

## МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

*Е.П. Шелепина, Д.И. Рудой, И.С. Рудой, А.А. Соколов*

**Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия**

*Реферат.* Обследованы 20 больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами. Представлены результаты влияния сыворотки крови обследованных больных на процессы образования АТФ. Выявлен тормозящий эффект сыворотки крови обследованных больных на образование АТФ в митохондриях. Митохондриальная дисфункция у больных с фармакорезистентными психическими расстройствами может быть отражением эндогенной интоксикации. Операции гемосорбции и плазмафереза с лазерным облучением крови в составе комплексной терапии позволяют преодолеть терапевтическую резистентность, а также способствуют редукции митохондриальной дисфункции. Время наступления ремиссии у больных коррелировало с периодом восстановления выработки АТФ.

*Ключевые слова:* шизофрения, эндогенная интоксикация, митохондриальная дисфункция, нарушение энергетического обмена, гемосорбция, плазмаферез, лазерное облучение крови.

### MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND THERAPEUTIC APHERESIS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

*E.P.Shelepina, D.I.Rudoy, I.S.Rudoy, A.A.Sokolov*

**Medical Military Academy, Saint-Petersburg, Russia**

*Abstract.* The study included 20 patients with drug-resistant schizophrenia with psychiatric disorders. ATP-synthesis depression activity of surveyed patient's serum has been detected in our research. We confirmed significant deceleration of ATP-synthesis in mitochondria in vitro. Mitochondrial dysfunction in patients with drug-resistant mental disorders may be a reflection of endogenous intoxication. Charcoal hemoperfusion and plasmapheresis with low-energy laser irradiation of blood in the treatment overcome treatment resistance, as well as contribute to the reduction of mitochondrial dysfunction. Time of onset of remission in patients correlated with the recovery period of synthesis, the formation of ATP.

*Keywords:* schizophrenia, endogenous intoxication, mitochondrial dysfunction, energy metabolic imbalance, charcoal hemoperfusion, plasmapheresis, low-energy laser blood irradiation.

**Введение.** Длительное лечение психофармакологическими препаратами больных шизофренией нередко приводит к развитию экстрапиримидных расстройств, к нейроэндокринным дисфункциям, сопровождается активацией свободно-радикальных окислительных процессов в организме с одновременным истощением антиоксидантных систем, формируя в конечном итоге стойкий патологически измененный биохимический статус [2, 7, 8]. Изменения внутренней среды организма могут затрагивать биоэнергетические процессы нейронов. Интенсивность клеточного энергетического обмена нейронов является одним из ведущих факторов, лимитирующих деятельность мозга, и тесно коррелирует с его функциональной активностью. Еще в прошлом веке Э.Крепелин метко заметил, что у больных шизофренией «иссяк природный ручеек энергии», а Конрад называл это «уменьшением энергетического потенциала» [3].

В последние годы в медицине стало активно развиваться направление, связанное с изучением клеточного энергетического обмена у больных с психическими расстройствами [1, 10]. Гипоэнергетические состояния, связанные с дисфункцией митохондрий, позволили

сформулировать понятие «митохондриальные болезни», а психические расстройства многими исследователями рассматриваются как одно из проявлений митохондриальной патологии [6, 9]. У больных с некоторыми формами шизофрении нельзя исключить наличие первичной митохондриальной недостаточности.

Изменения гуморальной среды организма, как правило, сочетаются с нарушениями функционирования и собственных механизмов детоксикации. При этом у значительной части таких больных формируется терапевтическая резистентность, а попытки преодолеть эту резистентность повышением дозировок психофармакологических препаратов до высоких и сверхвысоких уровней не всегда приводят к положительным результатам. Очень часто малоэффективными оказываются и одномоментная отмена психофармакологических препаратов с форсированным диурезом, интенсивной инфузионно-детоксикационной терапией, использованием инсулинокоматозной терапии и другие подходы. Поэтому, применение методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) в комплексной терапии больных шизофренией с фармакорезистентными психическими рас-

стройствами для преодоления терапевтической резистентности, представляется перспективным. Они могут способствовать нормализации внутренней среды организма и восстановлению функционирования собственных механизмов детоксикации.

Требуется дальнейшего изучения вопроса о роли митохондриальной дисфункции в патогенезе шизофрении. Связана ли терапевтическая резистентность психических расстройств с функциями энергообеспечения клеток (эффективностью и скоростью фосфорилирования в митохондриях), а если связана, то какие возможны пути преодоления негативного влияния гуморальных сред больного организма на биоэнергетические процессы. Ответы на эти вопросы могут помочь в понимании патогенеза шизофрении, позволят разработать новые подходы к лечению таких больных, а также предложить новые методы объективной оценки проводимого лечения.

**Материалы и методы.** Было исследовано влияние сыворотки крови больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами на процессы образования АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования, а также изучены результаты использования методов экстракорпоральной детоксикации на эти процессы в комплексной терапии 20 больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами (2 – мужчины, 18 – женщин). У 18 больных диагностирована шизофрения, параноидная форма с непрерывным типом течения, у 2 – рекуррентная шизофрения. Манифестация заболевания наступила в возрасте от 11 до 49 лет (у 12 больных до 30-ти летнего возраста, у 6 больных – от 31 до 37 лет, у 2 пациентов – после 40 лет). Первая госпитализация в психиатрический стационар была осуществлена через 1-22 года после манифестации заболевания (16 пациентов через 1-10 лет, 2 – через 14-15 лет и 2 – через 22 года после манифестации заболевания). Возраст больных при первой госпитализации в психиатрический стационар колебался от 18 до 54 лет (до 30 лет – 11 больных, 31-40 лет – 3 больных, 41-50 лет – 3 больных, 51-54 года – 3 больных).

Эфферентная терапия назначалась больным после неоднократных госпитализаций их в психиатрические стационары (в среднем после 4 госпитализаций и при наличии у них выраженной терапевтической резистентности). Резистентность заключалась в неэффективности купирования психотических расстройств как минимум 3-4 психофармакологическими препаратами в максимальных дозировках в течение не менее 6 месяцев. В структуре психических расстройств у больных шизофренией наиболее фармакорезистентными являлись дефицитарные, бредовые, аффективные нарушения в сочетании с

псевдогаллюцинаторными обманами восприятия, деперсонализационными расстройствами и психическими автоматизмами.

Время, прошедшее между первой госпитализацией больных в стационар и началом эфферентной терапии, составило от 1 до 28 лет (от 1 года до 10 лет – у 15 больных, через 11-18 лет – у 4 больных, через 28 лет – у 1 больной). Возраст больных при назначении эфферентной терапии у 8 пациентов был до 30 лет, у 4 больных – 31-40 лет, у 2 больных – 41-50 лет, у 5 больных – 51-60 лет, у 1 больной – 70 лет. 14 пациентов имели высшее образование, 5 – среднее и 1 – среднее специальное образование.

Курс экстракорпоральной детоксикации был подобран эмпирически и состоял из 2-х процедур гемосорбции на углеродных мезопористых гемосорбентах СКН-2К (200 мл) и 2-3 процедур плазмафереза с лазерным облучением крови. Гемосорбция осуществлялась на аппаратах АТ-2 или Гемма (ЗАО «Плазмодифилт»). Объем перфузии крови был 1 ОЦК.

Плазмаферез выполнялся на аппаратах PCS2 (Haemonetics, США), Autopheresis-C (Baxter, США), Гемма (ЗАО «Плазмодифилт») или Гемофеникс (ЗАО Трекпор Технолоджи). Объем эксфузии плазмы составлял 25-30% ОЦП. Замещение осуществлялось кристаллоидными растворами. Кровь в экстракорпоральном контуре подвергалась лазерному облучению крови на аппарате Матрикс-ВЛОК (НИЦ Матрикс).

Для сосудистого доступа использовались кубитальные вены. Стабилизация крови была комбинированной (общая+регионарная). В качестве антикоагулянта применялся гепарин (150-200 Ед./кг) или гепарин (100-150 Ед./кг) в сочетании с цитратом натрия (соотношение скорости перфузии крови и цитрата натрия 16:1 – 20:1).

Всего было проведено 190 перфузионных процедур (45 гемосорбций, 74 плазмафереза, 69 лазерных облучений крови, 2 плазмосорбции). Плазмаферез в подавляющем большинстве случаев (90%) комбинировался с лазерным облучением крови.

У всех больных по мере поступления в стационар и при выписке, кроме общеклинического и биохимического анализов крови, исследовали сыворотку крови на наличие токсических субстанций, влияющих на наработку АТФ митохондриями *in vitro*. Суспензию митохондрий для синтеза АТФ *in vitro* получали из гомогената печени крыс в 0,25 М растворе сахарозы (1:4) в присутствии 0,2% NaF в качестве ингибитора гликолиза. Митохондрии инкубировали 30 мин в среде, поддерживающей процессы окислительного фосфорилирования, по общепринятым методикам [5]. О наработке АТФ судили по убыли неорганического фосфата, используя метод

Фиске и Субарроу. Убыль фосфора (в мг) рассчитывали на 1 мл безбелкового фильтрата, полученного из 1 мг ткани гомогената печени [5]. Инкубацию митохондрий проводили в присутствии 0,2 мл сыворотки крови, а также в условиях замены сыворотки крови на соответствующий объем 0,9% раствора NaCl (холостые пробы). Контрольную группу составили здоровые люди (n=30), близкие по возрасту к обследуемым больным. Биохимический анализ крови проводили на биохимическом анализаторе «Synchron CX 9 Pro» («Beckman Coulter International», США) с использованием оригинальных наборов.

**Результаты и их анализ.** Изучение клеточного энергетического обмена у человека представляет определенные трудности и напрямую определение синтеза АТФ в клетке чрезвычайно затруднено. Основным способом получения клеткой энергии является процесс окисления органических веществ с потреблением кислорода в дыхательной цепи (тканевое дыхание). При этом сопряженно с процессом тканевого дыхания идет процесс окислительного фосфорилирования, который заключается в образовании из неорганического фосфата и АДФ молекул АТФ. Иными словами, в процессе окисления субстратов в митохондриях происходит убыль неорганического фосфата, который переходит в органическую форму синтезируемых молекул АТФ. Эту убыль неорганического фосфата в среде определяют и по ней судят о процессах синтеза АТФ [1, 5]. Поэтому, одним из методов оценки нарушений энергообразования в клетке (а также и в организме) может служить влияние биологических сред (например, сыворотки крови) на убыль неорганического фосфата, которая отражает интенсивность процессов фосфорилирования в митохондриях.

Результаты исследования процесса окисли-

тельного фосфорилирования в митохондриях представлены в табл. 1. Видно, что при добавлении в среду инкубации митохондрий сыворотки крови здоровых людей, равно как и в отсутствие добавления сыворотки крови (вместо сыворотки добавляли соответствующий объем 0,9% NaCl), наблюдалась статистически значимая убыль неорганического фосфата, которая составляла  $0,18 \pm 0,02$  мг/мг ткани. Эти данные свидетельствовали во-первых о том, что в митохондриях активно нарабатывалась АТФ (убыль неорганического фосфата и вызвана этим), а во-вторых, что присутствие сыворотки крови здоровых людей в примененной нами концентрации (0,047 мл/мл инкубационной среды) не нарушало процесса окислительного фосфорилирования; митохондрии при добавлении в среду инкубации сыворотки крови здоровых людей также активно синтезировали АТФ.

Совсем другая картина наблюдалась в присутствии сыворотки крови обследованных нами больных шизофренией. Убыль неорганического фосфата при добавлении сыворотки крови больных с фармакорезистентными психическими расстройствами была существенно меньше, в среднем  $0,06 \pm 0,01$  мг/мг ткани ( $p < 0,05$ ). Иногда ее не наблюдали вообще (величина убыли была равна нулю). В отдельных случаях у некоторых больных даже происходило увеличение содержания неорганического фосфата в среде (табл. 1).

Надо сказать, что количество неорганического фосфата при инкубации митохондрий с субстратами окисления определяется двумя разнонаправленными процессами – процессом наработки АТФ (приводит к убыли фосфата в среде) и работой АТФаз – ферментов, которые разрушают АТФ и приводят к увеличению неорганического фосфата в среде. При инкубации митохондрий в присутствии сыворотки крови

Таблица 1

Показатели убыли неорганического фосфата (Рн.) при инкубации митохондрий (в мг Рн. /мг ткани)

Условия инкубации	Убыль Рн.	
	До ЭКД	После ЭКД
Митохондрии + 0,9% NaCl (n=30)	$0,16 \pm 0,04$ идет синтез АТФ	
Митохондрии + сыв. крови здоровых людей (n=30)	$0,18 \pm 0,03$ идет синтез АТФ	
Митохондрии + сыв. крови больных (n=20)	$0,06 \pm 0,01^*$ синтез АТФ снижен	$0,14 \pm 0,02$ синтез АТФ нормализовался
Митохондрии + сыв. крови больного Б.	- 0,02 разрушается АТФ	0 синтез АТФ не нормализовался
Митохондрии + сыв. крови больной В.	0,06 синтез АТФ снижен	0,16 синтез АТФ нормализовался
Митохондрии + сыв. крови больной С.	0 синтез АТФ не идет	0,12 синтез АТФ нормализовался

\* различия с показателем здоровых и больных после ЭГД достоверны ( $p < 0,05$ ).

здоровых людей процесс биосинтеза АТФ превышал (как и в холостых пробах) разрушение АТФ ферментами АТФазами, т.е. преобладал процесс биосинтеза АТФ. Сыворотка крови обследованных нами больных шизофренией искажала нормальное соотношение этих двух процессов. У большинства больных она тормозила биосинтез АТФ, а у некоторых (больной Б.) вызывала деградацию АТФ, обеспечивая не убыль, а увеличение неорганического фосфата в среде, т.е. вызывала более грубую дисфункцию митохондрий, гораздо существеннее искажая процессы энергообразования в клетках.

После проведения ЭКД (2 гемосорбции и 3 плазмафереза с лазерным облучением крови) сыворотка крови больных не ингибировала процесс синтеза АТФ, а величина убыли неорганического фосфата в среде инкубации митохондрий приближалась к нормальным величинам, в среднем  $0,14 \pm 0,02$  мг/мг ткани (табл. 1).

Наряду с восстановлением процессов окислительного фосфорилирования после ЭКД наблюдалось улучшение функционирования печени, что проявлялось нормализацией активности трансаминаз и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (табл. 2). Нормализация большинства исследованных показателей, свидетельствовала о снижении уровня эндогенной интоксикации.

Таблица 2

**Биохимические показатели крови больных шизофренией до и после лечения (n=20)**

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
Альбумин, г/л	30 – 50	$26,1 \pm 2,4$	$37,3 \pm 3,6$
АлАТ, МЕ/л	7 – 53	$115,3 \pm 16,8$	$54,8 \pm 5,7^*$
АсАТ, МЕ/л	11 – 47	$82,5 \pm 12,2$	$45,1 \pm 3,5^*$
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	38 – 126	$151 \pm 12,3$	$123,4 \pm 8,7$
ГГТП, МЕ/л	12 – 54	$115,2 \pm 13,2$	$51,0 \pm 7,8^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 22,2	$27,6 \pm 4,4$	$19,6 \pm 2,5$
Молекулы средней массы эритроцитов, у.е.	20,4 – 22,6	$24,7 \pm 0,7$	$21,2 \pm 0,6$

\* различия достоверны ( $p < 0,05$ )

Перфузионные процедуры не оказывали отрицательного воздействия на клеточный состав крови (табл. 3). Побочных реакций и осложнений не было.

У 19 из 20 больных (95%) включение в комплексную терапию методов экстракорпоральной детоксикации позволило преодолеть терапевтическую резистентность и достичь клинического результата. Наступление ремиссии коррелировало с восстановлением генерирования АТФ митохондриями.

Катамнестическое исследование через год после выписки больных из клиники показало, что 9 пациентов (45%) успешно продолжают

Таблица 3

**Клеточный состав крови больных шизофренией до и после лечения (n=20)**

Показатель	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	$4,51 \pm 0,09$	$4,43 \pm 0,10$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$282,8 \pm 15,7$	$284,8 \pm 19,1$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$6,85 \pm 0,32$	$7,41 \pm 0,40$
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	$3,70 \pm 0,22$	$4,35 \pm 0,26$
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$2,70 \pm 0,16$	$2,63 \pm 0,17$
Моноциты, $\times 10^9$ /л	$0,45 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,05$
Лейкоцитарный индекс интоксикации	$1,24 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,11$

\* различия не достоверны ( $p > 0,05$ ).

работать, 1 пациентка родила ребенка и находится в отпуске по уходу за ребенком, 9 пациентов удовлетворительно адаптированы в рамках семьи. Все они после выписки из клиники продолжают регулярно получать поддерживающую терапию в минимальных дозировках. Пациент, у которого лечение было не эффективным (больной Б.) умер от причины, связанной с прогрессированием заболевания.

Таким образом, анализ представленных данных убедительно говорит о наличии у больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами эндогенной интоксикации, сочетающейся с нарушением функционирования собственных механизмов детоксикации. По-видимому, неспецифический синдром эндогенной интоксикации, отмеченный нами и другими авторами, как интегральный компонент, имеет место при многих психических расстройствах [2, 3, 8]. Совокупность представленных биохимических показателей крови, наряду с исследованием процессов окислительного фосфорилирования, дают основание говорить о формировании в организме обследованных больных патологического биохимического статуса, нарушающего клеточный энергетический обмен.

Включение методов экстракорпоральной детоксикации в комплексную терапию больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами приводит к нормализации генерирования АТФ митохондриями, нивелируя митохондриальную дисфункцию, способствует восстановлению функционирования собственных механизмов детоксикации и нормализации показателей внутренней среды организма. Запускаются механизмы саногенеза. Повышается эффективность комплексной терапии, сохраняются положительные и нейтрализуются многие побочные эффекты психофармакотерапии. В этих условиях появляется возможность значительно снизить дозировки психофармакологических препаратов для поддерживающей терапии после выписки больных из стационара. Динамика наработки митохондриями АТФ может служить объективным кри-

териум эффективности проводимой терапии.

**Выводы.** Сыворотка крови больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами оказывает выраженный тормозящий эффект на биосинтез АТФ в митохондриях, что является проявлением митохондриальной дисфункции.

Энергетическая дисфункция митохондрий у больных шизофренией может быть отражением эндогенной интоксикации.

Включение методов экстракорпоральной детоксикации в комплексную терапию больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами ведет к восстановлению генерирования АТФ митохондриями и способствует редукции психических расстройств.

Последовательное проведение двух операций гемосорбции с двумя-тремя операциями плазмафереза с лазерным облучением крови в комплексной терапии больных шизофренией с фармакорезистентными психическими расстройствами более чем в 90% случаев позволяет преодолеть терапевтическую резистентность.

Редукция митохондриальной дисфункции у больных шизофренией на фоне экстракорпоральной детоксикации является информативным прогностическим показателем преодоления терапевтической резистентности.

#### Литература

1. Гулидова Г.П. Механизмы нарушения и пути регуляции энергетического обмена при психических заболеваниях: автореф. Дис. ... докт. биол. наук. – М. 1980. – 46 с.
2. Давыдов А.Т. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии неотложных и фармакорезистентных состояний у больных шизофренией: автореф. Дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 2000. – 44 с.
3. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. – СПб. : Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008. – 288 с.
4. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Справочник под ред. профессора А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика. 2001. – 544 с.
5. Руководство к лабораторным занятиям по общей и клинической биохимии / под ред. профессора А.И.Карпищенко. – СПб. 1998. – 136 с.
6. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – Т.108, №6. – с.83–90.
7. Узбекиев М.Г. Активность моноаминоксидазы и показатели эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – Т.109, №5. – с.48–52.
8. Узбекиев М.Г. Миссионжик Э.Ю. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Рос. психиатр. журн. – 2000. – №4. – с.56–65.
9. Gardner A., Boles R.G. Is a «Mitochondrial Psychiatry» in the Future? // A Review. Current Psychiat. Rev. – 2005. – №1. – P. 255–271.
10. Maurer Y., Zierz S. Moller H. Evidence for a mitochondrial oxidation phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia // Schizophr. Res. – 2001. – Vol.48. – P.125–136.