв адаптации, развивается прямо противоположный процесс – атрофия и дегенерация КМЦ, что вызывает прогрессирующее снижение сократительных резервов миокарда [4, 5] и, в конечном счёте, приводит к фатальной сердечной недостаточности миокардиального генеза.

Заключение

Кардиотоксичность нейролептических препаратов проявляется морфофункциональными сдвигами в миокарде различной степени выраженности, которые отражают глубокие тканевые изменения компенсаторно-приспособительного, дистрофически-дегенеративного и склеротического характера, развертывающиеся в процессе формирования клинко-морфологической картины НКМП.

В ходе морфогенеза НКМП нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда. Это сопровождается развитием интерстициального отёка и диффузного кардиосклероза, что приводит к снижению объёма активно функционирующей части миокарда — КМЦ. При этом первоначально нарастают процессы их гипертрофии, носящие компенсаторный характер. В дальнейшем, наоборот, на первый план выступают атрофические и дегенеративные изменения КМЦ,

обуславливающие, в конечном итоге, прогрессирующее сокращение сократительных резервов миокарда и клиническую манифестацию фатальной сердечной недостаточности.

Выявленные с помощью морфометрических методов исследования признаки структурной перестройки миокарда являются предикторами прогрессирования миокардиальной дисфункции, обусловленной кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

Литература

1. Volkov V.P. Cardiotoxicity of phenothiazine neuroleptics (the literature review). *Psychiatry Psychopharmacother.* 2010;12 (2):41–5. Russian (Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). *Психиат. и психофармакотер.* 2010;12 (2):41–5).
2. Drobizhev M.Yu. Cardiologic problems of shipping and safety of a neuroleptic. *Psychiatry Psychopharmacother.* 2004;6 (2):13–7. Russian (Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика. *Психиат. и психофармакотер.* 2004;6 (2):13–7).
3. Tereschchenko S.N., Dzhaiani N.A. Dilated cardiomyopathy today. *Cardiac failure* 2001;3 (2):58–60. Russian (Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня. *Сердечная недостаточность* 2001;3 (2):58–60).
4. Amosova E.N. *Cardiomyopathy.* Kiev: The Book plus; 1999. Russian (Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев: Книга плюс; 1999).
5. Shumakov V.I., Hubutija M.Sh., Ilinsky I.M. A dilated cardiomyopathy. Tver: Open Company «Izd. "Triada"; 2003. Russian (Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: ООО «Изд. «Триада»; 2003).
6. Avtandilov G.G. *The Medical morphometry.* M: Medicine; 1990. Russian (Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990).
7. Otasevic P., Popovic Z.B., Vasiljevic J.D. et al. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2003;7 (1):49–56.
8. Kazakov V.A. Tissue, cellular and molecular aspects postoperative remodeling the left ventricle at patients of an ischemic cardiomyopathy. The author's abstract of the dissertation doctor's. Tomsk; 2011. Russian (Казак В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. Автореф. дисс. докт. Томск; 2011).
9. Nunes V.L., Ramires F.J.A., Pimentel W.S. et al. The Role of Interstitial Myocardial Collagen on the Overlife Rate of Patients with Idiopathic and Chagasic Dilated Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2006;87 (6):693–8.
10. Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and its change at heart diseases. *Cardiology* 2000;9:78–90. Russian (Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. *Кардиология* 2000;9:78–90).
11. Nepomnyaschich L.M. Morphogenesis of the major general pathological processes in heart. Novosibirsk: Science; 1991. Russian (Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: «Наука»; 1991).
12. Knaapen P., Gotte M.J.W., Paulus W.J. et al. Does Myocardial Fibrosis Hinder Contractile Function and Perfusion in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy? PET and MR Imaging Study 1. *Radiology* 2006;240 (2):380–8.

Morphometric aspects of neuroleptic cardiomyopathy morphogenesis

Volkov V.P.

Aim. Neuroleptic cardiomyopathy (NCMP) is the most serious cardiotoxic adverse effect of neuroleptics. NCMP morphogenesis at tissue and cell levels has not been investigated previously. This study examined the progression of myocardial changes throughout the stages of NCMP development.

Material and methods. Using morphometric methods, myocardial changes were examined in 4 groups of diseased psychiatric patients: 1) death from non-cardiac causes, no neuroleptic treatment in anamnesis (n=10); 2) no cardiac pathology, antipsychotic therapy in anamnesis (n=12); 3) latent NCMP (n=24); 4) fatal NCMP (n=34). All groups were comparable by age and sex. The quantitative data were analysed using Statistica 6.0.

Results. Cardiotoxicity of neuroleptics is manifested in a variable degree of morphological and functional myocardial changes, which reflect compensatory-adaptive, dystrophic-degenerative, and sclerotic processes at the tissue level, developing during NCMP morphogenesis. Disturbances of microcirculation and

collagen synthesis in the myocardial extracellular matrix result in the decreased volume, degeneration, and atrophy of cardiomyocytes. This facilitates myocardial dysfunction progression and clinical manifestation of fatal heart failure.

Conclusions. Psychopharmacological therapy is always associated with the risk of NCMP development, as a manifestation of cardiotoxicity of neuroleptics. Myocardial structural changes, identified with morphometric methods, predict the progression of myocardial dysfunction linked to cardiotoxic adverse effects of these medications.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 68-73

Key words: neuroleptics, cardiotoxicity, neuroleptic cardiomyopathy, morphogenesis, morphometrics.

M. P. Litvinov Regional clinical psychiatric hospital №1, Tver, Russia