

МОРФОЛОГИЯ СЕРДЦА В МАНИФЕСТНОЙ СТАДИИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

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

HEART MORPHOLOGY IN THE MANIFEST STAGE OF THE NEUROLEPTIC CARDIOMYOPATHY

Volkov Vladimir Petrovitch

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

АННОТАЦИЯ

Изучение состояния сердца в ходе морфогенеза нейролептической кардиомиопатии показало, что в латентную стадию заболевания происходит процесс ремоделирования органа, а определяющую патогенетическую роль играют микроциркуляторные нарушения. Манифестная стадия характеризуется прекращением ремоделирования на органном уровне. Ведущее значение в прогрессировании патологии приобретают стромальные изменения миокарда (развёрнутая фаза), а затем дистрофия и атрофия его паренхимы (терминальная фаза).

ABSTRACT

Studying of a condition of heart during a morphogenesis of an neuroleptic cardiomyopathy showed that in a latent stage of a disease there is a process of remodeling of body, and the defining pathogenetic role is played by microcirculatory violations. The manifest stage is characterized by the remodeling termination at organ level. Leading value in progressing of pathology is gained by stromal changes of a myocardium (the developed phase), and then dystrophy and an atrophy of its parenchyma (a terminal phase).

Ключевые слова: нейролептическая кардиомиопатия, клинические стадии, морфологические изменения сердца.

Keywords: neuroleptic cardiomyopathy, clinical stages, morphological changes

of heart.

Нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) — одно из серьёзных осложнений психотропной терапии, обусловленное побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов [3, 4, 16, 17].

Заболевание относится к вторичным специфическим токсическим (метаболическим) дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП) [9, 13] и характеризуется диффузным поражением миокарда, резким снижением его сократительной функции и, как следствие, прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3, 5, 9].

Клиническое течение НКМП имеет две стадии: I — латентную, функционально почти полностью компенсированную, и II — манифестную, проявляющуюся определённой симптоматикой. Более детальный анализ позволяет подразделить манифестную стадию на две фазы — развёрнутую (II-а) и терминальную (II-б) [3, 10]. При первой клинически отчётливо определяются кардиальные нарушения, но без выраженных признаков застойной ХСН. При второй на первый план выступает клиника ХСН.

Диагностика НКМП трудна, так как её симптоматология не имеет специфических черт. Заболевание развивается медленно и на первых порах малозаметно. В латентную стадию оно практически ничем не проявляется. В этот период жалобы больных носят неопределённый характер или вообще отсутствуют. Наиболее часто отмечается утомляемость, а также одышка при значительной физической нагрузке.

Физикальные находки в латентной стадии НКМП также немногочисленны и неспецифичны. Как правило, наблюдается тахикардия, служащая практически постоянным явлением при приёме нейролептиков [4]. Аускультативно определяется приглушение сердечных тонов. Границы сердца, обычно, мало изменены. Со стороны артериального давления (АД) существенно преобладают гипо- и нормотония; незначительная артериальная гипертензия (АГ) наблюдается лишь, примерно, в $\frac{1}{3}$ случаев [10].

На электрокардиограмме (ЭКГ) в этот период наиболее часто присутствуют следующие патологические знаки [9]: 1) диффузные мышечные изменения; 2) различные виды нарушения проводимости, в частности, блокада левой ножки пучка Гиса; 3) отклонение электрической оси сердца влево; 4) перегрузка правых отделов сердца; 5) гипертрофия левого желудочка.

В развёрнутой фазе манифестной стадии клиника НКМП проявляется достаточно отчётливо, но отсутствуют или слабо заметны признаки ХСН. Жалобы больных более определённые: слабость, утомляемость, сердцебиение, одышка при значительной физической нагрузке, иногда преходящие боли в области сердца. Физикально отмечаются глухость сердечных тонов, некоторое расширение границ сердца, тахикардия, непостоянное тахипноэ. В этот период одинаково часто встречается стабильно нормальное и лабильное АД с тенденцией к умеренной АГ [10].

Терминальная фаза манифестной стадии течения НКМП характеризуется присоединением к уже перечисленным симптомам известных проявлений нарастающей застойной ХСН, таких, как: одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, ортопноэ, увеличение печени, периферические и полостные отёки, иногда анасарка и т. д. Границы сердца перкуторно умеренно, реже более значительно, расширены, что подтверждается рентгенологически. Сердечные тоны глухие, почти всегда присутствует тахикардия, часто аритмия. Чуть более чем у $\frac{1}{4}$ больных наблюдается умеренная АГ, и ещё у 13,6 % пациентов АД постоянно превышает 150/100 мм рт. ст. [10].

На ЭКГ при клинической манифестации НКМП (II стадия) наиболее настораживающими феноменами выступают: 1) нарушения проводимости; 2) удлинение интервала QT, пересчитанного по формуле Базетт — скорректированный интервал QT (QTc); 3) перегрузка правых отделов сердца [9].

Патофизиологические сдвиги в организме больных НКМП, проявляющиеся приведённой клинической симптоматикой, свойственной каждому периоду морфогенеза заболевания, имеют в своей основе морфологические изменения сердца на разных уровнях организации (органном,

тканевом, клеточном). Патоморфология НКМП в латентной и обобщённо в манифестной стадиях представлена в наших предыдущих публикациях [6, 7]. Однако дифференцированного сравнительного изучения состояния сердца на разных уровнях морфологического исследования в каждой из фаз манифестной стадии до настоящего времени не проводилось. Рассмотрение этого вопроса и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

Изучены протоколы вскрытий 80 умерших в возрасте от 16 до 77 лет (мужчин — 60, женщин — 20), у которых на секции выявлена НКМП. Из них у 36 больных заболевание находилось в I (латентной) стадии (гр. 1), у 44 — во II (манифестной) стадии: ст. II-а — 15 (гр. 2), ст. II-б — 29 (гр. 3).

Обработаны также данные протоколов 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 (гр. сравнения). Полученные в этой группе параметры сердца приняты за условную норму (УН).

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 (гр. 1 — 24, гр. 2 — 13, гр. 3 — 21, гр. сравнения — 22). 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 кардио- и цитометрия кардиомиоцитов (КМЦ), определен удельный объём гипертрофированных (УОГК), атрофированных (УОАК), а также (методом поляризационной микроскопии) дистрофичных (УОДК) КМЦ. Приведённые параметры характеризуют состояние трёх структурных составляющих миокарда: паренхимы, стромы и сосудистой сети. Подробное изложение методик выполненного морфометрического исследования можно найти в соответствующей литературе [1, 11, 12, 19].

Результаты исследования обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6,0») с уровнем значимости различий 95 % и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены итоги исследования, проведённого на органном (макроскопическом) уровне.

Как следует из анализа таблицы, все макроскопические параметры сердца при НКМП существенно и достоверно отличаются от УН. Наряду с этим, статистически значимых различий массы сердца в различных стадиях и фазах течения заболевания не выявлено. То же самое можно сказать относительно степени дилатации сердца и соотношения величин объёма желудочков, наблюдаемых в ходе морфогенеза НКМП.

Таблица 1.

Макроскопическая характеристика сердца в ходе морфогенеза НКМП

Группа	Масса [г]	К_о [%]	К_л [%]
1	355±9	41,4±1,0	40,2±0,7
2	358±12	42,6±1,7	40,3±0,8
3	361±10	43,2±1,5	40,6±0,7

Гр. сравн.	300± 3	32,1± 0,5	39,1±0,6
-------------------	--------	-----------	----------

Эти данные свидетельствуют о том, что процесс ремоделирования сердца, происходящий в течение развития НКМП на органном уровне заканчивается с переходом заболевания в манифестную стадию. Дальнейшее прогрессирование миокардиальной дисфункции, приводящее к развитию ХСН, обусловлено нарастающими изменениями микроструктуры сердечной мышцы и соответствующих её компонентов: паренхимы (КМЦ), стромы (внеклеточного матрикса) и микроциркуляторного русла. Другими словами, ремоделирование сердца в манифестную стадию НКМП переходит на более глубокие тканевой и клеточный уровни организации.

Результаты изучения структурных повреждений миокарда в ходе морфогенеза НКМП отражены в табл. 2. Первое, что следует из приведённых в ней данных, это заметное и статистически значимое отличие всех рассчитанных при НКМП параметров от УН. Сравнение же этих параметров в изученных группах наблюдений между собой выявляет определённые закономерности.

Так, в латентной стадии НКМП выявляются, прежде всего, нарушения микроциркуляции, отражением чего служит нарастание величин ЗПД и ИК. Сосудистые изменения влекут за собой существенные патологические сдвиги во внеклеточном матриксе миокарда, проявляющиеся усилением интерстициального отёка и развитием миофиброза (увеличение, соответственно, ЧИО и СПО). Следствием описанных патологических процессов являются повреждения КМЦ, носящие вначале компенсаторно-приспособительный характер в виде клеточной гипертрофии [2, 15]. В меньшей степени наблюдаются дистрофически-дегенеративные и атрофические паренхиматозные изменения.

Таблица 2.

Морфометрические показатели миокарда в ходе морфогенеза НКМП

Г р у	Микроциркулят орное русло	Внеклеточный матрикс	Кардиомиоциты
----------------------	--	---------------------------------	----------------------

п п а	ЗПД [МКМ]	ИК	ЧИО [%]	СПО [%]	УОГК [%]	УОДК [%]	УОАК [%]
1	189,3±5 1,8*	1,54±0, 21 *	36,4±6, 1 *	39,2±6, 2 *	37,3±6, 1 *	12,8±4, 2 *	23,6±5, 4 *
2	282,5±8 2,2 *	1,61±0, 18 *	75,8±5, 8 * **	70,7±5, 7 * **	20,1±6, 6 * **	27,7±5, 1 * **	36,6±6, 1 * **
3	289,0±7 9,1 *	1,70±0, 17 *	78,8±4, 6 * **	73,7±4, 7 * **	16,5±6, 4 **	37,4±4, 6 * ** ***	46,9±5, 4 * ** ***
Гр. срав н.	111,3±1 7,9	1,22±0, 10	7,1±4,6	8,1±5,0	10,2±5, 0	2,2±2,6	4,8±3,6

*Примечание: * — статистически значимые различия с гр. сравнения;
** — статистически значимые различия с гр. 1;
*** — статистически значимые различия с гр. 2.*

Как уже указывалось, характеристика микроструктуры миокарда в манифестной стадии НКМП представлена в ряде наших предыдущих публикаций [6, 7]. В данной работе новым моментом является её изучение с учётом выделения фаз указанной стадии — развёрнутой и терминальной.

В развёрнутой фазе манифестной стадии (гр. 2) значительно нарастает выраженность патологических процессов во внеклеточном матриксе сердечной мышцы — межучочный отёк, принимающий хронический характер, а также миофиброз и мелкоочаговый (заместительный) кардиосклероз. Показатели, характеризующие состояние микроциркуляторного русла, статистически не отличаются от таковых в латентной стадии НКМП (гр. 1).

Число гипертрофированных КМЦ заметно снижается, хотя остаётся значительно выше УН. Параллельно статистически достоверно усиливаются дистрофические и атрофические процессы, происходящие в КМЦ, отражаемые статистически значимым увеличением таких показателей, как УОДК и УОАК.

Таким образом, в развёрнутой фазе манифестной стадии сосудистые нарушения перестают играть определяющую роль в процессе морфогенеза

заболевания на тканевом и клеточном уровнях, а главное значение приобретают стромальные изменения, изначально вызванные именно патологией микроциркуляции и ведущие к существенному дисбалансу фракций КМЦ.

Вследствие описанного происходит дальнейшее нарастание патологических сдвигов в паренхиме миокарда, и заболевание переходит в терминальную фазу манифестной стадии (гр. 3).

Фракция гипертрофированных КМЦ продолжает сокращаться, статистически возвращаясь на уровень УН. Заметно нарастают и выходят на первый план дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ (достоверное увеличение УОДК и УОАК по сравнению с гр. 2). Эти процессы, согласно данным литературы, расцениваются как бесспорный показатель прогрессирующей миокардиальной дисфункции [2, 15].

В этот период выявляется выраженный ядерный полиморфизм КМЦ, который документирован значительным увеличением среднеквадратичного отклонения (сигмы- δ) показателя диаметра ядер КМЦ и служит маркёром глубоких нарушений внутриклеточного обмена, ведущих к дегенерации клеток [2, 14, 15, 18—20].

Величины других показателей микроструктуры миокарда колеблются на уровне тенденции — их различия с предыдущей группой исследования статистически незначимы.

Эти данные говорят о том, что основное значение в терминальной фазе манифестной стадии заболевания имеют дистрофия и атрофия паренхимы, являющиеся исходом происходивших ранее патологических процессов в микрососудистом русле и во внеклеточном матриксе миокарда. Указанные паренхиматозные изменения составляют материальную основу финальной миокардиальной дисфункции, клинически проявляющейся развитием фатальной ХСН.

Таким образом, цепь патологических процессов, развивающихся в сердце на тканевом и клеточном уровнях организации, представляет из себя как бы своеобразную эстафету структурных изменений миокарда. На начальном этапе

лидером являются микроциркуляторные нарушения. Затем подключаются и выходят на первый план повреждения внеклеточного матрикса в виде интерстициального отёка и кардиосклероза. На заключительном этапе заболевания превалируют дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ.

Заключение

Проведённое исследование показало, что в ходе морфогенеза НКМП наблюдается не только определённая стадийность клинических проявлений заболевания, но и соответствующая этому цепь патологических сдвигов во всех структурах миокарда — паренхиме, строме и микрососудистом русле.

При этом в латентную стадию заболевания определяющее значение в прогрессировании патологии имеют микроциркуляторные нарушения, постепенно приводящие в дальнейшем к стромальным изменениям и, через них, к повреждениям КМЦ.

В развёрнутой фазе манифестной стадии, сосудистые процессы отступают на второй план, а ведущую роль приобретают патологические сдвиги во внеклеточном матриксе. Вместе с тем, параллельно нарастают повреждения паренхимы, причём их компенсаторно-приспособительный характер (гипертрофия КМЦ) сменяется преобладанием дистрофически-дегенеративных и атрофических клеточных изменений.

В терминальной фазе манифестной стадии НКМП ключевыми патогенетическими факторами служат дистрофия и атрофия паренхимы миокарда. Они являются материальной основой развития тяжёлой ХСН и протекают на фоне более ранних изменений микрососудистого русла и стромы сердечной мышцы.

Указанным микроструктурным патологическим сдвигам в сердечной мышце соответствует перестройка сердца на органном уровне. В латентной стадии НКМП его макроскопическое ремоделирование отражает компенсаторно-приспособительные процессы, направленные на сохранение насосной функции сердца.

Манифестная стадия заболевания характеризуется прекращением ремоделирования на органном уровне, а дальнейшая прогрессивность миокардиальной дисфункции происходит за счёт описанных выше патологических изменений миокарда на тканевом и клеточном уровнях организации.

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. 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. Волков В.П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011 — № 5. — С. 30—33.
6. Волков В.П. Морфологические особенности нейролептической кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: международная заочная научная конференция (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — С. 33—36.
7. Волков В.П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кард. журн. — 2012. — № 3 (95). — С. 68—73.
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. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. — 2012. — Т. 10, — № 1. — С. 13—16.

10. Волков В.П. Динамикам артериального давления при нейролептической кардиомиопатии // Инновации в науке: материалы XIX международной заочной научно-практической конференции (22 апреля 2013 г.). Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 130—137.
11. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Томский ун-т, 1988. — 136 с.
12. 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.
13. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 3, — № 2. — С. 58—60.
14. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск, 1972. — 212 с.
15. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2003. — 448 с.
16. 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.
17. Buckley N.A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. — 2000. — V. 23. — P. 215—228.
18. 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.
19. 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.
20. 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.