

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

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

E-mail: patowolf@yandex.ru

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE THYROID GLAND AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir Petrovich

PhD, Head of the Pathology Department, GKUZ "Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1. MP Litvinov ", Russia Tver

АННОТАЦИЯ

Проведено изучение функциональной морфологии щитовидной железы при различных сроках антипсихотической терапии. При кратковременном (до 0,5 года) приёме нейролептиков наблюдается тенденция к усилению функции щитовидной железы. К годовому сроку лечения появляется полиморфизм структуры тиреоидной ткани, отражающий явления дистиреоза. Более длительная нейролептическая терапия приводит к прогрессирующей гипофункции железы. Функционального состояния щитовидной железы необходимо учитывать при проведении психофармакологического лечения психически больных.

ABSTRACT

Studying of functional morphology of a thyroid gland is carried out at various terms of antipsychotic therapy. At short-term (till 0,5 years) reception of neuroleptics the tendency to strengthening of function of a thyroid gland is observed. To the annual term of treatment, there is a polymorphism of structure of the thyroid tissue, reflecting the phenomena dysthyroidism. More continuous antipsychotic therapy leads to progressing hypofunction of gland. Functional condition of a thyroid gland it is necessary to consider when carrying out psychopharmacological treatment of the mentally patients.

Ключевые слова: антипсихотические препараты; побочное действие; щитовидная железа; функциональная морфология.

Keywords: antipsychotic drugs; collateral action; thyroid gland; functional morphology.

Значение гормонов щитовидной железы (ЩЖ) для жизнедеятельности организма трудно переоценить [10]. Синтез тиреоидных гормонов регулируется гипоталамусом и гипофизом (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось) [5, 10, 11, 15, 16].

Нейроны гипоталамуса продуцируют тиреолиберин — так называемый «тиреоидный рилизинг-фактор» (ТРФ), стимулирующий выработку аденогипофизом тиреотропного гормона (ТТГ), который, в свою очередь, регулирует синтез гормонов ЩЖ — тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) [10, 15, 16].

Исходя из этих положений, любой фактор, воздействующий на гипоталамус и/или гипофиз и изменяющий синтез ТРФ и/или ТТГ, может соответствующим образом нарушить секреторную функцию ЩЖ.

Одним из таких патогенных факторов являются лекарственные препараты, в частности, антипсихотики [5—7, 11, 13, 18, 20]. Однако до настоящего времени проблема побочного действия нейролептических средств на ЩЖ изучена недостаточно [6, 7, 21, 23, 24]. Сравнительно немногочисленные работы, проведённые в этом направлении, касаются, в основном, эпидемиологических, клинических и биохимических аспектов проблемы [5, 7, 12, 14, 17, 19, 22—24]. Морфологических исследований по указанной теме не проводилось. По крайней мере, в доступной литературе подобных сведений найти не удалось.

Вместе с тем, хорошо известно, что морфология ЩЖ при различных патологических состояниях организма достоверно отражает степень её функциональной активности [3, 4, 9]. В связи с этим представляет определённый интерес изучение функциональной морфологии ЩЖ при

различных сроках антипсихотического лечения, что могло бы предоставить объективную информацию об уровне её функциональной напряженности, играющей немалую роль в адаптации организма к воздействию такого мощного экзогенного фактора, как нейролептические препараты. Это и послужило целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены ЩЖ 56 больных шизофренией в возрасте от 29 до 62 лет, принимавших антипсихотики в стандартных терапевтических дозах и умерших от различных остро развившихся причин (острая кардиальная патология, пневмония, различные травмы суицидального генеза, аспирация пищевыми массами). Среди них мужчин было 32, женщин — 24. Изученный материал разделён на 4 группы в зависимости от длительности нейролептической терапии (группы II—V): до 0,5 года — 7 человек (гр. II), от 0,5 до 1 года — 8 (гр. III), от 1 года до 5 лет — 13 (гр. IV), свыше 5 лет — 28 (гр. V). Группу сравнения (гр. I) составили ЩЖ 10 лиц, не получавших антипсихотических препаратов. Параметры ЩЖ в этой группе приняты за условную норму (УН).

В исследование не включены умершие, страдавшие при жизни заболеваниями ЩЖ (узловатый зоб, тиреоидит), что верифицировано на аутопсии.

Гистологические препараты тиреоидной ткани из обеих долей ЩЖ изготавливались по стандартной методике — парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином. С помощью выверенного окуляр-микрометра в различных полях зрения производилось измерение диаметра фолликулов и высоты клеток тиреоидного эпителия. Средние значения показателей вычислялись не менее чем из 50 измерений.

Для объективной характеристики функционального состояния ЩЖ определялся фолликулярно-клеточный индекс (ФКИ) или индекс Брауна [1, 2]. В части случаев ФКИ вычислялся отдельно для различных участков тиреоидной ткани с последующим сравнением полученных величин между

собой, что позволяло оценить степень функциональной гетерогенности паренхимы ЩЖ.

Кроме того, определялось процентное соотношение крупных, средних и мелких фолликулов путём подсчёта не менее 100 подобных структур в различных полях зрения микроскопа.

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 проведённого исследования отражены в таблице.

На нашем материале в группе сравнения строение ткани ЩЖ относится к нормопластическому типу. Подавляющее большинство фолликулов имеет средний размер и округлую форму. Фолликулярный эпителий кубический. ФКИ, в среднем, равен $11,45 \pm 1,15$. Коллоид умеренной густоты, гомогенный, бледно-красного цвета. Встречаются, но не во всех полях зрения, более крупные фолликулы с уплощенными тиреоцитами и густым эозинофильным коллоидом.

Уже при краткосрочной антипсихотической терапии (до полугода) гистоструктура тиреодной ткани отличается от УН, что документирует определённое повышение функциональной активности ЩЖ. Так, нарастает полиморфизм диаметра фолликулов. Причём появляются мелкие фолликулы и заметно снижается число средних. Крупные фолликулы по-прежнему единичные и не во всех полях зрения. Часть фолликулов, преимущественно среднего размера, приобретает неправильные фестончатые очертания.

Таблица 1.

Морфометрические показатели тиреодной ткани при нейролептической терапии

Группа	n	ДФ [мкм]	h _{эп} [мкм]	ФКИ	Калибр фолликулов [%]		
					М	Ср	Кр

I	10	190,52± 12,30	8,32± 0,33	11,45± 1,15	5	94	1
II	7	181,24± 15,34	8,35± 0,38	10,85± 1,24	20	78	2
III	8	188,15± 15,75	8,29± 0,38	11,35± 1,27	19	63	18
IV	13	245,22± 11,16 1 2 3	7,26± 0,29 1 2 3	16,89± 1,04 1 2 3	1	46 1	53 1 2
V	28	250,13±10, 32 1 2 3	7,11± 0,27 1 2 3	17,59± 0,88 1 2 3	1	44 1	55 1 2 3

Примечание: ДФ — диаметр фолликулов;

h_{эп} — высота тиреоидного эпителия;

1 — статистически значимые различия с гр. I;

2 — статистически значимые различия с гр. II;

3 — статистически значимые различия с гр. III.

Тиреоидный эпителий в мелких фолликулах высокий цилиндрический. Нередко наблюдается его сосочковая пролиферация и десквамация. Коллоид жидкий, бледно окрашивающийся эозином, с краевой вакуолизацией.

ФКИ во фракции мелких фолликулов значительно ниже такового в гр. I. В среднем, ФКИ, рассчитанный для всех фракций фолликулов, понижается, но на уровне тенденции — статистически значимых различий с УН нет.

При длительности приёма нейролептиков от 0,5 до 1 года тиреоидная ткань приобретает полиморфнопластическое строение. При этом, за счёт уменьшения числа фолликулов среднего размера, существенно расширяется фракция крупных фолликулов с низким тиреоидным эпителием и плотным коллоидом. ФКИ в этой фракции фолликулов статистически значимо повышен по сравнению с УН. Всё это говорит о снижении функциональной активности участков тиреоидной ткани описанного строения.

Количество мелких фолликулов остаётся практически неизменным. ФКИ очагов мелкофолликулярного строения имеет низкие значения.

Выявленные разнонаправленные морфологические изменения тиреоидной ткани в 3-й группе наблюдений убедительно свидетельствуют о состоянии дистиреоза, для которого характерны признаки как гипо-, так и гипертиреоза [5, 6, 8]. Именно из-за полиморфизма строения ткани ЩЖ средние значения изученных показателей в данной группе, в целом, мало отличаются от УН.

При более долгосрочной нейролептической терапии (до 5 лет) постепенно углубляются морфологические сдвиги, отражающие снижение функциональной напряжённости ЩЖ: практически исчезают мелкие фолликулы, нарастает количество крупных, высота тиреоцитов уменьшена, ФКИ резко увеличен. Тиреоидная ткань, в целом, имеет коллоидное строение.

Аналогичные изменения, качественная и количественная характеристика которых не отличается от рассмотренных в предыдущей группе, выявлены и у лиц, принимавших антипсихотические препараты свыше 5 лет.

Таким образом, исследование некоторых аспектов функциональной морфологии ЩЖ при различных сроках антипсихотической терапии показывает следующее.

При сравнительно кратковременном (до 0,5 года) приёме нейролептиков наблюдается тенденция к усилению функции ЩЖ, что имеет, нужно полагать, определённое значение при адаптации организма к воздействию такого мощного экзогенного фактора, каким являются антипсихотические препараты, обладающие разнообразным побочным действием.

К годовому сроку лечения появляется полиморфизм структуры тиреоидной ткани, отражающий явления дистиреоза, что можно рассматривать как ранний признак срыва адаптации.

Более длительная нейролептическая терапия приводит к прогрессирующей гипофункции ЩЖ, чёткие морфологические проявления которой неуклонно нарастают в её паренхиме. Подобное функциональное состояние ЩЖ, несомненно, отрицательно сказывается на уровне адаптационного потенциала организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антипсихотическая терапия не остаётся безразличной для эндокринного статуса пациентов, в частности, функционального состояния ЩЖ. Это обстоятельство необходимо обязательно учитывать в клинике при проведении психофармакологического лечения психически больных.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина, 1973. — 248 с.
2. Браун А.А. О морфологическом индексе функциональной активности щитовидной железы // Тезисы научн. конф. Киргиз. мед. ин-та. Фрунзе, 1964. — С. 20.
3. Васильев Г.А., Медведев Ю.А., Хмельницкий О.К. Эндокринная система при кислородном голодании / под ред. О.К. Хмельницкого. Л.: Наука, 1974. — 169 с.
4. Власова З.А. Функциональная морфология щитовидной железы при атеросклерозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1971. — 17 с.
5. Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Рос. психиатр. журн. — 2006. — № 6. — С. 68—75.
6. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.
7. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакол. биол. наркол. — 2008. — Т. 8, — вып. 1—2, — ч. 1. — С. 1-2322—1-2331.
8. Дистиреоз. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://omop.su/portal/bme/6550-distireoz.html> (дата обращения: 12.01.2014).
9. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук-во. СПб.: Сотис, 2002. — 288 с.

10. Щитовидная железа и ее гормоны. — 2009. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://laboratories.com.ua/schitovidnaya-zheleza-i-ee-gormony.html> (дата обращения: 12.01.2014).
11. Baumgartner A., Pietzcker A., Gaebel W. The hypothalamic-pituitary- thyroid axis in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* — 2000. — V. 44. — P. 233—243.
12. Concentrations of thyroid axis hormones in psychotic patients on hospital admission: the effects of prior drug use / Steiblienė V., Mickuvienė N., Prange A.J. - Jr. [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2012. — V. 48, — № 5. — P. 229—234.
13. Faisal I.M., Thanoon I.A.-J., Al- Saydan M.S. Effects of olanzapine versus risperidone on thyroid function in schizophrenic patients // *Indian J. Appl. Res.* — 2013. — V. 3, — Is. 8. — P. 610—612.
14. Feret B.M., Caley C.F. Possible hypothyroidism associated with quetiapine // *Ann. Pharmacother.* — 2000. — V. 34. — P. 483—486.
15. Hoffer A. Thyroid and schizophrenia // *J. Orthomolec. Med.* — 2001. — V. 16, — № 4. — P. 205—212.
16. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease / Fliers E., Alkemade A., Wiersinga W.M. [et al.] // *Prog. Brain Res.* — 2006. — V. 153. — P. 189—207.
17. Kelly D.L., Conley R.R. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients, treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine // *J. Clin. Psychiatry.* — 2005. — V. 66. — P. 80—84.
18. Kundra P., Burman K.D. The effects of medications on thyroid function test // *Med. Clin. North. Am.* — 2012. — V. 96. — P. 283—295.
19. MacSweeney D., Timms P., Johnson A. Thyro-endocrine pathology, obstetric morbidity and schizophrenia: survey of a hundred families with a schizophrenic proband // *Psychol. Med.* — 2003. — V. 8. — P. 151—155.

20. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender / Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 1999. — V. 45. — P. 89—97.
21. Novel antipsychotics and new onset diabetes / Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 1998. — V. 44. — P. 778—783.
22. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia / Canuso C.M., Dirks B., Carothers J. [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2009. — V. 166. — P. 691—701.
23. Shankar G.S., Yuan C. Effects of 5HT_{2c} blockade of dibenzodiazepines on thyroid levels in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Autacoids*. — 2013. — V. 2. — P. 102.
24. Thanoon I.A.-J., Mahmood I.H., Ibrahim A. Effects of quetiapine on thyroid function tests in schizophrenic patients // *Tikrit J. Pharm. Sci.* — 2011. — V. 7, — № 1. — P. 90—94.