

МОРФОГЕНЕЗ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В МОРФОМЕТРИЧЕСКОМ ОСВЕЩЕНИИ

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ГКУЗ «Областная
клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова», г. Тверь*

E-mail: patowolf@yandex.ru

MORPHOGENESIS OF THE ANTIPSYCHOTIC CARDIOMYOPATHY IN MORPHOMETRIC LIGHTING

Volkov Vladimir Petrovitch

*candidate of medical sciences, manager pathoanatomical office, GKUZ "Regional
clinical psychiatric hospital № 1 of M.P. Litvinov", Tver*

АННОТАЦИЯ

Морфометрически изучен миокард 80 умерших от НКМП (36 — латентная стадия, 44 — манифестная) и у 100 умерших без кардиальной патологии. Установлено, что ремоделирование сердца на органном уровне заканчивается в латентной стадии НКМП. Прогрессирование миокардиальной дисфункции, клинически проявляющейся нарастанием хронической сердечной недостаточности, связана с усилением повреждений микроструктуры миокарда.

ABSTRACT

The myocardium of 80 dead from NCMP (36 — a latent stage, 44 — manifest) and at 100 dead without cordial pathology is morphometric studied. It is established that heart remodeling of heart at organ level comes to an end in a latent stage of NCMP. Progressing of the myocardial dysfunction, stagnant cardiac failure clinically being shown by increase, it is connected with strengthening of damages of a microstructure of the myocardium.

Ключевые слова: нейролептическая кардиомиопатия, стадии течения, морфометрические методы.

Keywords: neuroleptic cardiomyopathy, current stages, morphometric methods.

Все нейролептические препараты обладают в той или иной степени свойством кардиотоксичности [5, 13, 16, 20, 21]. Одним из наиболее серьёзных

следствий кардиотоксического эффекта антипсихотиков является нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) [4, 5, 20, 21].

Заболевание относится к вторичным специфическим токсическим (метаболическим) дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП) [11, 17] и характеризуется диффузным поражением миокарда, резким снижением его сократительной функции и, как следствие, прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3, 4, 6, 7, 11].

В своём развитии НКМП проходит две стадии: 1) латентную, клинически полностью компенсированную и 2) манифестную, осложнённую присоединением ХСН [9, 10]. Летальный исход при латентном течении НКМП либо наступает от интеркуррентных заболеваний, либо является внезапной сердечной смертью (ВСС) аритмогенного генеза. В манифестную стадию непосредственной причиной смерти служит, как правило, прогрессирующая ХСН [10].

Морфогенез НКМП изучен недостаточно. В обширной литературе по различным вопросам кардиотоксичности нейролептиков, а также посвященной морфологии кардиомиопатий, таких сведений не обнаружено. Это объясняется тем, что сама по себе НКМП описана относительно недавно, причем основные исследования в этой области принадлежат иностранным авторам и касаются, главным образом, эпидемиологических и, в меньшей степени, клинических аспектов патологии [5].

Согласно принципу сохранения признаков патологического процесса на различных уровнях морфологического исследования, в своё время постулированному Г.Г. Автандиловым [1], для точной морфологической характеристики НКМП следует обратить внимание не только на органнй уровень, но также на тканевый и клеточный. Другими словами, необходимо тщательное изучение как макроскопической картины сердца, так и состояния микроструктуры миокарда при данной патологии, в том числе, в динамике её развития. При этом особого внимания заслуживает использование морфометрических методов исследования [1, 23], имеющих при других видах

кардиомиопатии важное прогностическое значение [14, 23, 24].

Эти методы позволяют объективизировать результаты исследования и сделанные выводы, так как полученные данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1, 12], что отвечает требованиям современной доказательной медицины [15].

Целью настоящей работы является углублённое морфометрическое изучение сердца при НКМП на макро- и микроскопическом уровнях исследования с учётом клинической стадии заболевания.

Материал и методы

Изучены протоколы вскрытий 100 лиц (мужчин — 50, женщин — 50) в возрасте от 18 до 82 лет, умерших от некардиальных причин и не имевших сопутствующей кардиальной патологии, что верифицировано на аутопсии — группа I (контрольная). Полученные в этой группе параметры сердца приняты за условную норму (УН).

Кроме того, обработаны данные протоколов вскрытий 80 умерших в возрасте от 16 до 77 лет (мужчин — 60, женщин — 20), у которых на секции выявлена НКМП. Из них у 36 отсутствовали признаки ХСН (группа II), 44 больных умерли от прогрессирования ХСН (группа III).

На макроскопическом уровне анализировались следующие параметры: масса сердца, линейные размеры, периметр венозных клапанных отверстий, толщина стенки желудочков. Для характеристики степени дилатации сердца, в целом, и его желудочков, в отдельности, применён оригинальный сравнительный объёмный метод, разработанный нами для подобных исследований [8]. При этом определялся внешний объём сердца без предсердий (V_n) и вычислялись 2 относительных показателя (оба в процентах): 1) K_o — коэффициент объёма, показывающий долю из общего объёма сердца (без предсердий), приходящуюся на объём полостей желудочков, и 2) K_l — коэффициент левого желудочка, характеризующий величину объёма левого желудочка по отношению к общему объёму обоих желудочков.

Гистоморфометрически исследован миокард в 80 случаях (группа I — 22,

группа II — 24, группа III — 34). Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Объём различных структур миокарда определялся методом точечного счёта. Вычислялись стромально-паренхиматозное отношение (СПО), частота интерстициального отёка (ЧИО), зона перикапиллярной диффузии (ЗПД), индекс Керногана (ИК). Проведена карио- и цитометрия кардиомиоцитов (КМЦ), определен удельный объём гипертрофированных (УОГК), атрофированных (УОАК), а также (методом поляризационной микроскопии) дистрофичных (УОДК) КМЦ. Подробное изложение методик выполненного морфометрического исследования можно найти в соответствующей литературе [1, 12, 14, 23].

Приведённые параметры характеризуют состояние трёх структурных составляющих миокарда: паренхимы, стромы и сосудистой сети. Цифры УОГК, УОАК и УОДК дают представление об изменениях КМЦ, глубине и распространённости их повреждений; показатели СПО и ЧИО описывают внеклеточный матрикс; колебания величин ЗПД и ИК служат отражением нарушения процессов микроциркуляции в сердечной мышце.

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95 % и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты макроскопическое исследование сердца при НКМП с учётом клинической стадии заболевания представлены в таблице 1. Её анализ обнаруживает статистически значимые различия с УН по всем показателям, причём вне зависимости от отсутствия или наличия ХСН.

Таблица 1.

Макроскопическая характеристика сердца при НКМП

Группа	Масса [г]	К_о [%]	К_л [%]
I	300± 3	32,10± 0,51	39,06±0,58
II	355±9	41,41±1,03	40,15±0,71

III	360± 11	42,97±1,25	40,51±0,68
------------	---------	------------	------------

Так, прирост массы сердца составил +18 % и +20 % (группа II и III соответственно). K_0 увеличен по сравнению с контролем на 29 % и 34 %, что говорит о выраженной дилатации сердца при данной патологии. Также превышает норму, но в значительно меньшей степени (+2,8 % и +3,7 %), показатель K_d , свидетельствуя о практически равномерном расширении обоих желудочков.

Следует отметить, что различия указанных показателей во II и III группах статистически несущественны. Этот факт показывает, что процесс ремоделирования на органном уровне, в основном, уже заканчивается к началу манифестной стадии заболевания. Прогрессиентность же миокардиальной дисфункции, клинически проявляющейся прогрессированием ХСН, скорее всего, в значительной степени обусловлена дальнейшим нарастанием повреждений микроструктуры миокарда.

Заметно и статистически значимо отличаются от контрольных цифр также все гистоморфометрические показатели миокарда (табл. 2), что отражает глубокие тканевые изменения, наблюдающиеся в процессе морфогенеза НКМП.

Таблица 2.

Морфометрические показатели миокарда при НКМП

Г р у п п а	Внеклеточный матрикс		Микро-циркуляторное русло		Кардиомиоциты		
	СПО [%]	ЧИО [%]	ЗПД [мкм]	ИК	УОГК [%]	УОАК [%]	УОДК [%]
I	8,1±5,0	7,1±4,6	111,3±17,9	1,22±0,10	10,2±5,0	4,8±3,6	2,2±2,6

II	39,2±6, 2*	36,4±6, 1*	189,3±51, 8*	1,54±0,2 1*	37,3±6, 1*	23,6±5, 4*	12,8±4, 2*
III	72,7±4, 7* **	77,8±4, 4* **	286,8±84, 2*	1,67±0,1 6*	17,7±4, 1* **	43,4±5, 3* **	34,1±5, 0* **

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

** — статистически значимые различия с гр. II.

Изучение патоморфологии сердечной мышцы в группах II и III по сравнению с контролем выявляет определённые закономерности. При этом сократительные резервы миокарда, так же, как и при других кардиомиопатиях, строго связаны со степенью его структурных повреждений [2, 14, 19, 23].

Выраженные и статистически достоверные изменения претерпевают количественные характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла (ЗПД и ИК), свидетельствующие о серьёзных нарушениях тканевой микроциркуляции. Так, нарастающие величины ИК говорят о значительном нарушении пропускной способности микрососудов. При этом ЗПД — показатель, характеризующий площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр, и отражающий степень нагрузки на капиллярную сеть [14], — резко увеличивается. Это документирует серьёзные нарушения взаимосвязи нутритивных кровеносных капилляров и КМЦ, что существенно ухудшает трофику паренхимы мышцы сердца [19]. В наибольшей мере данный процесс выражен при развитии ХСН (группа III) в тесной связи с прогрессированием интерстициального отёка и высокой степенью развития фиброза миокарда, обусловленных, в свою очередь, указанными гемодинамическими сдвигами.

Действительно, значения ЧИО и СПО демонстрируют выраженное и достоверное увеличение этих показателей в группе III по сравнению не только с контролем, но и с группой II. В целом, описанные патологические процессы служат отражением уменьшения массы функционально активной

составляющей миокарда — КМЦ. При этом наблюдаются определённые изменения последних, носящие на ранних стадиях развития НКМП компенсаторно-приспособительный характер [2, 19]. Так, при латентно текущем заболевании, клинически полностью компенсированном (группа II), число гипертрофированных КМЦ резко увеличивается и достигает своего максимума ($37,3 \% \pm 6,1 \%$). Затем, при развитии ХСН (группа III), УОГК вновь сокращается, но остаётся всё же существенно выше уровня нормы. Параллельно при ХСН неуклонно и статистически значимо нарастает количество атрофированных КМЦ, а также заметно и достоверно прогрессируют процессы их дистрофии и дегенерации, частота которых в группе III возрастает почти втрое по сравнению с группой II. Отмеченные патологические изменения являются бесспорными морфологическими признаками декомпенсации миокарда [2, 19]

Разнообразному состоянию КМЦ соответствует выраженный ядерный полиморфизм, который документирован значительным увеличением среднеквадратичного отклонения (сигмы- δ) показателя диаметра ядер КМЦ. Аналогичный феномен, выявляющийся при других видах кардиомиопатий, расценивается как маркёр глубоких нарушений внутриклеточного обмена, ведущих к дегенерации КМЦ [2, 18, 19, 22—24].

Большинство изученных микроморфометрических показателей статистически достоверно различаются в группах II и III. Исключение составляют лишь те параметры, которые характеризуют состояние микроциркуляторного русла (ЗПД и ИК). Следует полагать, что в манифестной стадии НКМП процессы нарушения микроциркуляции уже не играют столь существенной роли, а на первый план выходят вызванные ими повреждения внеклеточного матрикса и паренхимы миокарда.

Таким образом, выявленные патологические сдвиги микроструктуры сердечной мышцы отражают глубокие тканевые изменения дистрофически-дегенеративного, склеротического и, в меньшей степени, компенсаторно-приспособительного характера, развёртывающиеся в миокарде в процессе

морфогенеза НКМП и приводящие, в конечном итоге, к развитию миокардиальной дисфункции и прогрессированию ХСН.

Заключение

Морфологические изменения миокарда при НКМП выражены в различной степени в зависимости от тяжести её клинических проявлений.

Процесс ремоделирования сердца, в основном, заканчивается ещё в латентной стадии заболевания, до появления клиники ХСН. Прогрессиентность миокардиальной дисфункции в значительной степени связана с дальнейшим нарастанием повреждений микроструктуры миокарда.

Все отмеченные патологические сдвиги являются достоверными морфологическими признаками и материальной основой миокардиальной дисфункции, приводящей к прогрессированию фатальной ХСН в манифестной стадии НКМП.

Список литературы:

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. Особенности ЭКГ при фенотиазиновой кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 3—7.
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 нейрорептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 41—45.
6. Волков В.П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011 — № 5. — С. 30—33.
7. Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011. — № 4. — С. 27—30.
8. Волков В.П. К вопросу об органометрии сердца // Актуальные вопросы и

тенденции развития современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (04 июня 2012 г.). — Новосибирск: Сибирская Ассоциация Консультантов, 2012. — С. 105—109.

9. Волков В.П. Морфологические особенности нейрорепитической кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: международная заочная научная конференция (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — С. 33—36.
10. Волков В.П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейрорепитической кардиомиопатии // Рос. кард. журн. — 2012. — № 3 (95). — С. 68—73.
11. Волков В.П. Электрокардиографические проявления нейрорепитической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 13—16.
12. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Томский ун-т, 1988. — 136 с.
13. Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейрорепитика // Психиат. психофармакотер. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 13—17.
14. 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.
15. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. — М.: Диалектика, 2008. — 320 с.
16. Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. — СПб.: ИНКАРТ, 2009. — 176 с.
17. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 58—60.
18. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. — Новосибирск, 1972. — 212 с.
19. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная

кардиомиопатия. — Тверь: Триада, 2003. — 448 с.

20. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study / Coulter D.M., Bate A., Meyboom R.H.B. [et al.] // Br. Med. J. — 2001. — V. 322. — P. 1207—1209.
21. Buckley N.A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. — 2000. — V. 23. — P. 215—228.
22. Nuclear size of myocardial cells in end-stage cardiomyopathies / Yan S.V., Finato N., Di Loreto C. [et al.] // Anal. Quant. Cytol. Histol. — 1999. — V. 21, № 2. — P. 174—180.
23. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / Otašević P., Popović Z.B., Vasiljević J.D. [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2003. — V. 7, № 1. — P. 49—56.
24. The Role of Interstitial Myocardial Collagen on the Overlife Rate of Patients with Idiopathic and Chagasic Dilated Cardiomyopath / Nunes V.L., Ramires F.J.A., Pimentel W.S. [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. — 2006. — V. 87, № 6. — P. 693—698.