

К МОРФОГЕНЕЗУ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

В.П. Волков

Государственное казенное учреждение здравоохранения Тверской области
"Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова", Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru

THE MORPHOGENESIS OF THE NEUROLEPTIC-INDUCED CARDIOMYOPATHY: MORPHOMETRIC AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CORRELATIONS

V.P. Volkov

Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 1 n.a. M.P. Litvinov, Tver

Цель исследования: изучение морфофункциональных изменений миокарда в процессе формирования нейролептической кардиомиопатии (НКМП) и установление возможной их связи с нарушениями сердечной деятельности по данным ЭКГ.

Проведен клинко-морфологический анализ 3 групп наблюдений, отражающих этапы морфогенеза НКМП. В 1-ю группу вошли 12 пациентов, лечившихся антипсихотиками, но не имевших кардиальной патологии (контроль); 2-я группа – 44 больных НКМП, но без ее выраженных клинических проявлений; 3-я группа – 34 пациента, умерших от хронической сердечной недостаточности, обусловленной НКМП. Проведено морфометрическое исследование различных структур миокарда, проанализированы данные 406 ЭКГ. В ходе развития НКМП выявлены патологические сдвиги во внеклеточном матриксе миокарда и в его микроциркуляторном русле, приводящие к дистрофии, дегенерации и атрофии кардиомиоцитов. Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии были изменения ЭКГ. Обнаружена тесная корреляция между морфологическим состоянием миокарда и нарушениями его функции, отраженными на ЭКГ. Полученные данные должны способствовать ранней диагностике НКМП и проведению адекватных превентивных медицинских мероприятий.

Ключевые слова: нейролептическая кардиомиопатия, морфогенез, морфофункциональные корреляции.

The objective of the study was to elucidate the morphofunctional changes in the heart during development of neuroleptic-induced cardiomyopathy (NICM) and to find associations between the morphofunctional cardiac changes and ECG abnormalities. Patients were assigned into three groups. The first group included 12 patients who received antipsychotic treatment without history of cardiac pathology (control group); the second group included 44 patients with subclinical NICM; and the third group consisted of 34 individuals who died of heart failure due to NICM. The morphometric study of myocardial changes and the analysis of 406 ECGs were performed. Data of the study showed that NICM development was associated with the pathologic changes in the myocardial extracellular matrix and microcirculation which resulted in dystrophy, degeneration and atrophy of cardiac myocytes. Progressive heart failure in patients with NICM was associated with ECG changes. The study showed close correlation between the changes in myocardial morphology and the ECG abnormalities. Data of this study contribute to the early NICM diagnosis and prevention.

Key words: neuroleptic-induced cardiomyopathy, morphogenesis, morphofunctional correlations.

Введение

По данным масштабных клинических исследований, частота кардиоваскулярных осложнений психофармакологической терапии достигает 75% [9]. Практически все

без исключения антипсихотические препараты обладают в той или иной степени побочным действием на сердце (кардиотоксичностью) [5, 13]. Одним из наиболее серьезных следствий кардиотоксического эффекта нейролептиков является развитие своеобразной кардиомио-

патии [3, 13]. Это состояние вполне оправданно выделяют в качестве самостоятельной нозологической единицы и обозначают как НКМП [3–5, 11].

По своим клиническим проявлениям и электрокардиографическим признакам эта патология практически идентична идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [3, 4]. Она, как и ДКМП, характеризуется диффузным поражением миокарда с резким снижением его сократительной функции и прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью [2, 12]. При этом морфологический субстрат заболевания существенно отличается от классической картины, наблюдаемой при ДКМП. Это касается, прежде всего, отсутствия выраженной кардиомегалии и увеличения массы сердца [3, 5], служащих отличительной особенностью ДКМП [2, 12].

Вместе с тем согласно принципу сохранения признаков патологического процесса на различных уровнях морфологического исследования [1], для точной характеристики НКМП следует обратить внимание не только на органнй уровень, но также – на тканевый и клеточный. Необходимо углубленное изучение микроструктуры миокарда при данной патологии, особенно в динамике ее развития. При этом особого внимания заслуживает использование морфометрических методов исследования [1, 15], имеющих при других видах кардиомиопатии важное прогностическое значение [8, 15]. Сведений, отражающих морфогенез НКМП на тканевом и клеточном уровнях, в доступной специальной литературе мы не обнаружили. Это, по-видимому, не случайно, т.к. НКМП описана относительно недавно, причем основные исследования в этой области принадлежат иностранным авторам и касаются, главным образом, клинических и эпидемиологических аспектов патологии [5].

Следует отметить, что вопросы диагностики НКМП изучены также недостаточно. В частности, практически отсутствуют сведения относительно изменений ЭКГ на разных этапах развития этой ятрогенной патологии, начиная с доклинической стадии и заканчивая формированием клинической картины фатальной застойной сердечной недостаточности вследствие прогрессирующей миокардиальной дисфункции. Вместе с тем именно электрокардиографические исследования играют существенную роль при выявлении ранних признаков рассматриваемой патологии миокарда, что крайне важно с точки зрения клинической практики [4, 10, 12]. Наконец, весьма интересно выяснить, есть ли (и, если “да”, то в какой степени) корреляция между морфологическими изменениями в миокарде в ходе развития НКМП и функциональными нарушениями сердечной деятельности, отражением которых служат патологические сдвиги на ЭКГ. Исходя из общетеоретических представлений, такая связь должна существовать, но литературных данных на этот счет также нет. Изучение же этого вопроса, нужно полагать, могло бы способствовать раннему выявлению развивающихся кардиальных осложнений при нейролептической терапии.

Цель работы: выявить морфофункциональные изменения миокарда в процессе формирования НКМП и возможную их связь с нарушениями сердечной деятельности по данным ЭКГ.

Материал и методы

Проанализированы данные историй болезни и протоколов вскрытий 90 умерших больных шизофренией, из которых у 78 во время психофармакологической терапии развилась НКМП. Причем у 44 пациентов кардиальная патология была полностью компенсирована, протекала без клинических проявлений и оказалась секционной находкой, но в 34 наблюдениях НКМП явилась основной причиной смерти вследствие прогрессирования застойной сердечной недостаточности. Контрольную группу составили 12 больных шизофренией, также получавших нейролептические препараты и умерших от различных некардиальных причин. Причем ни клинически (при жизни), ни на вскрытии у них не обнаружено признаков поражения сердца. В изученном контингенте мужчин было 61 (67,8%), женщин 29 (32,2%) в возрастном интервале от 31 года до 73 лет. Средний возраст на момент смерти составил $45,3 \pm 2,2$ года.

Таким образом, выделены 3 группы наблюдений, отражающих этапы морфогенеза НКМП: 1-я группа – 12 пациентов, лечившихся антипсихотиками, но не имевших кардиальной патологии (контрольная группа); 2-я группа – 44 больных НКМП, но без ее выраженных клинических проявлений; 3-я группа – 34 пациента, умерших от хронической сердечной недостаточности, обусловленной НКМП. В каждой группе изучены данные электрокардиографических исследований (ЭКГ), проведенных в разные отрезки времени на протяжении многолетней психотропной терапии шизофрении. Всего в нашем распоряжении оказалось 406 ЭКГ: 1-я группа – 53; 2-я группа – 282; 3-я группа – 71. При этом к 3-й группе отнесены ЭКГ лишь за последние 5 лет жизни больных, т.е. за примерный период формирования клиники хронической сердечной недостаточности, а ранее проведенные ЭКГ-исследования включены в состав 2-й группы. Ранжировали 7 наиболее частых и существенных патологических феноменов, выявленных на ЭКГ (табл. 2). Один из них [корректированный интервал QT (QTc)] рассчитывался по формуле Базетт [7, 9, 10].

Проведено также морфометрическое исследование гистологических препаратов миокарда левого желудочка: 1-я группа – 12; 2-я группа – 24; 3-я группа – 34 случая. Для окраски гистологических срезов были использованы окраски гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. Частично использовались архивные гистологические препараты. Соответствующие объекты (кардиомиоциты, фиброзная строма, сосуды микроциркуляторного русла) изучались в 10 разных полях зрения микроскопа МБИ-10 при необходимых увеличениях (обычно от $\times 135$ до $\times 400$).

Для определения удельного объема (VO) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялся метод точечного счета. Степень кардиосклероза оценивалась путем расчета стромально-паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах. Оценивалась (также в процентах) частота выявления интерстициального отека (ЧИО).

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла определялась величина зоны перикапилляр-

ной диффузии (ЗПД) – отношения 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. Проведена также морфометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и изучена методом поляризационной микроскопии выраженность их дистрофических и дегенеративных изменений. Описание методик выполненного исследования подробно изложено в соответствующей литературе [1, 6, 8].

Полученные количественные результаты обработаны статистически с помощью пакета прикладных компьютерных программ STATISTICA 6.0 (Statsoft, Inc., USA, 1999). Переменные величины представлены средними значениями ($\bar{M}$) со средней ошибкой среднего арифметического (m). Сравнение средних проводилось параметрическими методами, предусмотренными программой машинной обработки данных. Различие показателей считалось статистически значимым при уровне значимости 95% и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволил выявить ряд закономерностей в изменениях морфологии структуры миокарда, развивающихся в процессе морфогенеза НКМП (табл. 1).

Морфологические проявления кардиотоксичности антипсихотических препаратов оказались выражены в различной степени в зависимости от наличия или отсутствия НКМП, а также тяжести ее клинических проявлений. При этом, как и при других кардиомиопатиях, в частности ДКМП, сократительные резервы миокарда оказались строго связаны с глубиной его структурных повреждений [2, 8, 12, 15]. На нашем материале степень выраженности фиброза миокарда по мере развития НКМП неуклонно и существенно нарастала, что служило отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда – КМЦ. Это убедительно доказывают расчеты стромально-паренхиматозного отношения. При развитии НКМП наблюдалось выраженное и статистически значимое ($p=0,032$) его увеличение, зафиксированное уже во 2-й группе (при отсутствии клинических проявлений кардиальной патологии).

В ходе морфогенеза НКМП существенные изменения претерпевали показатели взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла. Так, ЗПД (площадь ткани, которую питает один капилляр) значительно и статистически значимо ($p=0,041$) увеличивалась по сравнению с контролем при наличии у больных НКМП, что является прямым следствием кардиотоксичности нейролептиков.

Еще более демонстративными оказались изменения ИК, являющегося показателем пропускной способности микроциркуляторного русла. Статистически значимое ($p=0,028$) его нарастание по сравнению с контролем, отмеченное во всех группах наблюдений, и такое же его ($p=0,031$) различие во 2 и 3-й группах свидетельствовали о глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде, нарастающих в ходе развития НКМП.

С указанными гемодинамическими сдвигами тесно связано неуклонное прогрессирование интерстициального отека миокарда, также серьезно расстраивающего трофику КМЦ вследствие разобщения последних и кровеносных капилляров [12]. Отражением этого служит упомянутое ранее резкое увеличение ЗПД, наблюдающееся в процессе морфогенеза НКМП. По нашим данным, ЧИО миокарда при НКМП было значительно и статистически существенно ($p=0,036$) выше, чем в контроле.

Перечисленные патологические сдвиги во внеклеточном матриксе миокарда и в его микроциркуляторном русле приводят к тому, что в процессе морфогенеза НКМП и утяжеления ее клинических проявлений серьезным изменениям подвергаются непосредственно КМЦ, представляющие собой активно функционирующую часть сердечной мышцы. В этом вопросе данные, полученные на нашем материале, согласуются с фактами, известными из литературы и касающимися, в частности, идиопатической ДКМП [2, 12]. Так, число атрофированных КМЦ неуклонно нарастает, причем при НКМП, осложненной хронической сердечной недостаточностью, оно статистически значимо ($p=0,041$) выше, чем даже во 2-й группе, где НКМП явилась секционной находкой.

По мере формирования клинко-морфологической картины НКМП увеличивалась частота и степень выраженности дегенеративных изменений КМЦ. На нашем материале в 3-й группе наблюдений число КМЦ с тяжелыми дистрофическими и дегенеративными изменениями достигало 34,1%, что существенно и статистически значимо ($p=0,036$) выше, чем в других группах.

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического воздействия нейролептиков, являлись изменения показателей ЭКГ, приведенные в таблице 2.

У больных, принимавших антипсихотические препараты, регистрировались прежде всего стойкие нарушения ритма, в подавляющем большинстве случаев – это в чистом виде синусовая тахикардия. Довольно редко на ее фоне регистрировались разнообразные виды экстрасистолы (2,5; 5,8 и 10,2% по группам соответственно). В ходе развития НКМП прослеживалась тенденция к снижению частоты тахикардии, которая не была статистически подтверждена ($p=0,067$). Как известно, патогенетическая роль указанного нарушения сердечного ритма сводится к усилению ишемии миокарда, которая, в свою очередь, является одним из основных кардиотоксических эффектов нейролептиков [5] и ведет к дистрофии, дегенерации и атрофии КМЦ [2, 12].

На первом этапе морфогенеза НКМП, при стойкой функциональной компенсации и отсутствии клиники заболевания, наиболее частыми признаками указанной патологии являются диффузные мышечные изменения; различные виды нарушения проводимости, в частности блокада левой ножки пучка Гиса и ее передне-верхней ветви; отклонение электрической оси сердца влево; перегрузка правых отделов; гипертрофия левого желудочка.

На втором этапе, при наличии клинических проявлений хронической сердечной недостаточности миокардиального генеза, обусловленной НКМП, особенно насто-

Таблица 1

Морфометрические показатели миокарда в процессе морфогенеза НКМП

Группы пациентов	СПО, %	Частота отека стромы, %	ЗПД, мкм	ИК	Атроф. КМЦ, %	Дегенер. изм. КМЦ, %
	1	2	3	4	5	6
1-я	8,7±5,0	7,1±4,6	124,3±23,2	1,29±0,12	8,0±4,9	2,2±2,6
2-я	39,2±6,2*	36,4±6,1*	189,3±51,8*	1,54±0,21*	23,6±5,4	12,8±4,2
3-я	72,7±4,7***	77,8±4,4***	286,8±84,2*	1,67±0,16***	43,4±5,3***	34,1±5,0***

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с 1-й группой; ** – статистически значимое различие ($p < 0,05$) со 2-й группой.

Таблица 2

Изменения параметров ЭКГ (%) в ходе морфогенеза НКМП

Группы пациентов	Наруш. ритма	Удлин. инт. QTc	Наруш. провод.	Дифф. мыш. изм.	Перегр. пр. отдел.	Гипер. лев. ж.	Откл. ЭОС влево
	1	2	3	4	5	6	7
1-я	72,3±12,0	5,7±6,2	5,2±6,0	2,6±4,3	3,1±4,7	2,2±3,9	5,0±5,9
2-я	64,5±5,6	8,5±3,3	21,6±4,8*	26,2±5,1*	11,7±3,8*	8,9±3,3*	14,2±4,1*
3-я	67,6±10,9	35,2±11,1***	50,7±11,6***	32,4±10,9*	31,0±10,8***	7,0±5,9	19,7±9,3*

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с 1-й группой; ** – статистически значимое различие ($p < 0,05$) со 2-й группой.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции морфометрических показателей и параметров ЭКГ в процессе морфогенеза НКМП

Морфометрические показатели (согласно табл. 1)	Параметры ЭКГ (согласно табл. 2)						
	1	2	3	4	5	6	7
1	- 0,56	0,92	0,99	0,94	0,98	0,68	0,99
2	- 0,52	0,94	1,0	0,91	0,99	0,62	0,97
3	- 0,93	0,54	0,75	0,97	0,71	0,97	0,92
4	- 0,73	0,82	0,94	0,99	0,92	0,81	1,0
5	- 0,54	0,93	1,0	0,92	0,99	0,64	0,98
6	- 0,44	0,97	1,0	0,87	1,0	0,55	0,94
Средняя	- 0,62	0,85	0,95	0,93	0,93	0,71	0,97

раживающими феноменами на ЭКГ выступали нарушения проводимости; удлинение интервала QTc; перегрузка правых отделов сердца.

Пристального внимания заслуживают изменения интервала QTc как высоко информативного показателя ЭКГ, особенно в условиях декомпенсации сердца [7]. Хорошо известны также его патологические сдвиги под влиянием нейролептических препаратов [5, 9, 10]. На нашем материале интервал QTc в трех изученных группах наблюдений составил соответственно $0,39 \pm 0,01$; $0,41 \pm 0,002$ и $0,44 \pm 0,008$. При этом величина этого показателя в 3-й группе статистически значимо превышала таковой в 1 и 2-й группах ($p = 0,026$). Разница же между контрольной и 2-й группами оказалась не существенной ($p = 0,072$). Это свидетельствовало о том, что на величину интервала QTc влияет, скорее всего, не столько наличие НКМП как таковой, сколько развитие обусловленной этим заболеванием хронической сердечной недостаточности вследствие выраженной миокардиальной дисфункции.

На нашем материале выявлена тесная связь морфологических изменений миокарда на разных этапах формирования НКМП с функциональными нарушениями сердечной деятельности, отраженными на ЭКГ. Результаты проведенного корреляционного анализа продемонстрированы в таблице 3.

Анализ показал, что в подавляющем большинстве (64,3%) коэффициенты корреляции (r) отражали очень сильную статистически значимую связь между изучаемыми показателями ($r = 0,9$); в 19,0% связь была значительной ($r = 0,5 \div 0,7$), в 14,3% – сильной ($r = 0,7 \div 0,9$) и лишь в одном случае (2,4%) – умеренной ($r = 0,3 \div 0,5$). При этом нарушения ритма, выявляемые на ЭКГ, показывали стойкую, но выраженную в разной степени отрицательную корреляцию со всеми морфометрическими параметрами, изменяющимися в процессе морфогенеза НКМП. Чаще всего выявленная связь была значительной, но не слишком выраженной, а в одной позиции – даже довольно умеренной. Средний коэффициент корреляции нарушений ритма со всеми (суммарно) морфологическими изменениями составлял 0,62. По-видимому, нарушения ритма, возникающие при нейролептической терапии, связаны, скорее всего, не только с прямым действием препаратов на миокард, но обусловлены в значительной мере дисбалансом центральных вегетативных воздействий на сердце, индуцированным антипсихотиками [14]. Вместе с тем, вероятно, что углубляющиеся по ходу развития НКМП повреждения миокарда приводят к неспособности сердца увеличивать ритм своих сокращений.

Все остальные изученные параметры ЭКГ положительно и сильно коррелировали с миокардиальными изме-

нениями. Средний коэффициент корреляции колебался в пределах 0,71–0,97 ($p < 0,05$). Наименьшую степень корреляции имел такой показатель ЭКГ, как гипертрофия левого желудочка. Это не удивительно, если учесть установленную нами ранее [3, 5] морфологическую особенность НКМП – сравнительно слабо выраженное увеличение массы сердца.

Наиболее информативными знаками на ЭКГ выступали отклонение электрической оси сердца влево и нарушения проводимости. Почти не уступали им диффузные мышечные изменения и перегрузка правых отделов. Удлинение интервала QTc, как оказалось, в значительно меньшей степени зависело от нарушения микроциркуляции в миокарде, чем от изменений его паренхимы (КМЦ) и внеклеточного матрикса. Тем не менее, этот показатель остается одним из наиболее значимых при анализе динамики ЭКГ в ходе морфогенеза НКМП.

Заключение

Таким образом, патологические сдвиги показателей ЭКГ, обусловленные побочным кардиотоксическим действием нейролептических препаратов, отражают тканевые изменения дистрофически-дегенеративного, склеротического и компенсаторно-приспособительного характера, развивающиеся в сердечной мышце в процессе формирования клинко-морфологической картины НКМП.

Следует полагать, что более углубленное знакомство практических врачей, использующих назначение психотропной терапии в лечении своих пациентов с выявленными особенностями ЭКГ, которые появляются по мере развития НКМП, позволит своевременно, на ранних этапах, заподозрить угрозу возникновения указанного ятрогенного осложнения и провести соответствующие профилактические и лечебные мероприятия.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. – Киев: Книга плюс, 1999. – 424 с.
3. Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 13–17.
4. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. – 2009. – № 8. – С. 13–16.
5. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. – 2010. – № 2. – С. 41–45.
6. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988. – 136 с.
7. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ / пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – 704 с.
8. Казаков В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2011. – 27 с.
9. Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. – СПб.: СпецЛит, 2009. – 176 с.
10. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – 528 с.
11. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 2. – С. 58–60.
12. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. – Тверь: Триада, 2003. – 448 с.
13. Coulter D.M., Bate A., Meyboom R.H.B. et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study // Br. Med. J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1207–1209.
14. Barnes T.R.E. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication // Council Report CR 138 Royal College of Psychiatrists. – London, 2006. – P. 1–51.
15. 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. – Vol. 7 (1). – P. 49–56.

Поступила 07.03.2012

Сведения об авторе

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук, Государственное казенное учреждение здравоохранения Тверской области “Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова”.
Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Трехсвятская, 28, кв.1.
E-mail: patowolf@yandex.ru.