

УДК

Ватутин Н.Т., Василенко И.В., Кетинг Е.В., Калинкина Н.В.

**Морфологические изменения миокарда при хроническом воздействии
антрациклиновых антибиотиков.**

Кафедра госпитальной терапии Донецкого государственного медицинского
университета им. М. Горького,

Онкогематологический центр института неотложной и восстановительной хирургии
АМН Украины, г.Донецк.

Ключевые слова: антрациклиновые антибиотики, повреждения сердца, морфологические изменения.

Введение. Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда обладают выраженным кардиотоксическим действием, которое нередко служит основным лимитирующим фактором проведения адекватной цитостатической терапии (Grenier M. et al., 1998). Согласно данным литературы (Ferrans V.J. et al., 1997), гистологические изменения, развивающиеся при введении антрациклиновых антибиотиков, затрагивают практически все компоненты миокарда и могут варьировать от легких, не нарушающих его функциональное состояние, до тяжелых повреждений, приводящих к развитию застойной сердечной недостаточности.

С учетом результатов, полученных нами при изучении биоэлектрической активности сердца (Ватутин Н.Т. и соавт., 1999) и вазорегулирующей функции (Калинкина Н.В. и соавт., 2000) эндотелия у больных, получающих эти цитостатики (выявление у подавляющего большинства обследованных безболевого ишемически значимой депрессии сегмента ST и нарушения функционального состояния эндотелия), нам представилось интересным оценить морфологические сдвиги, возникающие в миокарде под их влиянием. При этом особое внимание привлекало состояние системы коронарного кровообращения.

Цель работы: изучить морфологические изменения, возникающие в миокарде экспериментальных животных при хроническом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

Материал и методы исследования. Хроническое кардиотоксическое действие доксорубина изучалось на 30 крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г, которым цитостатик вводился 2 раза в неделю в дозе 2 мг/кг (Капелько, Попович, 1990). Животные умерщвлялись по 10 особей под уретановым наркозом (1,6 г/кг) через 2, 4 и 6 недель при достижении суммарной дозы антрациклина 8, 16 и 24 мг/кг (1-я, 2-я и 3-я группы, соответственно). Группу контроля составили 10 особей той же линии, не получавших цитостатик. Образцы ткани левого и правого желудочков фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и проводили через целлоидин-парафин. Срезы толщиной 4 мкм, полученные при помощи ротационного микротомы, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, а также выполняли ШИК-реакцию. Препараты просматривались на микроскопе "Olympus-BX40".

Результаты и их обсуждение. В миокарде крыс контрольной группы определялись нормальные мышечные волокна, которые равномерно окрашивались эозином в розовый цвет. Мышечные клетки располагались пучками, были приблизительно одинаковой толщины и формы, выявлялась их поперечная исчерченность, контрактурных изменений кардиомиоцитов не отмечалось. Ядра кардиомиоцитов имели овально-вытянутую форму и занимали в клетке преимущественно центральное положение. Морфологическая картина миокарда левого и правого желудочка существенно не различались. Сосуды, как артериальные, так и венозные, не были расширены, их стенки не имели признаков отека либо спазма. Эндотелий сосудов был уплощенный, без выпячиваний в просвет. Капилляры содержали эритроциты, которые не выходили за их пределы. В

межмышечных пространствах определялись единичные лимфоциты. В клапанах и пристеночном эндокарде изменений не обнаруживалось.

При кумулятивной дозе доксорубицина 8 мг/кг (1-я группа животных) в препаратах миокарда левого и правого желудочков обнаруживались дистрофические изменения кардиомиоцитов (преимущественно, вакуольная дистрофия). Мышечные клетки имели неравномерную окраску, многие из них были лишены поперечной исчерченности. В миокарде правого желудочка встречались единичные истонченные и извитые пучки мышечных волокон. Отмечалось умеренное венозное полнокровие, спазм интрамуральных артерий среднего и мелкого калибра, их плазматическое пропитывание. Эндотелий был уплощен. Периваскулярно располагались мелкие лимфогистиоцитарные инфильтраты с начальными признаками склерозирования. Изредка встречались мелкие очаги подобных инфильтратов, не связанных с сосудами. Эти очаги находились в межмышечных пространствах и также имели признаки разрастания молодой соединительной ткани.

В препаратах сердец крыс 2-й группы, получивших суммарную дозу антрациклина 16 мг/кг в течение 4-х недель, отмечались тяжелая дистрофия кардиомиоцитов, фрагментация и глыбчатый распад единичных клеток. Поперечная исчерченность не обнаруживалась. Отдельные пучки мышечных волокон левого и правого желудочков были извиты и истончены (рис. 1), начинали замещаться соединительной тканью с элементами созревания в рубцовую. Наблюдался выраженный межмышечный отек. Клеточные инфильтраты, содержащие небольшое количество крупных макрофагов, располагались между кардиомиоцитами и окружались грубыми коллагеновыми волокнами. Регистрировалось выраженное венозное и капиллярное полнокровие с разрывом некоторых сосудов. Во многих артериях среднего и мелкого калибра выявлялся спазм (рис. 2), плазматическое пропитывание стенки, лимфогистиоцитарные инфильтраты различной величины в

адвентиции. В последних имелись признаки склерозирования. Эндотелий был увеличен в объеме, что приводило к сужению просвета артерий.

В сердцах крыс 3-й группы, имеющих наибольшую кумулятивную дозу цитостатика (24 мг/кг в течение 6 недель), наблюдалось тяжелое повреждение мышечных клеток от дистрофии до некроза. Во многих клетках обнаруживались литические процессы (миоцитоллиз) и глыбчатый распад. Обширные поля истонченных и извитых мышечных волокон замещались соединительной тканью, формируя большие пространства без кардиомиоцитов (крупноочаговый кардиосклероз). Создавалось впечатление гибели сократительного миокарда, как при его инфаркте. Большинство уцелевших клеток имели контрактурные изменения. Многочисленные межмышечные клеточные инфильтраты были наполовину склерозированы, в их составе имелись разрушенные макрофаги. В миокарде левого и правого желудочков изменения носили однотипный характер, однако их тяжесть была существенно выше в правом желудочке. Регистрировалось резчайшее венозное полнокровие с разрывом мелких вен и венул. Практически во всех артериях среднего и мелкого калибра определялся спазм, плазматическое пропитывание стенки, склероз адвентиция с крупными периваскулярными полями соединительной ткани. Эндотелий выглядел «гофрированным» и утолщенным, отслаивался и имел выпячивания внутрь сосуда за счет разрастания коллагеновых волокон между ним и следующим слоем стенки артерии (рис. 3). В капиллярах был виден сладж эритроцитов, многие из которых вышли за предел сосудистого русла. Отмечалось утолщение и склерозирование эндокарда.

Таким образом, морфологические сдвиги, развивающиеся в миокарде крыс при воздействии антибиотика антрациклинового ряда доксорубина, зависели от кумулятивной дозы препарата. Выраженность гистопатологических изменений, возникающих при хроническом влиянии доксорубина, нарастала по мере

увеличения кумулятивной дозы антрациклина и варьировала от умеренных до тяжелых. При этом степень повреждения кардиомиоцитов находилась в широких пределах – от дистрофии отдельных клеток до обширных полей некроза с замещением грубой соединительной тканью. При кумулятивной дозе 24 мг/кг, полученной в течение 6-и недель, повреждение миокарда носило, как правило, необратимый характер. Поражение сосудов характеризовалось венозным и капиллярным полнокровием с их разрывом, диапедезом эритроцитов за пределы капилляров, артериальным спазмом, плазматическим пропитыванием стенок, их лимфогистиоцитарной инфильтрацией и отеком различной выраженности. Со стороны эндотелия отмечалось его утолщение и отслойка от подлежащего мышечного слоя с формированием выпячиваний, суживающих просвет сосуда. Все вышеперечисленные изменения преобладали по тяжести в препаратах правого желудочка. Помимо миокарда, повреждался и эндокард, в котором также происходили склеротические процессы.

Обсуждение. Для понимания патогенеза кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков большое значение имеет изучение морфологических изменений, развивающихся под их влиянием. Согласно данным литературы, существует четыре варианта антрациклиновых повреждений сердца – острый, подострый, хронический и поздний хронический. При этом каждому из указанных вариантов присущи свои клинические и морфологические особенности (Ferrans V.J. et al., 1997).

Результаты проведенного нами ранее изучения биоэлектрической активности сердца при воздействии антрациклиновых антибиотиков (Ватутин Н.Т. и соавт., 1999) показали, что у подавляющего большинства обследованных пациентов выявляется безболевого ишемически значимая депрессия сегмента ST. Принимая во внимание, что в литературе активно дискутируется вопрос о трактовке подобных

изменений ЭКГ (Верткин А.Л. и соавт., 1996, Малая Л.Т., 1997), нам представилось интересным оценить морфологические сдвиги, возникающие в миокарде под влиянием антрациклинов. Помимо этого, при оценке вазорегулирующей функции эндотелия плечевой артерии у больных, получающих антрациклины (Калинкина Н.В. и соавт., 2000), нами была обнаружена нарушенная реакция сосуда (недостаточная дилатация, вазоконстрикция) в ответ на реактивную гиперемия. Поскольку в настоящее время имеются сообщения о взаимосвязи дисфункции эндотелия периферических артерий и коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца (Takase B. et al., 1998), с учетом вышесказанного особое значение приобретало выявление структурных изменений в системе кровоснабжения миокарда при воздействии антрациклинов.

Как показали результаты данной работы, в сосудистой сети миокарда крыс 1-й, 2-й и 3-й групп отмечались существенные нарушения. Выраженность выявленных венозного и капиллярного полнокровия, спазма артерий, утолщения их эндотелия, периваскулярного отека и воспалительной инфильтрации нарастали по мере увеличения кумулятивной дозы препарата. Такая же зависимость наблюдалась нами между тяжестью ишемии миокарда и суммарными дозами цитостатика в группе пациентов (Ватутин и соавт., 1999). Утолщенный, «гофрированный» эндотелий неспособен реагировать на напряжение сдвига на своей поверхности и регулировать синтез оксида азота. Более того, такая интима скорее готова обусловить спастическую реакцию сосуда, что мы и наблюдали у лиц, получивших высокие кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков. Поскольку в физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает поддержание баланса между сосудорасширяющими и сосудосуживающими факторами, непосредственное токсическое влияние антрациклинов на эндотелиальные клетки могло вызвать нарушение равновесия этих механизмов в сторону усиления вторых. Структурные

изменения эндотелиоцитов могли послужить благоприятной почвой для нарушения вазорегулирующей функции эндотелия и его неадекватной реакции на ускорение кровотока в случае возникновения у больного тахикардии. Изменение объема эндотелиальных клеток способно снижать их деформируемость и чувствительность к напряжению сдвига, возникающему при возрастании скорости кровотока (Хаятин В.М., 1996). Таким образом, морфологические изменения интимы сосудов при воздействии антибиотиков антрациклинового ряда могли явиться причиной недостаточности NO-синтезирующей функции и, вероятно, привести к ишемии сердечной мышцы в условиях повышенной потребности в кислороде.

Нельзя исключить, что обнаруженный нами некроз кардиомиоцитов мог возникать не только как следствие прямого токсического влияния антрациклинов на клетки (Johnson S.A. et al., 1998), но и быть результатом острого нарушения кровообращения в соответствующей зоне миокарда.

Важно отметить, что при кумулятивной дозе доксорубицина 24 мг/кг повреждение миокарда крыс носило, как правило, необратимый характер. Следовательно, при достижении пациентом некоторой «пороговой» суммарной дозы антрациклинов миокард утрачивает способность к восстановлению после их агрессивного воздействия.

Интересен тот факт, что морфологические сдвиги, обнаруженные нами в правом желудочке, были более выражены, чем в левом. Объяснить подобное явление довольно сложно. Мы можем лишь предполагать, что введенные внутривенно, антрациклины, после всасывания в микроциркуляторное русло, в первую очередь попадают в правые отделы сердца, с чем и связаны различия в тяжести поражения правого и левого желудочков. В то же время, нельзя исключить, что это связано с вовлечением других, более тонких и нам пока неизвестных механизмов.

Выводы. Воздействие антрациклиновых антибиотиков вызывает тяжелые морфологические изменения миокарда крыс, включая все его компоненты. Указанные гистопатологические сдвиги зависят от кумулятивной дозы цитостатиков и могут служить основой для изменений биоэлектрической активности сердца и нарушений вазорегулирующей функции эндотелия у больных, получающих антрациклины.

Литература

Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Жданюк Ю.И., Кетинг Е.В. (1999) Оценка электрокардиографических изменений при применении антрациклиновых антибиотиков. Укр. кардиол. журнал, 5: 48-51.

Верткин А.Л., Гасилин В.С., Мартынов А.И. и др. (1996) Безболевого ишемия миокарда. Харьковский мед. журнал, 1-2: 11-18.

Калинкина Н.В., Кетинг Е.В., Резникова И.Г. (2000) Изменения вазорегулирующей функции эндотелия под влиянием антрациклинов в низких дозах. Укр. тер. журнал, 2 (1): 63-65.

Капелько В.И., Попович М.И. (1990) Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий. Штиинца, Кишинев-С.6-56.

Малая Л.Т. (1997) «Немая» ишемия миокарда. Патогенез, диагностика, лечение. Часть I. Укр. кардиол. журнал, 3: 72-75.

Хаяутин В.М. (1996) Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни. Кардиология, 7: 27-35.

Ferrans V.J., Clark J.R., Jun Zhang et al. (1997) Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy. Цитология, 39 (10): 928-937.

Grenier M., Lipshultz S.E. (1998) Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. Semin Oncol., 25: 72-85.

Johnson S.A., Richardson D.S. (1998) Anthracyclines in haematology: pharmacokinetics and clinical studies. Blood Rev., 12: 52-71.

Takase B., Uehata A., Akima T. et al. (1998) Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 82: 1535-1539.

Рис. 1. Истонченные и извитые мышечные волокна в миокарде правого желудочка. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400.

Рис. 2. Спазм мелких артерий в левом желудочке. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400.

Рис. 3. Подушкообразные выпячивания эндотелия в просвет ветви коронарной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400.

N.T.Vatutin, I.V.Vasilenko, E.V.Keting, N.V.Kalinkina

Morphological changes of a myocardium at chronic effect of anthracycline antibiotics.

Anthracycline antibiotics have the expressed cardiotoxic effect. The purpose of the given operation - to study morphological changes originating in a myocardium experimental animals at chronic effect of anthracyclines. Is shown, that the introduction of doxorubicinum to rats in a dose from 8 up to 24 mg/kg results in the expressed morphological changes of a myocardium, and the gravity of the indicated changes accrues in accordance with increase of a cumulative dose of citostatics. At a dose of 24 mg/kg the damage of a myocardium wears, as a rule, irreversible character.

Key words: anthracycline antibiotics, damages of heart, morphological changes.