

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЯИЧНИКОВ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук, РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

MORPHOLOGICAL CHANGES OF OVARIES AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir

Candidate of medical sciences, Russia Tver

АННОТАЦИЯ

Изменения яичников, ассоциированные с приёмом антипсихотических препаратов, имеют достаточно чётко выраженный и однонаправленный характер. Морфологические показатели функциональной активности женских гонад указывают на их гиподисфункцию, как репродуктивную, так и эндокринную, прогрессирующую по мере удлинения сроков психотропной терапии. Указанные сдвиги схожи с возрастными, но развиваются на значительно более раннем этапе жизни, вне всякой связи с биологическим возрастом женщин.

ABSTRACT

The changes of ovaries associated with reception of antipsychotic preparations, have rather accurately expressed and unidirectional character. The morphological indicators of the functional activity of female gonads indicate their hypofunction, both reproductive, and endocrine, progressing in the process of lengthening of the terms of the psychotropic therapy. The specified shifts are similar with age-related, but develop at the much earlier stage of a life, out of any communication with the biological age of the women.

Ключевые слова: антипсихотики; побочное действие; яичники; морфологические изменения.

Keywords: antipsychotics; said effect; ovaries; morphological changes.

Яичник — это амфикринная железа, проявляющая одновременно экзо- и эндокринные функции: 1) обеспечение роста и созревания яйцеклеток (овоцитов) и 2) секреция женских половых гормонов двух видов – эстрогены (эстрадиол) и прогестины (прогестерон) [28].

Регуляция обеих функций яичника осуществляется с помощью гонадотропных гормонов гипофиза — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), выработка которых, в свою очередь, контролируется соответствующими гипоталамическими релизинг-факторами [6, 19].

Этапность фолликулогенеза заключается в развитии примордиального фолликула в первичный, первичного — во вторичный и, далее, вторичного — в третичный фолликул, или граафов пузырек [6, 17, 18].

В первый период, гормон-независимый, фолликулы растут от стадии примордиального до стадии вторичного. Эта стадия роста проходит в аваскулярной зоне и в условиях отсутствия гипофизарных гонадотропинов. Для последующего метаморфоза фолликулов необходимо обязательное присутствие гонадотропных гормонов гипофиза, в первую очередь, ФСГ [6].

В каждом цикле в яичнике женщины может проходить развитие несколько фолликулов, хотя лишь один из них обычно достигает конечных стадий созревания и высвобождает овоцит. Остальные начавшие развитие фолликулы подвергаются атрезии [4, 11, 19, 29]. С возрастом в процесс атрезии вовлекаются и собственно примордиальные фолликулы, что значительно ускоряет снижение овариального резерва яичника [3, 22].

Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патогенных факторов [5, 6, 14].

К первым относятся количество примордиальных фолликулов в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции и скорость сокращения примордиального пула, что определяется возрастом женщины [6, 25].

На овариальный резерв влияют различные патогенные факторы, такие, как: а) перенесенные и существующие заболевания, в первую очередь, гинекологические [6, 15, 34, 37]; б) интоксикации, как эндогенные [10], так и экзогенные, которые вызываются различными химическими веществами, используемыми в промышленности и сельском хозяйстве [6, 35]; в) курение [6, 30, 35]; г) радиационное и химиотерапевтическое лечение опухолевых заболеваний [6]; д) оперативные вмешательства на органах малого таза [6, 12, 33], проводимых, в частности, по поводу генитального эндометриоза или синдрома поликистозных яичников.

Однако в литературе нет сведений о влиянии антипсихотических препаратов на морфологическое состояние яичников. Вместе с тем, хорошо известно, что нейролептики вызывают серьезные нарушения сексуальной и репродуктивной функций женского организма [20, 23]. Их частота, по данным разных источников, составляет 30—80 % [23, 24, 32, 39]. Кроме того, установлено, что именно уменьшение овариального резерва играет ведущую роль в развитии возрастной гипофертильности [6, 31].

С целью восполнить существующий пробел проведено настоящее исследование.

Материал и методы

Исследованы яичники 55 больных шизофренией женщин в возрасте от 18 до 42 лет, получавших на протяжении разного времени различные антипсихотические препараты 1-го и 2-го поколений в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейролептической терапии материал разделён на 5 группы (II—V): II гр. — продолжительность лечения до 1 года (4 женщины); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (10); IV гр. — срок терапии в течение 5—10 лет (12); V гр. — лечение антипсихотиками от 10 до 15 лет (13); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (16 пациенток).

Группу сравнения (I гр.) составили 25 женщин, умерших от различных остро развившихся причин в возрастном периоде от 16 до 40 лет, наиболее стабильном в репродуктивном и сексуальном планах, которые были предметом одного из предыдущих исследований [8]. Полученные при этом средние величины показателей стандартизованы по возрасту и приняты за условную норму (УН). При жизни у пациенток не было гинекологической патологии, эндокринных заболеваний и нарушения обмена, что верифицировано на аутопсии.

Кусочки ткани яичника вырезались из его центральной части через всю толщу органа. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также по методу ван Гизона. В 10 препаратах на всей их площади подсчитывалось число фолликулов на разных стадиях вызревания и регрессии, жёлтых тел и кистозных образований. Рассчитывался процент различных структур по отношению к суммарному числу всех изучаемых объектов. Вычислялся коэффициент вызревания (K_v), представляющий собой отношение суммы количества развивающихся фолликулов (первичных, вторичных и третичных) к числу атретических [13]. Методом точечного счёта [1] определялось количество фиброзной ткани (степень склероза). Замеры проводились в 10 полях зрения при малом увеличении (x40).

Полученные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Итоги проведённого исследования представлены в таблице. анализ которой выявляет определённые закономерности.

Так, общее число структур в яичниках существенно снижается уже после 1 года приёма нейролептиков, причём затем в каждой последующей группе наблюдений статистически значимо отличается от аналогичных показателей в предыдущих. Причём при длительности лечения до 5 лет сохраняется относительно большое количество как примордиальных, так и растущих

Таблица 1.

Показатели структурных элементов яичников при антипсихотической терапии

| Группа | ПмФ [%] | ПФ [%] | ВФ [%] | ТФ [%] | АФ [%] | ЖТ [%] | ФК [%] | ОЧС | К _в | СС [%] |
|--------|--|-------------------|--|---------------------------------------|---|--|--|--|----------------------------------|---|
| I | 66,5 9 ±3,3 1 | 3,01 ±1,1 6 | 2,40 ±0,6 5 | 5,13 ±1,8 5 | 20,0 7 ±3,8 8 | 2,17 ±0,7 5 | 0,50 ±0,1 4 | 1685, 56 ±80,3 2 | 0,53 ±0,0 7 | 17,9 5 ±3,4 0 |
| II | 65,1 8 ±4,1 8 | 3,28 ±1,6 6 | 2,48 ±0,9 8 | 5,10 ±2,3 3 | 21,1 3 ±4,1 6 | 2,27 ±0,7 7 | 0,58 ±0,2 6 | 1664, 28 ±82,2 3 | 0,51 ±0,1 1 | 18,9 8 ±4,0 8 |
| III | 63,1 5 ±3,2 1 | 3,61 ±1,3 8 | 2,66 ±0,7 2 | 4,22 ±1,9 0 | 23,3 8 ±4,0 4 | 2,14 ±0,8 4 | 1,83 ±0,1 8 * ** | 1513, 91 ±78,1 1 ** | 0,45 ±0,0 7 | 22,3 5 ±3,7 1 |
| IV | 51,4 4 ±3,4 0 * ** *** | 3,11 ±1,3 3 | 2,29 ±0,7 1 | 3,43 ±1,9 4 | 24,8 6 ±3,4 7 | 1,96 ±0,8 4 ** | 4,64 ±0,1 7 * ** *** | 1485, 25 ±75,7 5 * ** *** | 0,35 ±0,0 7 * ** *** | 31,1 3 ±3,6 0 * ** *** |
| V | 26,3 6 ±2,9 6 * ** *** # | 2,98 ±1,2 1 | 2,17 ±0,6 1 | 0,77 ± 1,75 * ** *** # | 18,1 8 ±3,4 1 # | 1,11 ±0,6 3 * | 7,77 ±0,1 7 * ** *** # | 816,3 3 ±75,1 3 * ** *** *** # | 0,33 ±0,0 6 * ** *** | 42,4 6 ±3,2 2 * ** *** # |
| VI | 5,27 ±2,7 4 * ** *** # ## | 2,26 ±1,0 7 | 0,67 ±0,5 1 * ** *** # ## | 0,14 ±0,9 1 * ** *** # | 11,3 2 ±3,1 3 * ** *** # ## | 0,12 ±0,5 2 * ** *** # ## | 9,48 ±0,1 5 * ** *** # ## | 334,1 3 ±71,4 1 * ** *** *** # ## | 0,27 ±0,0 6 * ** *** | 60,1 6 ±3,0 7 * ** *** # ## |

Примечание: ПмФ — примордиальные фолликулы

ПФ — первичные (преантральные) фолликулы

ВФ — вторичные (антральные) фолликулы
ТФ — третичные (преовуляторные) фолликулы
АФ — атретичные фолликулы
ЖТ — жёлтые тела
ФК — фолликулярные кисты
ОЧС — общее число структур
 K_6 — коэффициент вызревания
СС — степень склероза
* — статистически значимые различия с гр. I.
** — статистически значимые различия с гр. II.
*** — статистически значимые различия с гр. III.
— статистически значимые различия с гр. IV.
— статистически значимые различия с гр. V.

фолликулов, а также фолликулов на разных стадиях атрезии и жёлтых тел. При этом отчётливо прослеживается достоверное усиление феномена образования и развития кистозно-перерожденных фолликулов.

После 5-летнего срока антипсихотической терапии чётко выявляется прогрессирующее сокращение овариального резерва, выражающееся в статистически значимом снижении процентного содержания примордиальных фолликулов. Однако число развивающихся и атретичных фолликулов остаётся пока на величинах, близких к УН. В то же время начинается существенное понижение количества жёлтых тел и продолжается повышение процента фолликулярных кист.

Приём антипсихотиков от 10 до 15 лет сопровождается дальнейшим нарастанием описанных процессов. Особенно резко падает количество третичных фолликулов. Менее выражено, но также имеет место, понижение числа атретичных фолликулов.

Нейролептическая терапия длительностью свыше 15 лет приводит к резкому сокращению овариального резерва, что документируется крайне низким процентным содержанием примордиальных, вторичных, третичных и атретичных фолликулов, а также жёлтых тел. Количество фолликулярных кист заметно выше, чем в предыдущих группах.

Показатели K_v , отражающего соотношение количества развивающихся и атретических фолликулов, после 5 лет лечения антипсихотиками достоверно понижаются и остаются в последующем на стабильно низком уровне, существенно не различаясь в группах IV—VI. Это связано с параллельным понижением процентного содержания как тех, так и других указанных структур.

Параллельно описанным паренхиматозным изменениям яичников нарастает степень склероза их стромы, что приобретает статистическую значимость после 5 лет терапии и сохраняется в последующем.

Каков механизм негативного влияния антипсихотиков на яичники? Этот вопрос остаётся пока недостаточно ясным. Весьма вероятно опосредованное действие нейролептических препаратов через нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Существование этого механизма косвенно подтверждает тот факт, что при действии нейролептиков образование из примордиальных фолликулов первичных и длительное время вторичных почти не нарушается, а последующая стадия вызревания фолликулов серьёзно страдает. Как уже упоминалось, первая фаза фолликулогенеза не зависит от действия гонадотропных гормонов гипофиза в то время как последующие уже регулируются с помощью ФСГ, а затем и ЛГ [6].

Гипогонадизм, ассоциированный с приёмом антипсихотиков, считается вторичным и связывается с подавлением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси вследствие появления нейролептической гиперпролактинемии [21, 24, 26, 36, 38, 39], являющейся весьма частым побочным эффектом указанных препаратов [9, 27].

Кроме того, нельзя исключить прямого гонадотоксического эффекта антипсихотиков. Возможно также их повреждающее воздействие на герминативный аппарат яичника через определённые нарушения местного кровообращения. Давно известно, что нейролептики вызывают значительные расстройства тканевой микроциркуляции [2, 7]. В то же время, в исследованиях, проведённых на экспериментальном материале [16], выявлен

параллелизм патоморфологических сдвигов в состоянии фолликулов и стромы яичников с изменениями местного сосудистого русла, в том числе, микроциркуляторного.

Как бы то ни было, проведённое исследование показывает значительное повреждающее воздействие антипсихотических препаратов на женские половые железы. Это приводит к глубокому угнетению герминативной и эндокринной функций яичников и вызывает значительно более ранние изменения организма женщины, нежели функциональные возрастные инволютивные процессы.

Хорошо известно, что клиника шизофрении, как правило, манифестирует в молодом возрасте. Поэтому уже к 40 годам пациентки уже набирают «стаж» приёма нейролептиков, превышающий 15 лет. При этом наблюдаемые в данной группе повреждения паренхимы и стромы яичников по многим показателям близки с таковым в период менопаузы (у женщин старше 50 лет) [8].

Заключение

Таким образом, наблюдаемые морфофункциональные изменения яичников, ассоциированные с длительностью приёма антипсихотиков, свидетельствуют о нарастающей гипофункции женских гонад, как репродуктивной, так и эндокринной. Указанные сдвиги схожи с возрастными, но развивающимися на значительно более раннем этапе жизни, вне всякой связи с биологическим возрастом женщин.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Айзенштейн Ф.А. Некоторые вопросы соматической заболеваемости и причин смерти при шизофрении // Патологическая анатомия и некоторые вопросы танатогенеза шизофрении / под ред. В.А. Ромасенко. М.: Медицина, 1972. — С. 119—193.

3. Березовская Е.П. Гормонотерапия в акушерстве и гинекологии: иллюзии и реальность. Дата обновления: 05.01.2014. — [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://lib.komarovski.net/8-1-ponyatie-o-polovom-dimorfizme-2.html> (дата обращения: 05.03.2014).
4. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) // Пробл. репрод. — 2002. — Т. 8, — № 3. — С. 43—49.
5. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО-ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии) / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. М.: Мед. информ. аг-во, 2005. — С. 53—60.
6. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чкуасели А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы) // Журн. акушер. женск. болезней. — 2009. — Т. 58, — вып. 2. — С. 65—71.
7. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, — № 2. — С. 41—45.
8. Волков В.П. Возрастная динамика количественных морфологических параметров ткани яичников // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 3 (28). Ч. II. Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 98—105.
9. Горобец Л.Н. Факторы риска развития патологической гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами // Трансляционная медицина — инновационный путь развития современной психиатрии: тезисы конф. (19—21 сентября 2013 года, г. Самара) / под ред. проф. Н.Г. Незнанова, проф. В.Н. Краснова; Самара. 2013 — С. 151.
10. Денисов А.Г., Горячев А.Н. Морфометрические критерии повреждения яичников при хронической эндогенной интоксикации // Успехи совр. естествознания. — 2005. — № 10 — С. 50—51.

11. Желтое тело. Развитие желтого тела - лютеогенез. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/170.html> (дата обращения: 05.03.2014).
12. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв / Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А. [и др.] // Пробл. репрод. — 1996. — Т. 2, — № 4. — С. 63—67.
13. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приёма экстракта из кукумарии / Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А. и [др.] // Тихоокеанский мед.журн. — 2007. — № 4. — С. 70—72.
14. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Пробл. репрод. — 2004. — Т. 10, — № 1. — С. 39—43.
15. Ниаури Д.А. Овариальная недостаточность при хроническом неспецифическом сальпингоофорите // Физиол. Человека. — 1995. — Т. 21, — № 3. — С. 166—169.
16. Смирнова С.Н. Функциональная морфология яичников в условиях изменённого гомеостаза на разных стадиях онтогенеза у белых крыс при СПКЯ // Таврический мед.-биол. вестн. — 2013. — Т. 16, — № 1, — Ч. 1 (61). — С. 228—231.
17. Фолликулогенез. Образование фолликула. Стадии развития фолликула. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/169.html> (дата обращения: 05.03.2014).
18. Фолликулярный аппарат яичников: виды фолликулов. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://womanadvice.ru/follikuly-na-yaichnikah#ixzz2wdK3q5c3> (дата обращения: 05.03.2014).
19. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир, 1983. — Т. 5, — Гл. 26. — С. 130—147.
20. Bains S., Shah A.A. Sexual side effects of antipsychotic drugs // Adv. Pharmacoeconom. Drug Saf. — 2012. — V. 1, — № 2. — P. 109.

21. Conaglen H.M., Conaglen J.V. Drug-induced sexual dysfunction in men and women // *Aust. Prescr.* — 2013. — V. 36. — P. 42—45.
22. Faddy M., Gosden R. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. // *Hum. Repr.* — 1995. — V. 10. — P. 770—775.
23. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics / Montejo A.L., Majadas S., Rico-Villademoros F. [et al.] // *J. Sex. Med.* — 2010. — V. 7. — P. 3404—3413.
24. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1982. — V. 170, — № 8. — P. 463—467.
25. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates : facts and hypotheses. // *Endocr. Rev.* — 1996. — V. 17 — P. 121—155.
26. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* — 2004. — V. 64. — P. 2291—2314.
27. Hummer M., Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia [review] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20. — P. 189—197.
28. Kurosumi K., Yukitake Y. Functional morphology of the hypothalamus and hypophysis in relation to ovarian function // *Developm. Obstetr. Gynecol.* — 1980. — V. 2. — P. 217—230.
29. McGee E., Hsueh A. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles // *Endocrin. Rev.* — 2000. — V. 21. — P. 200—214.
30. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann. Intern. Med.* — 1985. — V. 103, — № 3. — P. 350—356.
31. Meldrum D. Female reproductive aging — ovarian and uterine factors // *Fertil. Steril.* — 1993. — V. 59. — P. 1—5.
32. Muench J., Hamer V. Adverse effects of antipsychotic medications // *Am. Fam. Physician.* — 2010. — V. 81, — № 5. — P. 617—622.

33. Nargund G., Cheng W.C., Parson J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response during in vitro fertilization cycles // *Hum. Repr.* — 1996. — V. 11, — № 1. — P. 81—83.
34. Paavonen J., Lehtinen M. Chlamidial pelvic inflammatory disease // *Hum Repr. Upd.* — 1996. — V. 2. — P. 519—529.
35. Sharara F.I., Seifer D.B., Flaws J.A. Environmental toxicants and female reproduction.// *Fertil. Steril.* — 1998. — V. 70. — P. 613—622.
36. Smith S.M., O'Keane V., Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry.* — 2002. — V. 181. — P. 49—55.
37. Tarlatzis B.C., Zepiridis L. Perimenopausal conception // *Ann N.Y. Acad. Sci.* — 2003. — V. 997. — P. 93—104.
38. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? / Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. [et al.] // *Psychoneuroendocrinol.* — 2003. — V. 28, — Suppl. 2. — P. 109—123.
39. Won Park Y., Kim Y., Ho Lee J. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management // *World J. Mens. Health.* — 2012. — V. 30, — № 3. — P. 153—159.