# ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**В. Волков**, кандидат медицинских наук
Тверской центр судебных экспертиз
**E-mail:** patowolf@yandex.ru

*Морфометрическим методом и путем расчета коэффициента Коэна определено влияние возраста на патоморфологические изменения сердца на разных уровнях его организации при развитии нейролептической кардиомиопатии (НКМП). Установлено, что решающее значение имеет не возрастной фактор, а побочное кардиотоксическое действие антипсихотиков, приводящее в конечном счете к развитию НКМП.*

**Ключевые слова:** кардиология, антипсихотики, кардиотоксичность, нейролептическая кардиомиопатия, патоморфология сердца, уровни организации, морфометрия, влияние возраста.

Благодаря активной терапии как психической, так и соматической патологии значительно увеличилась продолжительность жизни психически больных, в частности страдающих шизофренией [2, 7]. Этот процесс сопровождается существенным расширением периода приема антипсихотических препаратов (АП), что заметно удлиняет время их повреждающего кардиотоксического воздействия на сердце, результатом чего может явиться развитие такой витально опасной ятрогенной патологии, как нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) [3, 4, 11, 13]. Параллельно протекают и естественные онтогенетические инволюционные процессы [5].

Как взаимодействуют между собой эти два фактора и как их совместное влияние отражается на состоянии миокарда, этот вопрос остается открытым. В литературе каких-либо сведений по этой проблеме найти не удалось. Между тем внесение в нее ясности имеет немаловажное практическое значение, поскольку АП обычно назначают психиатры, которые, как правило, мало осведомлены в вопросах кардиологии [14].

Целью данной работы явилось изучение влияния возраста на морфологию миокарда у больных с НКМП. Проведено морфометрическое изучение сердца на разных уровнях его организации (органном, тканевом и клеточном). Материалом для исследования послужили сердца 140 лиц (83 мужчин и 57 женщин), умерших в возрасте моложе 35 и старше 55 лет. Все посмертные диагнозы верифицированы на аутопсии. Не изучали сердца лиц с выраженными признаками метаболического синдрома (повышенная масса тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет), хронической легочной патологией с гипертензией в малом круге кровообращения, кахексией.

Материал был подразделен на 4 группы: 1-ю и 2-ю составили 42 молодых и 39 пожилых пациентов общесоматиче-

ского стационара, не получавших АП, не имевших сердечной патологии и умерших от некардиальных причин. В 3-ю и 4-ю группы вошли 27 молодых и 32 пожилых психически больных, получавших АП и страдавших НКМП.

Анализировались следующие макроскопические параметры сердца: масса (m), внешний объем без предсердий (V), коэффициент объема ($K_о$), коэффициент левого желудочка ($K_л$), масс-объемное отношение (МОС), индекс плотности миокарда (ИПМ).

Микроморфометрически изучен миокард 18 молодых (10 мужчин и 8 женщин) и 43 пожилых больных (32 мужчина и 11 женщин), распределенных по 4 выделенным группам следующим образом: 1-я – 12 человек, 2-я – 6, 3-я – 20, 4-я – 23.

Парафиновые срезы образцов из разных отделов левого желудочка сердца окрашивали гематоксилином и эозином. Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Размеры тех или иных структур миокарда определяли с помощью окулярмикрометра, объем – методом точечного счета [1, 8]. Вычисляли такие показатели, как зона перикапиллярной диффузии (ЗПД), индекс Керногана (ИК), стромально-паренхиматозное отношение (СПО), частота интерстициального отека (ЧИО), удельный объем гипертрофированных (УОГК), атрофированных (УОАК) и дистрофичных (УОДК) кардиомиоцитов (КМЦ). Приведенные параметры характеризуют морфофункциональное состояние 3 структурных компонентов миокарда: микроциркуляторного русла (МЦР) – ЗПД и ИК, стромы или внеклеточного матрикса (ВКМ) – СПО и ЧИО, сократительной паренхимы, т.е. КМЦ – УОГК, УОАК и УОДК.

Математический анализ полученных количественных данных включал в себя вычисление такого индекса, как размер эффекта по J. Cohen (d'C) [10, 12], который в количественном выражении определяет силу воздействия изучаемого фактора на тот или иной объект исследования [9, 10]. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 с уровнем значимости различий ≥95% ($p \leq 0,05$).

Сравнение изученных показателей в 1-й и 2-й группах (табл. 1) выявляет существенные и статистически значимые онтогенетические изменения 4 из 6 параметров. Так, с возрастом m нарастает, в то время как V, хотя тоже увеличивается, но лишь на уровне тенденции. В силу этого уровень МОС тоже, хотя и незначительно, но все же статистически значимо, повышается.

Величина $K_о$ практически не меняется, что говорит об отсутствии возрастного расширения желудочков сердца. Напротив, соотношение объемов желудочков с возрастом изменяется в пользу правого, так как $K_л$ во 2-й группе заметно и статистически значимо понижается.

В пожилом возрасте ИПМ также существенно нарастает. Это неудивительно, поскольку установлено, что данный показатель отражает изменения ВКМ, в частности степень развития миофиброза [6], который нередко наблюдается в ходе возрастных инволютивных процессов, протекающих в сердечной мышце [5].

Расчет d'C в сравниваемых 1-й и 2-й группах (табл. 2) показывает, что влияние возраста на такие органометрические параметры сердца, как m и ИПМ, соответствует средней степени, на $K_о$ – незначительной, а на остальные – малой. Данные, представленные в обеих таблицах, полностью согласуются между собой.

В ходе ремоделирования сердца при развитии НКМП (3-я и 4-я группы) наблюдается нивелирующее влияние последней на степень выраженности онтогенетических сдвигов органометрических параметров (см. табл. 1). Весьма слабовыраженные возрастные морфологические изменения сердца на патологическом фоне, создаваемом наличием НКМП, статистически значимо улавливаются лишь у такого показателя, как $K_л$. Это отражает некоторое преобладание расширения левого желудочка по сравнению с правым [6].

Величины d'C для всех сравниваемых показателей в 3-й и 4-й группах (см. табл. 2) находятся в пределах малых и незначительных границ. Другими словами, сила влияния возраста на макроскопическое состояние сердца у больных, страдающих НКМП, крайне мала, а все выявленные изменения обусловлены развитием указанной ятрогенной патологии.

Результаты сравнительного анализа динамики показателей в парных 1–3-й и 2–4-й группах, т.е. у лиц одного возраста соответственно без НКМП и при развитии таковой, еще раз убедительно подтверждают выдвинутое положение. В обеих парах сравниваемых групп развитие НКМП ведет к выраженному ремоделированию сердца, что документируют статистически значимые изменения подавляющего большинства изученных органометрических параметров (см. табл. 1).

Таблица 1

**Органометрические параметры сердца (M±m)**

| Группа | Показатель | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | V | $K_о$ | $K_л$ | МОС | ИПМ |
| 1-я | 283±7[2–4] | 127,1±5,8[3, 4] | 32,0±0,5[3, 4] | 40,0±0,5[2, 4] | 2,22±0,07[2] | 4,16±0,14[2–4] |
| 2-я | 312±6[1, 3, 4] | 134,7±6,7[3, 4] | 32,2±0,5[3, 4] | 38,5±0,6[1, 3, 4] | 2,32±0,06[1, 3, 4] | 4,60±0,12[1, 3, 4] |
| 3-я | 350±13[1, 2] | 160,2±6,3[1, 2] | 41,9±0,7[1, 2] | 39,7±0,7[2, 4] | 2,18±0,05[2] | 6,09±0,17[1, 2] |
| 4-я | 367±12[1, 2] | 170,1±8,1[1, 2] | 42,3±0,9[1, 2] | 40,80±0,09[1–3] | 2,15±0,07[2] | 6,30±0,16[1, 2] |

***Примечание.*** Здесь и в табл. 3: 1–4 – номера групп, от которых данная группа статистически значимо отличается по данному признаку.

Таблица 2

**Коэффициент Коэна органометрических параметров сердца**

| Группы | Показатель | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | m | V | $K_о$ | $K_л$ | МОС | ИПМ |
| 1–2-я | 0,789 | 0,204 | 0,069 | -0,452 | 0,271 | 0,6 |
| 1–3-я | 1,285 | 1,084 | 3,243 | -0,098 | -0,129 | 2,469 |
| 2–4-я | 1,096 | 0,837 | 2,589 | 0,804 | -0,456 | 2,146 |
| 3–4-я | 0,265 | 0,261 | 0,095 | 0,453 | -0,094 | 0,248 |

Таблица 3

**Микроморфометрические показатели миокарда (M±m)**

| Группа | Показатель | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | МЦР | | ВКМ | | КМЦ | | |
| | ЗПД | ИК | СПО | ЧИО | УОГК | УОАК | УОДК |
| 1-я | 105,5±8,4[2–4] | 1,17±0,05[2–4] | 6,5±1,7[2–4] | 4,0±0,9[2–4] | 5,7±1,1[2–4] | 1,9±0,3[2–4] | 1,3±0,5[2–4] |
| 2-я | 122,8±10,4[1, 3, 4] | 1,33±0,07[1, 3, 4] | 11,4±2,1[1, 3, 4] | 13,3±1,6[1, 3, 4] | 19,3±1,7[1, 3, 4] | 10,6±0,9[1, 3, 4] | 4,0±0,7[1, 3, 4] |
| 3-я | 238,3±14,2[1, 2] | 1,51±0,12[1, 2] | 56,1±3,7[1, 2] | 58,8±2,9[1, 2] | 24,6±1,9[1, 2] | 32,7±3,2[1, 2] | 24,3±1,3[1, 2] |
| 4-я | 253,6±11,8[1, 2] | 1,69±0,15[1, 2] | 61,1±4,1[1, 2] | 62,3±3,3[1, 2] | 26,8±2,7[1, 2] | 37,3±3,4[1, 2] | 26,1±1,9[1, 2] |

Сила влияния («размер эффекта») развития НКМП в любом возрасте для подавляющего большинства изученных количественных показателей очень высока (см. табл. 2). Указанный факт однозначно доказывает решающую роль именно НКМП в ремоделировании сердца на органном уровне организации.

Таким образом, анализ динамики макроморфометрических параметров сердца в аспекте онтогенеза и при развитии НКМП наглядно показывает отсутствие какого-либо существенного влияния возраста на состояние изучаемого органа при наличии НКМП.

Количественные результаты морфометрического изучения миокарда по группам исследования и итоги расчета d'C представлены в табл. 3 и 4. Их анализ позволяет выделить следующие узловые моменты.

Сравнение всех изученных показателей в 1-й и 2-й группах (табл. 3) выявляет существенные и статистически значимые онтогенетические изменения, выраженные в разной степени, но имеющие одинаковую направленность по восходящей. Это свидетельствует о том, что по мере старения организма глубоко повреждаются все структурные компоненты сердечной мышцы – МЦР, ВКМ и КМЦ.

В ходе онтогенеза постепенно нарушаются процессы микроциркуляции в миокарде и коллагеногенеза в его ВКМ, что сопровождается развитием интерстициального отека и миофиброза, которые, в свою очередь, приводят к паренхиматозным повреждениям. При этом наряду с явлениями компенсаторно-приспособительного характера опережающими темпами развертываются дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения, заметно снижающие сократительные резервы миокарда и обусловливающие возрастное усиление проявлений миокардиальной дисфункции.

Расчет d'C в 1-й и 2-й сравниваемых группах (см. табл. 4) подтверждает сильное влияние возраста на структуру сердечной мышцы у лиц без кардиальной патологии.

Напротив, при развитии НКМП (3-я и 4-я группы) наблюдается ее нивелирующее влияние на степень выраженности онтогенетических сдвигов в миокарде (см. табл. 3), т.е. НКМП вызывает настолько глубокие морфологические повреждения миокарда, что возрастные изменения на таком патологическом фоне практически не улавливаются.

Об этом же свидетельствуют и монотонные величины d'C для каждого сравниваемого показателя (см. табл. 4), которые находятся вблизи нижней границы интервала градации, обозначаемой как «малая». Это говорит о том, что влияние возраста на состояние сердечной мышцы у больных, страдающих НКМП, крайне мало, а все выявленные изменения обусловлены развитием указанной ятрогенной патологии.

Данный тезис еще раз убедительно подтверждают результаты сравнительного анализа динамики показателей в парных 1–3-й и 2–4-й группах, т. е. у лиц одного возраста соответственно без НКМП и при развитии таковой.

В обеих парах сравниваемых групп НКМП сопровождается глубокими и статистически значимыми патоморфологическими сдвигами в миокарде, затрагивающими все его структурные компоненты (см. табл. 3).

Важно отметить, что «размер эффекта» развития НКМП в любом возрасте для подавляющего большинства изученных количественных показателей очень высок (см. табл. 4).

Таким образом, анализ динамики морфометрических параметров миокарда в аспекте онтогенеза и при развитии НКМП наглядно показывает отсутствие какого-либо существенного влияния возраста на состояние сердечной мышцы у психически больных при наличии НКМП.

Обобщая все сказанное, можно констатировать, что при развитии НКМП у больных разного возраста решающее значение в генезе разнообразных патоморфологических изменений сердца на разных уровнях его организации (органном, тканевом и клеточном) имеет не возрастной фактор, а побочное кардиотоксическое действие АП, приводящее в конечном счете к развитию НКМП.

Таблица 4

**Коэффициент Коэна микроморфометрических показателей миокарда**

| Группы | Показатель | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | МЦР | | ВКМ | | КМЦ | | |
| | ЗПД | ИК | СПО | ЧИО | УОГК | УОАК | УОДК |
| 1–2-я | 0,653 | 0,981 | 0,914 | 2,923 | 3,679 | 6,237 | 1,657 |
| 1–3-я | 2,551 | 0,794 | 3,735 | 5,362 | 2,719 | 2,771 | 4,978 |
| 2–4-я | 2,567 | 0,563 | 3,36 | 3,486 | 0,649 | 1,851 | 2,738 |
| 3–4-я | 0,262 | 0,287 | 0,28 | 0,246 | 0,203 | 0,306 | 0,237 |

Этот вывод имеет важное практическое значение для клиники. Дело в том, что такая опасная кардиальная патология, как НКМП, ассоциированная с приемом АП, может развиться в любом возрасте. При этом именно побочное кардиотоксическое действие АП является определяющим моментом. Поэтому при проведении антипсихотической терапии у всех пациентов независимо от возраста необходим мониторинг состояния сердца как физикальными, так и инструментальными методами, прежде всего – с помощью электрокардиографии.

## Литература


1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / М.: Медицина, 1990; 384 с.
2. Волков В.П. Естественные причины смерти больных шизофренией // Псих. здоровье. – 2013; 12: 52–7.
3. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. – 2010; 12 (2): 41–5.
4. Волков В.П. Клиническая характеристика нейролептической кардиомиопатии. Актуальные проблемы терапевтической клиники: коллективная научная монография. Под ред. В.П. Волкова / Новосибирск: СибАК, 2013; с. 94–116.
5. Волков В.П. Морфология миокарда в аспекте онтогенеза: морфометрическое исследование. Инновации в науке. Сб. ст. по матер. L междунар. науч.-практ. конф. №10 (47) / Новосибирск: СибАК, 2015; с. 93–100.
6. Волков В.П. Новый метод органометрии сердца. Параклинические дисциплины: новые методы и диагностические возможности: коллективная монография. Под ред. В.П. Волкова / Новосибирск: СибАК, 2014; с. 78–100.
7. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журн. неврол. психиат. – 2009; 109 (5): 14–9.
8. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей / Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988; 136 с.
9. Шмуклер А.Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиат. психофармакотер. – 2012; 14 (5): 4–13.
10. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences. Eds. J. Cohen, P. Cohen, S.G. West et al. / Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Ass., 2003; 736 p.
11. Buckley N., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic rugs // Drug Saf. – 2000; 23 (3): 215–28.
12. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. / Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Ass., 1988; 567 p.
13. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs // Hum. Psychopharmacol. – 2008; 23 (Suppl. 1): 3–14. DOI:10.1002/hup.915
14. Thomas S. Drug-induced QT interval prolongation / Br. J. Clin. Pharmacol. – 1996; 42 (3): 399–400.


**INFLUENCE OF AN AGE FACTOR ON THE PATHOMORPHOLOGY OF A HEART AT THE ANTIPSYCHOTIC CARDIOMYOPATHY**


***V. Volkov**, Candidate of medical sciences*
*Tver Center for Forensic Examinations*



*By a morphometric method of research and calculation of Cohen's coefficient is determined the force of impact of an age factor on pathomorphological changes of heart at the different levels of his organization at development of a neuroleptic cardiomyopathy. It is established that at patients of different age crucial importance plays not an age factor, but side cardiotoxic effect of antipsychotics leading finally to development of the neuroleptic cardiomyopathy.*



**Key words:** cardiology, antipsychotics, cardiotoxicity, neuroleptic cardiomyopathy, pathomorphology of heart, levels of organization, morphometry, influence of age.