

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

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

THE MORPHOLOGICAL EQUIVALENTS OF NEUROLEPTIC CARDIOTOXIC SIDE-EFFECTS

Volkov Vladimir Petrovitch

*Candidate of medical sciences, manager of pathoanatomical office, State formal
healthcare institution Tver region "The regional clinical psychiatric hospital No. 1 of
M. P. Litvinov", Tver*

АННОТАЦИЯ

Прослежены патологические сдвиги микроструктуры миокарда при нейролептической терапии шизофрении, отражающие глубокие тканевые изменения, которые развёртываются в результате реализации кардиотоксического эффекта антипсихотических препаратов. В ходе морфогенеза указанной патологии нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда, развивается межуточный отёк и миофиброз, приводящие к дегенерации и атрофии значительной части кардиомиоцитов, что обуславливает прогрессирование миокардиальной дисфункции и фатальной сердечной недостаточности.

ABSTRACT

The pathological tissue changes of myocardial microstructure under neuroleptic therapy of schizophrenia reflecting the result of neuroleptic cardiotoxic side-effect are observed. In morphogenesis of these changes are damaged the processes of microcirculation and collagenogenesis in the extracellular matrix of myocardium and are developed interstitial oedema and myofibrosis. This result in a degeneration and an atrophy of the considerable part of cardiomyocytes and a progress of the myocardial disfunction with fatal cardiac failure.

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, морфометрия

миокарда.

Keywords: neuroleptics, cardiotoxic side-effect, myocardial morphometry.

Побочное действие нейролептических (антипсихотических) препаратов на сердце (кардиотоксичность) хорошо известно [4, 6]. Клинические аспекты кардиотоксического эффекта нейролептиков изучены сравнительно полно [4]. Однако морфологической стороне вопроса до настоящего времени уделено недостаточное внимание [3].

Вместе с тем, антипсихотическая терапия психических заболеваний может осложняться появлением различной кардиологической патологии вплоть до специфической нейролептической кардиомиопатии [2—4, 15]. В большинстве случаев её развитию предшествует продолжительный период, в течение которого пациенты принимают большие суммарные дозы различных антипсихотических средств по поводу основного психического заболевания, главным образом, шизофрении.

Такое длительное и массивное воздействие на орган-мишень, каким является сердце, естественно, не может не сказаться на его морфологии. Действительно, описаны макроскопические изменения сердца при воздействии нейролептиков [2, 3]. Что касается структурных изменений сердечной мышцы на тканевом и клеточном уровнях, то работ, посвященных этой проблеме, до настоящего времени, по-видимому, не проводилось. По крайней мере, в обширной литературе по различным вопросам кардиотоксичности нейролептиков, а также посвященной морфологии различных видов кардиомиопатии, таких сведений не обнаружено.

Если же следовать принципу сохранения признаков патологического процесса на различных уровнях морфологического исследования, в своё время постулированному Г.Г. Автандиловым [1], то именно эти патологические сдвиги в структуре миокарда могут обуславливать патогенез и клинические проявления сердечной патологии, развивающейся в результате кардиотоксичности нейролептиков.

Особое значение в изучении этого вопроса имеет применение морфометрических методов исследования, позволяющих объективизировать полученные данные и выявить определенные закономерности морфогенеза указанной иатрогенной патологии миокарда [1, 7], что соответствует положениям современной доказательной медицины [9].

С целью, хотя бы частично, восполнить существующий пробел, выполнено настоящее исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено изучение морфометрических показателей миокарда 70 умерших больных шизофренией. Материал распределен на 7 групп (группы 2—6) в зависимости от длительности нейролептической терапии: до 5 лет включительно — 7 случаев; от 5 до 10 лет — 13; от 11 до 15 лет — 13; от 16 до 20 лет — 12; от 21 до 25 лет — 10; от 26 до 30 лет — 9; свыше 30 лет — 6. В качестве контроля взяты препараты миокарда 10 лиц, не получавших антипсихотических препаратов и умерших от некардиальных причин (группа 1). С целью нивелировать возможное влияние возрастных факторов на морфологию миокарда, в контрольную группу отобраны пациенты, возраст которых был несколько выше, чем средний возраст основного контингента (он сопоставим лишь с аналогичным показателем в группах 6—8). Кроме того, из исследования исключены умершие, имевшие признаки ИБС, артериальной гипертензии, клапанных пороков сердца.

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) применялся метод 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 морфометрические параметры: трофический индекс (ТИ) — отношение удельного объема капилляров к удельному объему паренхимы; зона перикапиллярной диффузии (ЗПД) — отношение диаметра капилляров к их удельному объему. Для оценки состояния микрососудов и их пропускной способности вычислялся индекс Керногана (ИК) — отношение толщины стенки артериол к радиусу их просвета.

Выполнены также цитометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и кариометрия их ядер. Кроме того, изучалась выраженность различных дистрофических и дегенеративных изменений КМЦ с применением метода поляризационной микроскопии [11, 13].

Описание методик проведенного исследования подробно изложено в соответствующей литературе [1, 5, 7, 11, 13, 17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Часть результатов морфометрического исследования нашего материала представлена в таблице 1.

Как следует из анализа приведенных данных, с увеличением срока нейролептической терапии существенно меняется соотношение тканевых компонентов миокарда. При этом уже после 10 лет нейролептической терапии достоверно снижается УО паренхимы за счет нарастания количества стромы. Процесс изменений во внеклеточном матриксе миокарда [8] особенно наглядно отражают сдвиги величин СПО, которые в 7-й и 8-й группах наблюдений на порядок выше, чем в контрольной.

Таблица 1.

Динамика морфометрических показателей миокарда при кардиотоксическом действии нейролептиков

Г р у п п а	УО парен- химы [%]	УО стром ы [%]	УО сосуд ов [%]	СПО	Часто та отёка стром ы [%]	ТИ	ЗПД [мкм]	ИК
1	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
2	84,5±8, 5	7,3±6,1	8,2±6 ,4	8,6±6,6	6,3±5,7 *	9,7±6,9	118,0±2 3,4	1,27±0, 16
3	82,9±6, 5	9,3±5,0	7,8±4 ,6	11,2±5, 4	11,7±5, 5 *	9,4±5,0	134,2±2 4,1 *	1,35±0, 09 *
4	68,0±8, 0 */**/** *	26,5±7, 6 */**/** *	5,5±3 ,9	39,0±8, 4 */**/** *	27,1±7, 6 */**/** *	8,1±4,7	162,3±3 6,1 */**	1,45±0, 21 *
5	65,4±8, 5 */**/** *	29,3±8, 1 */**/** *	5,3±4 ,0	44,8±8, 9 */**/** *	49,1±8, 9 */**/** * #	8,1±4,9	198,5±5 8,2 */**/**	1,57±0 ,17 */**/* **
6	62,5±9, 5 */**/** *	32,5±9, 2 */**/** *	5,0±4 ,3	52,0±9, 8 */**/** * #	66,3±9, 3 */**/** * #-##	8,0±5,3	236,9±6 1,4 */**/**	1,60±0 ,16 */**/* **
7	54,4±1 0,3 */**/** * #	41,4±1 0,2 */ **/ *** #	4,2±4 ,1	76,1±8, 8 */**/** * #-##- ###	78,9±8, 4 */**/** * #-##- ###	7,7±5,5	292,5±8 6,2 */**/** #	1,68±0 ,15 */**/* **
8	53,4±1 2,6 */**/** *	42,7±1 2,5 */**/** * #	3,9±4 ,9	80,0±1 0,1 */**/** * #-##- ###	83,4±9, 4 */**/** * #-##- ###	7,3±6,6	316,4±8 3,7 */**/** #-##	1,72±0 ,21 */**/* **

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;
— достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 4;
#-# — достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 5;
#-#-# — достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 6.

С другой стороны, тенденция к сокращению сосудистого русла (УО сосудов), четко прослеживаемая по мере удлинения сроков воздействия нейрорептиков, всё же не достигает статистически значимого уровня. Это согласуется и с наблюдающимися изменениями ТИ, показателя, наиболее полно отражающего состояние трофики миокарда, как считают некоторые авторы [1, 7]. 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.

Вместе с тем, на нашем материале ЗПД (площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) значительно и достоверно увеличивается по сравнению с контролем во всех группах наблюдений, начиная с 3-й, что является прямым следствием кардиотоксичности нейрорептиков. Так же ведет себя и ИК, служащий показателем пропускной способности артериол. Неуклонное и достоверное нарастание величин ИК, статистически значимо отличающихся от контроля уже после 5-летнего приема нейрорептиков, свидетельствует об определенных нарушениях микроциркуляции в миокарде при воздействии антипсихотических препаратов.

Дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межжелудочного отека миокарда, развивающегося в органе-мишени по ходу реализации кардиотоксического эффекта нейрорептиков. Это явление (наряду с миофиброзом) ведет к разобщению кровеносных капилляров и КМЦ [10, 14], отражением чего и служит резкое увеличение ЗПД, особенно в трех последних группах (после 20 лет лечения антипсихотиками).

Недостоверное снижение УО сосудов и относительно стабильный уровень

ТИ, наблюдающиеся в процессе нейролептической терапии, скорее всего, свидетельствуют о том, что ишемия миокарда, являющаяся одним из основных кардиотоксических эффектов нейролептиков [4], не связана напрямую с изменениями капиллярного кровотока. По-видимому, ведущую патогенетическую роль здесь играют межуточный отёк и миофиброз [10, 14], а также нарушение пропускной способности артериол, отражением чего служит нарастание значений ЗПД и ИК.

Указанные патологические сдвиги во внеклеточном матриксе и в микроциркуляторном русле миокарда ведут к серьёзным повреждениям функционально активной части сердечной мышцы — КМЦ [7, 11, 14] (таблица 2). Последние отвечают на деструктивные воздействия набором неспецифических структурных изменений [7, 11, 17].

Одним из наиболее информативных морфометрических параметров является диаметр КМЦ, измеренный на уровне ядра [1, 12, 14, 17]. 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 [12, 14].

На нашем материале четко прослеживается нарастание диаметра КМЦ в первые 20 лет нейролептической терапии. Затем этот показатель так же достоверно снижается и, хотя не достигает нормального уровня, но статистически становится неотличающимся от контрольных цифр. При этом среднее квадратичное отклонение (δ — сигма) показателя диаметра КМЦ в 8-й группе наблюдений в 3,8 раза выше, чем в контроле. Это свидетельствует о значительном разбросе величин указанного признака [5] в связи с тем, что в миокарде при достаточно длительном сроке приёма нейролептиков (более 20 лет) патологические изменения характеризуются как гипертрофией, так и атрофией КМЦ.

Определенный интерес представляет проследить соотношение атрофированных, нормотрофных и гипертрофированных КМЦ в ткани миокарда на разных этапах нейролептической терапии (таблица 2). По нашим данным число нормотрофных КМЦ по мере удлинения времени

антипсихотической терапии достоверно и значительно снижается, но после 10-летнего приема нейролептиков этот процесс замедляется. Так, изучаемые показатели в 4—7-й группах существенно не различаются между собой, но статистически значимо отличны от таковых в контроле и 2—3-й группах наблюдений.

Таблица 2.

Изменения КМЦ при кардиотоксическом действии нейролептиков

Группа	Диаметр КМЦ [мкм]	Тип КМЦ			Диаметр ядер КМЦ [мкм]	Выраженность дегенеративных изменений КМЦ [%]
		Атрофированные	Нормотрофные	Гипертрофированные		
1	15,1±1,5	1,2±2,1	96,2±3,7	2,6±3,1	5,1±1,1	0
2	16,0±2,8	6,6±5,8	79,2±9,5 *	14,2±8,2 *	5,2±1,3	3,5±4,3
3	17,8±3,1	9,4±5,0 *	72,2±7,7 *	18,4±6,7 *	5,4±1,4	6,9±4,4 *
4	23,4±3,3 */**/***/	19,1±6,8 */**/***/	42,6±8,5 */**/***/	38,3±8,4 */**/***/	7,2±2,1	10,7±5,3 */**
5	30,8±4,1 */**/***/ #	29,1±8,1 */**/***/	35,4±8,6 */**/***/	35,5±8,6 */**/***/	7,4±2,8	16,7±6,7 */**/***/
6	24,8±5,2 */**/***/	36,9±9,5 */**/***/ #	42,5±9,7 */**/***/	20,6±7,9 */ # / ##	7,6±4,0	23,4±8,3 */**/***/ #
7	20,4±6,4 ##	42,8±10,2 */**/***/ #-##	38,7±10,1 */**/***/	18,5±8,0 */ # / ##	7,6±4,3	34,2±9,8 */**/***/ # / ##
8	18,3±7,4 ##	45,1±12,6	37,9±12,3 */**/***/	17,0±9,5 */ # / ##	7,7±4,8	35,2±12,1 */**/***/ # / ##

*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;*

— достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 4;

— достоверное различие ($p < 0,05$) с группой 5.

В то же время, такие же устойчивые, но диаметрально противоположные сдвиги показывают атрофированные КМЦ. Их число неуклонно нарастает, существенно и статистически значимо отличаясь от контроля уже после 5-

летнего приёма нейролептических препаратов. При этом в более поздние сроки (после 20 лет лечения) темпы и этого явления снижаются.

Количество гипертрофированных КМЦ подвержено направленным колебаниям. Так, уже во 2-й группе кардиотоксическое действие нейролептиков вызывает заметное и достоверное его увеличение, которое достигает максимума в 4-й группе. Затем (после 20 лет терапии) относительное число гипертрофированных КМЦ снижается практически до уровня 2—3-й групп.

По мере увеличения сроков воздействия нейролептических препаратов нарастают частота и степень выраженности дистрофических и дегенеративных изменений КМЦ. К ним относятся сегментарные и субсегментарные контрактуры, внутриклеточный миоцитоллиз, глыбчатый распад миофибрилл, цитолиз, четко выявляющиеся с помощью поляризационной микроскопии [7, 11, 13]. Особо следует отметить распространенность в 7-й и 8-й группах наблюдений (после 25 лет приёма нейролептиков) дистрофических изменений КМЦ различной степени, что достоверно отличается от значений указанного показателя в других группах. Однако между собой эти группы по данному показателю существенно не различаются. По-видимому, 25-летний стаж использования антипсихотических препаратов является тем временным порогом, за которым следуют тяжелые необратимые дегенеративные изменения миокарда.

Для структурных повреждений КМЦ при достаточно длительной (свыше 10 лет) нейролептической терапии, как видно из результатов нашего исследования, характерна тенденция к увеличению размеров ядер, не достигающая, однако, статистически значимого уровня. Обращает на себя внимание выраженное увеличение среднего квадратичного отклонения (δ — сигмы) показателей диаметра ядер КМЦ (5,6 и 19,0 в 1-й и 8-й группах соответственно), свидетельствующее о резком усилении ядерного полиморфизма [5]. При этом подобные изменения ядер КМЦ расцениваются как предиктор нарушения биосинтеза белков, ведущего к уменьшению

объёмной плотности миофиламентов и другим дистрофическим внутриклеточным процессам [11, 14, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологические сдвиги микроструктуры миокарда, прослеженные при нейролептической терапии шизофрении, отражают глубокие тканевые изменения компенсаторно-приспособительного, дистрофически-дегенеративного и склеротического характера, развертывающиеся в процессе реализации кардиотоксического эффекта антипсихотических препаратов.

В ходе морфогенеза указанной патологии нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда, что сопровождается развитием интерстициального отёка и миофиброза, приводящих к снижению объёма паренхимы. При этом первоначально нарастают процессы гипертрофии КМЦ, носящие компенсаторный характер. В дальнейшем, наоборот, на первый план выступают их дегенеративные и атрофические изменения, обуславливающие, в конечном итоге, прогрессирование миокардиальной дисфункции, нередко заканчивающееся клинической манифестацией фатальной сердечной недостаточности.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 348 с.
2. Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2008. — Т. 6, вып. 4. — С. 13—17.
3. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. — 2009. — № 8. — С. 13—16.
4. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 41—45.
5. Гуцол А.А, Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей.

Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.

6. Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика // Психиат. психофармакотер. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 13—17.
7. 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.
8. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 78—90.
9. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. — М.: Диалектика, 2008. — 320 с.
10. Морфологические критерии декомпенсации миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией / Ильинский И.М., Можейко Н.П., Хубутя М.Ш. и [др.] // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. — 2000. — № 1. — С. 27—31.
11. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука, 1991. — 352 с.
12. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. — Л.: Медицина, 1982. — 288 с.
13. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. — Новосибирск: Наука, 1972. — 212 с.
14. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. — Тверь: Триада, 2003. — 448 с.
15. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine / Killian J., Kerr K., Lawrtnce C. [et al.] // Lancet. — 1999. — V. 354. — P. 1841—1845.
16. Nuclear size of myocardial cells in end-stage cardiomyopathies / Yan S.V., Finato N., Di Loreto C. [et al.] // Annal. Quant. Cytol. Histol. — 1999. — V. 21, № 2. — P. 174—180.
17. 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.