

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОРФОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук, РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

FEATURES OF FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF ENDOCRINE PART OF THE PANCREAS AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir Petrovich

cand. med. sci., Russia Tver

АННОТАЦИЯ

Проведено морфометрическое изучение функциональной морфологии панкреатических островков при антипсихотической терапии. Динамика показателей свидетельствует о нарастающей эндокринной гипофункции поджелудочной железы по мере удлинения сроков лечения. Отмеченные патологические сдвиги морфометрических показателей чрезвычайно близки к значениям, наблюдающимся при сахарном диабете, и могут стать материальной основой развития этого заболевания у психически больных, принимающих нейролептические препараты за счёт их побочного инсулотоксического действия.

ABSTRACT

Morphometric studying of functional morphology of pancreatic islands at antipsychotic therapy is carried out. Dynamics of indicators testifies to accruing endocrine hypofunction of a pancreas in process of lengthening of terms of treatment. Noted pathological shifts of morphometric indicators are extremely close to the values which are observing at diabetes, and can become a material basis of development of this disease at mentally patients accepting antipsychotic preparations at the expense of their side toxicity effect at the pancreatic islets.

Ключевые слова: поджелудочная железа; эндокринная часть; антипсихотики; побочное действие; морфометрическое исследование.

Keywords: pancreas; endocrine part; antipsychotics; side effect; morphometric research.

Антипсихотические (нейролептические) препараты, помимо лечебных свойств, обладают широким спектром побочных эффектов относительно различных органов и тканей [8].

Среди указанных разнообразных нежелательных эффектов нейролептиков особое место занимает их влияние на общий обмен в организме. Особенно опасны в этом плане современные препараты 2-го поколения, так называемые «атипичные» антипсихотики [3, 16, 28, 33, 40]. В настоящее время распространённость метаболических нарушений среди больных, получающих антипсихотическую терапию, принимает масштабы эпидемии [3, 32].

Наиболее серьёзным негативным следствием приёма антипсихотиков служит развитие метаболического синдрома (МС) [8, 10, 17, 26], часто осложняющегося сахарным диабетом (СД) 2-го типа [19, 22, 28, 34]. Патогенетически СД обусловлен инсулинорезистентностью периферических тканей [6, 18, 24], которая является атрибутом МС [4, 19, 21, 27, 44], и повреждениями островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающимися его дисфункцией [5, 13, 18, 20, 30, 35—38, 41, 45, 47]. И то, и другое явление могут быть обусловлены побочным действием нейролептических препаратов [24, 45].

Известно, что за метаболизм глюкозы в организме отвечают 2 ключевых гормона — инсулин и глюкагон, которые продуцируются особыми специализированными клетками островков Лангерганса (ОЛ), рассеянных в экзокринной паренхиме ПЖ: α -клетки секретируют глюкагон, β -клетки — инсулин [7, 14, 20, 37]. Эти гормоны обладают антагонистическим действием, регулирующим энергетический метаболизм [13, 37].

Инсулин — анаболический гормон, серьёзно влияющий на углеводный, жировой, белковый и водно-электролитный обмены [14]. Он стимулирует синтез гликогена из глюкозы (гликогенез) в печени и является необходимым

для транспорта глюкозы через клеточную мембрану; активирует гексокиназу и глюкокиназу, запуская таким образом процесс фосфорилирования глюкозы — ключевую биохимическую реакцию, стоящую в начале пути как анаэробного, так и аэробного расщепления углеводов; тормозит липолиз и кетогенез в жировой ткани; интенсифицирует синтез белка в клетках и тормозит его распад; способствует задержке воды в организме, влияя на обмен калия и натрия [14, 37].

Напротив, глюкагон — катаболический гормон, тормозит синтез гликогена и стимулирует гликогенолиз в печени, а в жировой ткани — липолиз и кетогенез, особенно при недостатке инсулина [37, 46]. Дисбаланс указанных гормонов приводит к нарушениям метаболизма глюкозы и развитию СД [29, 30, 35, 37, 38, 42, 47].

Исходя из изложенного, можно ожидать, что побочное действие нейрорептиков, приводящее к возникновению МС, а затем и СД, может быть реализовано через повреждение эндокринной части ПЖ, то есть клеточных компонентов ОЛ, отвечающих за углеводный обмен (α - и β -клеток). Однако в доступной литературе (заметим в скобках, что в настоящее время возможности поиска довольно широкие) не содержится каких-либо сведений по этому вопросу.

Это обстоятельство и определило цель настоящей работы — изучение изменений островкового аппарата ПЖ в процессе проведения нейрорептической терапии.

Материал и методы

Исследованы ПЖ 56 больных шизофренией в возрасте от 25 до 57 лет (мужчин — 32, женщин — 24), 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 нейрорептической терапии материал разделён на 4 группы (II—V): II гр. — продолжительность лечения до полугода

(7 человек); III гр. — приём препаратов в течение 0,5—1 года (8); IV гр. — срок терапии от 1 года до 5 лет (13); V гр. — лечение антипсихотиками свыше 5 лет (28 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 76 больных общесоматического стационара в возрасте от 18 до 78 лет (мужчин — 35, женщин — 41), которые были предметом одного из предыдущих исследований [9]. Полученные при этом средние величины показателей стандартизованы по возрасту и приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп умерли от различных причин, не имевших связи с нарушением эндокринной функции ПЖ или её заболеваниями, что верифицировано на аутопсии. Таким образом, из исследования исключены умершие с выраженным повышением массы тела и другими проявлениями МС, а также страдавшие при жизни СД, панкреатитом и желчнокаменной болезнью.

Парафиновые срезы из различных отделов ПЖ (головка, тело, хвост) окрашивались гематоксилином и эозином и по методу Маллори.

Для оценки состояния ОЛ в ходе нейролептической терапии использованы морфометрические методы исследования, отвечающие современным требованиям доказательной медицины [11, 15] и позволяющие объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1, 2, 12].

Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях (x40, x200 и x400). Методом точечного счета находилась относительный объем (V_{OL}) ОЛ, выраженный в процентах. Путём простого подсчёта определялась плотность (число в поле зрения) ОЛ, α - и β -клеток. С помощью выверенного окуляр-микрометра измерялся диаметр ОЛ, β -клеток, а также их ядер. В последующем вычислялись эндокриноцитарный индекс (ЭЦИ), представляющий собой отношение плотности α -клеток к плотности β -клеток [9], а также ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) β -клеток.

	1,93 ±0,20	5,92 ±0,21	167,1 7 ±5,51	48,93 ±5,14	155,8 3 ±5,89	0,32 ±0,04 (1:3,13)	6,38 ±0,16	5,32 ±0,12	0,84 ±0,02
II	1,71 ±0,25	5,73 ±0,27	162,6 4 ±6,41	50,54 ±5,75	151,4 9 ±6,18	0,33 ±0,11 (1:3,03)	6,31 ±0,22	5,30 ±0,18	0,84 ±0,03
III	1,65 ±0,24	5,61 ±0,28	159,8 3 ±6,19	52,10 ±5,52	149,9 3 ±6,13	0,35 ±0,08 (1:2,88)	6,22 ±0,21	5,28 ±0,16	0,85 ±0,03
IV	1,32 ±0,2 1 * ** ***	5,23 ±0,2 0 * ** ***	149,3 6 ±6,03 * ** ***	51,38 ±5,18	136,7 5 ±5,99 * ** ***	0,38 ±0,07 (1:2,63)	5,89 ±0,18 * ** ***	5,22 ±0,13	0,89 ±0,02 * ** ***
V	1,29 ±0,1 8 * ** ***	5,15 ±0,1 6 * ** ***	147,6 5 ±5,21 * ** ***	50,96 ±4,92	130,4 4 ±5,82 * ** ***	0,39 ±0,04 (1:2,56) *	5,78 ±0,11 * ** ***	5,17 ±0,10	0,89 ±0,02 * ** ***

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III.

инсулотоксичности указанных препаратов. Таким образом, вследствие подобного побочного эффекта нейролептических средств происходят выраженные нарушения нормальных гистологических соотношений экзо- и эндокринной частей ПЖ, что наблюдается также при СД [39].

Клеточным компонентом ОЛ, в наибольшей степени чувствительным к инсулотоксическому действию антипсихотиков, являются β -клетки. В то время, как плотность α -клеток в процессе нейролептического лечения остаётся практически постоянной (различия по группам статистически недостоверны), плотность β -клеток существенно снижается. При этом, как и в отношении показателей, характеризующих состояние ОЛ в целом, статистически значимые групповые различия появляются лишь после 1 года приёма препаратов.

Именно такого рода морфологические сдвиги в численности клеточных популяций ОЛ (уменьшение числа β -клеток без расширения массы α -клеток) считаются характерными для СД [30, 35, 37, 43].

Однако величины ЭЦИ остаются довольно инертными — достоверно отличаются друг от друга только цифры в I и V группах. Но, что особенно важно в плоскости проведённого исследования, полученные величины соотношения α - и β -клеток в IV и, особенно, в V группах очень близки к значениям, наблюдающимся при СД [13, 20, 25].

Кроме снижения числа β -клеток в ОЛ в процессе нейролептической терапии, наблюдается и заметные морфологические признаки угнетения их функциональной активности, особенно выраженные опять-таки после 1 года приёма лекарств. Это документируется статистически значимым уменьшением диаметра β -клеток и нарастанием величины ЯЦИ по группам исследования [25]. Изменения последнего показателя происходят даже при том условии, что параллельно сдвигам в размерах β -клеток выявляется определённая тенденция к уменьшению и диаметра их ядер, хотя статистически и неподтверждённая.

Заключение

В целом, обобщая изложенное, можно констатировать, что по мере удлинения сроков антипсихотической терапии происходит снижение функциональной активности ОЛ. Морфологическим выражением и базисом эндокринной дисфункции ПЖ являются повреждения как самих ОЛ, так и одного из их клеточных компонентов — β -клеток. Речь идёт о статистически значимом уменьшении числа и размеров этих структур на тканевом и клеточном уровнях, в том числе, изменениях ЯЦИ, уже на относительно ранней стадии лечения (после 1 года приёма антипсихотиков). Отмеченные патологические сдвиги морфометрических показателей чрезвычайно близки к значениям, наблюдающимся при СД, и могут стать материальной основой развития этого заболевания у психически больных в процессе лечения

нейролептическими препаратами за счёт их побочного инсулотоксического действия.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина. 2002. — 240 с.
3. Алешкина Г.А. Применение атипичных нейролептиков в лечении больных параноидной шизофренией, страдающих сахарным диабетом типа 2: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. — 143 с.
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. — 2001. — № 2. — С. 56—60.
5. Влияние длительного приема пробиотика на морфофункциональное состояние эндокринной части поджелудочной железы у экспериментальных животных с аллоксановым диабетом / Обухова Л.А., Дружинина Ю.Г., Пальчикова Н.А. [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2006. — № 2 (120). — С. 171—175.
6. Возрастная патология поджелудочной железы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26539> (дата обращения: 05.02.2014).
7. Возрастные особенности эндокринных желез. — 23.05.2012. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: http://otherreferats.allbest.ru/medicine/00192290_0.html (дата обращения: 05.02.2014).
8. Волков В.П. Нейролептическая болезнь // Актуальная внутренняя медицина: теоретические проблемы и практические задачи: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, — 2012. — Гл. 4. — С. 85—118.

9. Волков В.П. Некоторые особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке / Сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. № 2 (27). Часть II. Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 74—84.
10. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика М, 2007. — 312 с.
11. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
12. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
13. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
14. Инсулин и его роль в организме. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://patofiziologiya-chel.ru> (дата обращения: 11.02.2014).
15. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
16. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. // РМЖ. — 2008. — № 15 (Эндокринология). — С. 1028—1039.
17. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Соц. клин. психиатрия. — 2003. — Т. 13, — вып. 2. — С. 162—171.
18. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы при старении. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26538> (дата обращения: 05.02.2014).
19. Оганов Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета // Междунар. эндокринолог. журн. — 2008. — № 6(18). — С. 36—42.

20. Поджелудочная железа: гистология. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: http://revolution.allbest.ru/medicine/00172149_0.html (дата обращения: 05.02.2014).
21. Подобед В.М. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение // *Здравоохранение*. — 2005. — № 4. — С. 42—47.
22. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии её решения / под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. ВОЗ, 2009. — 392 с.
23. Снигур Г.Л., Смирнов А.В. Алгоритм патогистологического исследования эндокринного аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете // *Бюл. Волгоградского науч. центра РАМН*. — 2010. — № 3. — С. 58—59.
24. Соматические побочные эффекты современной антипсихотической терапии: механизмы развития, клинические проявления, роль в ограничении эффективности лечения шизофрении и методы коррекции / Данилов Д.С., Хохлова В.А., Лапина И.А. [и др.] // *Рос. мед. вести*. — 2008. — Т. XIII, — № 3. — С. 23—33.
25. Сорокина И.В., Шерстюк С.А. Морфологические особенности поджелудочной железы детей, умерших в возрасте до 6 месяцев, от ВИЧ-инфицированных матерей // *Морфология*. — 2011. — Т. V, — № 2. — С. 75—79.
26. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // *Журн. неврол. психиат.* — 2010. — Т. 110, — № 9. — С. 64—70.
27. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Метаболический синдром: критерии диагностики и возможности антигипертензивной терапии // *РМЖ*. — 2002. — Т. 10, — № 27. — С. 1258—1261.
28. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ: лекция // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — № 3. — С. 11—13.

29. Decrease in β -cell mass leads to impaired pulsatile insulin secretion, reduced postprandial hepatic insulin clearance, and relative hyperglucagonemia in the minipig / Kjems L.L., Kirby B.M., Welsh E.M. [et al.] // *Diabetes*. — 2001. — V. 50 — P. 2001—2012.
30. Diminished glucagon suppression after β -cell reduction is due to impaired β -cell function rather than an expansion of the alpha-cell mass / Meier J.J., Ueberberg S., Korbas S. [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — V. 300. — P. E717—E723.
31. Elayat A.A., El-Naggar M.M., Tahir M. An immunocytochemical and morphometric study of the rat pancreatic islets // *J. Anat.* — 1995. — V. 186, — Pt. 3. — P. 629—637.
32. Fenton W.S., Chavez M.R. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. — 2006. — V. 163. — P. 1697—1704.
33. Haddad P.M. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data // *Brit. J. Psychiatry*. — 2004. — V. 184, — Suppl. 47. — P. 80—86.
34. Haupt D., Newwomen J. Hyperglycemia and antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — V. 62, — Suppl. 27. — P. 15—26.
35. Henquin J.C., Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2011. — V. 54. — P. 1720—1725.
36. Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata* / Adeyemi D.O., Komolafe O.A., Adewole O.S. [et al.] // *Folia Morphol.* — 2010. — V. 69, — № 2. — P. 92—100.
37. Lefèbvre P. Diabetes as a paracrinopathy of the islets of Langerhans // *Eur. Endocrinol.* — 2011. — V. 7, — № 2. — P. 79—83.
38. Loss of inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes / Menge B.A., Grüber L., Jorgensen S.M. [et al.] // *Diabetes* — 2011. — V. 60. — P. 2160—2168.

39. McEvoy RC, Hegre OD. Morphometric quantitation of the pancreatic insulin-, glucagon-, and somatostatin-positive cell populations in normal and alloxan-diabetic rats // *Diabetes*. — 1977. — V. 26, — № 12. — P. 1140—1146.
40. Meyer J.M., Koro C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review // *Schizophr. Es.* — 2004. — V. 70. — P. 1—17.
41. Pancreatic peptides in young and elderly zucker type 2 diabetic fatty rats / Howarth F.C., Al Kitbi M.K.A.A., Hameed R.S. [et al.] // *JOP: J. Pancreas*. — 2011. — V. 12, — № 6. — P. 567—573.
42. Postprandial suppression of glucagon secretion depends upon intact insulin pulsatile secretion: further evidence for the intraislet insulin hypothesis / Meier J.J., Kjems L.L., Veldhuis J.D. [et al.] // *Diabetes* — 2006. — V. 55. — P. 1051—1105.
43. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans / Stefan Y., Orci L., Malaisse-Lagae F. [et al.] // *Diabetes*. — 1982. — V. 31, — № 8, — Pt. 1. — P. 694—700.
44. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — V. 37. — P. 1595—1607.
45. Schwenkreis P., Assion H.-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus // *World J. Biol. Psychiatr.* — 2004. — V. 5, — № 2. — P. 73—82.
46. Unger R.H., Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts) // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — V. 304, — № 25. — P. 1518—1524.
47. Unger R.H., Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — V. 107. — P. 16009—16012.
48. Weibel E.R. Stereological methods V.I: Practical methods for biological morphometry. London-New York-Toronto: Academic Press, 1979. — 396 p.
49. Williams M.A. Quantitative methods in biology // *Practical methods in electron microscopy* / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.