

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-16-25>

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

Метод «Тромбодинамика» в оценке показателей коагуляции при психофармакотерапии эндогенных психических заболеваний

Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Сизов С.В., Николаева Е.Р.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: в настоящее время показано, что одним из основных звеньев патогенеза эндогенных психических расстройств является нейровоспаление (НВ). Известно также, что хроническое НВ сопровождается нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и активацией тромбоцитов, генерирующих прокоагулянтные микрочастицы, что приводит к нарушению работы системы гемостаза, вызывая повышение свертываемости крови больных. **Цель исследования:** провести анализ динамики прокоагулянтной активности крови больных эндогенными психическими расстройствами до и после проведения психофармакотерапии. **Пациенты и методы:** в исследование были включены 185 пациенток в возрасте от 16 до 64 лет, поступивших в клинику ФГБНУ НЦПЗ по поводу обострения/приступа/фазы эндогенного психического заболевания. В соответствии с МКБ-10 установлены следующие диагнозы: шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00–2), аффективное заболевание (F31.1–5; F32.0–3; F33.0–3), шизотипическое расстройство с аффективными нарушениями и фазами (F21.3–4). Тест тромбодинамики (ТД) проводили на регистраторе тромбодинамики Т-2 согласно инструкции производителя (ООО «Гемакор», Москва, Россия). Все больные получали психофармакотерапию. **Результаты:** наблюдалось значительное уменьшение прокоагулянтной активности спонтанных сгустков в плазме крови больных после психофармакологического лечения. Полученные данные о положительной динамике изменений значений показателей тестов ТД у большинства обследованных пациенток позволяют предположить, что снижение свертывающей активности плазмы крови больных в результате лечения может быть связано с противовоспалительным действием антипсихотиков и антидепрессантов. **Заключение:** впервые было показано, что при проведении психофармакотерапии у большинства больных эндогенными психическими заболеваниями наблюдается положительная динамика изменения значений основных параметров теста ТД. Результаты тестов ТД могут являться основой для мониторинга ответа на терапию.

Ключевые слова: эндогенные психические расстройства; тромбодинамика; гиперкоагуляция со спонтанными сгустками; антидепрессанты; антипсихотики.

Для цитирования: Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Сизов С.В., Николаева Е.Р. Метод «Тромбодинамика» в оценке показателей коагуляции при психофармакотерапии эндогенных психических заболеваний. *Психиатрия*. 2020;18(4):16–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-16-25>

Конфликт интересов отсутствует

Trombodynamics Method in the Assessment of Coagulation Parameters in Psychopharmacotherapy of Endogenous Mental Disorders

Karpova N.S., Brusov O.S., Oleichik I.V., Faktor M.I., Levchenko N.S., Sizov S.V., Nikolaeva E.R.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Background: currently, it has been proven that the pathogenesis of endogenous mental disorders is associated with the process of neuroinflammation in the brain of patients. It is also known that chronic neuroinflammation, accompanied by a violation the permeability of the blood-brain barrier. It is accompanied by the activation of platelets that generate procoagulant microparticles, which leads to a disturbance of the hemostasis system, causing an increase in blood clotting in patients. **Objective:** to investigate the dynamics of procoagulant activity of blood in patients with endogenous mental disorders before and after psychopharmacotherapy. **Patients and methods:** the study included 185 patients aged 16 to 64 years with the following mental disorders: schizophrenia with attack-like/attack-progressive/continuous type of course (F20.00–2), affective disease (F31.1–5; F32.0–3; F33.0–3), schizotypal disorder with affective fluctuations (F21.3–4). The thrombodynamic test (TD) was performed on T-2 Trombodynamics device according to the manufacturer's instructions (Hemacore LLC, Moscow, Russia). All patients received standard pharmacotherapy according to their condition. **Results:** a significant decrease of procoagulant activity of spontaneous clots in the patients' blood after psychopharmacological treatment is observed. Our data on the positive dynamics of changes in the values of TD test's indicators in most of the examined patients suggest that a decrease in the coagulation activity of the patients' blood as a result of treatment may be associated with the anti-

inflammatory effect of antipsychotics and antidepressants. **Conclusion:** for the first time, it was shown that there is a positive dynamic in changing the values of the main parameters of the TD test in most patients with endogenous mental diseases. The results of TD tests can be the basis for monitoring the response to therapy.

Keywords: endogenous mental disorders; thrombodynamics; hypercoagulation with spontaneous clots; antidepressants; antipsychotics.

For citation: Karpova N.S., Brusov O.S., Oleichik I.V., Faktor M.I., Levchenko N.S., Sizov S.V., Nikolaeva E.R. Trombodynamics Method in the Assessment of Coagulation Parameters in Psychopharmacotherapy of Endogenous Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):16–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-16-25>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование: известно, что у больных эндогенными психическими расстройствами наблюдается развитие нейровоспаления (НВ) и, как следствие, формируется системное воспаление, значительно влияющее на состояние больных, что позволило сформулировать нейровоспалительную гипотезу шизофрении [1]. НВ тесно связано с нарушениями работы системы гемостаза — биологической системы, обеспечивающей как жидкостное состояние крови, так и тромбообразование при повреждении стенок сосудов. Известно также, что при хроническом НВ наблюдается активация тромбоцитов и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к нарушению работы системы гемостаза, вызывая повышение свертываемости крови больных. Прокоагулянтные микрочастицы, генерируемые тромбоцитами, могут проникать в мозг [2]. При этом повышается риск тромботических событий, определяемый на основе тромбодинамических показателей коагуляции плазмы крови больных шизофренией [3].

Наши ранние исследования показали, что у больных эндогенными психическими заболеваниями наблюдается повышенная свертываемость крови (гиперкоагуляция), сопровождающаяся генерацией спонтанных сгустков, образующихся из прокоагулянтных микрочастиц [2–4]. Этот феномен является основой для формирования микротромбов в мелких сосудах мозга. Церебральные микротромбозы могут формировать зоны ишемии, которые вызывают развитие деструкции и гибель нейронов и нейроглии в этих зонах и повышают риск тромбообразования, выявляемый с помощью теста тромбодинамики [3]. Можно предположить, что одним из механизмов развития когнитивных расстройств у больных являются изменения в паренхиме мозга, вызванные спонтанными сгустками, генерируемыми тромбоцитами вследствие системного воспаления. Это делает актуальной задачу по снижению прокоагулянтной активности крови при эндогенных психических расстройствах. Известно, что ряд антидепрессантов [5] и антипсихотиков [6] обладает выраженными противовоспалительными эффектами *in vitro* (в культурах тканей) и *in vivo* (у лабораторных животных).

Цель работы — исследовать динамику прокоагулянтной активности крови женщин с эндогенными психическими расстройствами до и после проведения психофармакотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 185 пациенток в возрасте от 16 до 64 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 25 лет [20; 33]), которые поступили на лечение в клинику ФГБНУ НЦПЗ (отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, руководитель — д.м.н. А.Н. Бархатова) в состоянии обострения заболевания.

Критерии включения в данное исследование: диагноз шизофрении с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.0–2), аффективного заболевания (F31.1–5; F32.0–3; F33.0–3), шизотипического расстройства с аффективными реакциями/фазами (F21.3–4).

Критерии невключения: органические заболевания ЦНС; соматические заболевания в стадии обострения; злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе.

Группы больных

Пациентки были разделены на 3 группы. Группа 1 — 104 пациентки в возрасте от 16 до 57 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 29 лет [22,3; 37,0]) с диагнозом приступообразной/приступообразно-прогредиентной/непрерывнотекущей шизофрении. Группа 2 — 37 пациенток в возрасте от 16 до 64 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 21 год [18,0; 25,8]) с диагнозом аффективного заболевания. Группа 3 — 44 пациентки в возрасте от 16 до 41 года (медианный возраст [Q1; Q3] — 20,5 года [18,0; 25,0]) с диагнозом шизотипического расстройства с аффективными нарушениями. Все пациентки получали комплексную психофармакотерапию, адекватную психопатологической картине состояния.

Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики 1964 г, пересмотренной в 2013 г., и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При выполнении исследования использовались метод определения параметров тромбодинамики с помощью теста тромбодинамики (ТД), клинический, клинико-психопатологический, статистический методы.

Тест тромбодинамики предназначен для исследования *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной локализованным

активатором свертывания. Тест производится в тонком слое плазмы без перемешивания. Для его проведения образцы плазмы крови помещают в каналы измерительной кюветы. Затем в каналы кюветы вводят специальную вставку (активатор), на торце которой нанесено покрытие с активатором свертывания (тканевым фактором). Как только плазма крови соприкасается с активатором, начинается процесс свертывания, т.е. от локализованного на торце вставки тканевого фактора в объем плазмы начинает расти фибриновый сгусток, как на поврежденной стенке сосуда *in vivo*. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется цифровой видеокамерой в рассеянном свете. На основе полученных данных с помощью специального программного обеспечения рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка (T_{lag} , мин), начальная, стационарная и скорректированная на нелинейность скорости роста сгустка (V_i , V_{st} и V , мкм/мин, соответственно), размер сгустка после 30 минут проведения теста тромбодинамики (CS , мкм), плотность сгустка (D , усл. ед.), время появления спонтанного тромбообразования (T_{sp} , мин) во всем объеме кюветы.

Тест ТД проводили согласно инструкции производителя на наборах реагентов компании Гемакор (ООО Гемакор, Москва, Россия) [7]. Кратко: у всех больных на следующий день после поступления в стационар и при выписке после проведения психофармакотерапии утром, натошак производили забор венозной крови из локтевой вены в вакутейнер типа Vacuette (Австрия), содержащий 3,2% раствор цитрата натрия. Соотношение объема антикоагулянта и крови 1:9. Свежую кровь центрифугировали 15 мин при 1600 g. Отбирали плазму, обедненную тромбоцитами, и центрифугировали 5 мин при 10 000 g. К полученной плазме, свободной от тромбоцитов, добавляли ингибитор контактного свертывания крови. Значения референсных диапазонов параметров ТД были определены компанией Гемакор на большой выборке (порядка 600 человек) психически и соматически здоровых доноров.

Статистический метод

При проведении статистического анализа данных использовали программы Statistica, version 8 (Statsoft, USA) и MedCalc, version 17.4.1 (Belgium). Для расчета статистических оценок значений параметров ТД использовали критерии нормальности распределения данных Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov test, размер выборки больше 50) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test, размер выборки меньше 50).

При сравнении показателей с нормой использовали Т-критерий (One-sample T-test) для показателей с нормальным распределением и непараметрический знаковый критерий суммы рангов (One-sample Signed RS test) для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального. Для оценки различий показателей тромбодинамики между 3 группами больных были сделаны поправки на множественные сравнения.

Для сравнения различий использовали непараметрический тест Kruskal–Wallis ANOVA. При сравнении показателей до и после лечения использовали парный критерий Wilcoxon test (paired samples). При обработке статистических данных уровень значимости выбрали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток исследуемых групп был проведен забор крови при поступлении и при выписке для повторного теста ТД, результаты которого дают возможность проследить динамику значений параметров коагуляции. На рис. 1 представлены кадры, полученные на 30-й минуте теста тромбодинамики у больной с диагнозом биполярного аффективного расстройства до и после лечения. Видно, что после лечения толщина сгустка, растущего от активатора, стала меньше, а количество спонтанных сгустков резко сократилось. Это может быть связано с уменьшением степени выраженности нейровоспаления при проведении психофармакотерапии.

Статистический анализ параметров ТД до лечения показал, что во всех трех группах больных параметры T_{lag} и D статистически значимо не отличались от нормы. Параметр T_{sp} статистически значимо ниже нормы в группах 1 и 3 и не отличался статистически значимо от нормы в группе 2. Это согласуется с тем, что аффективное заболевание протекает более благоприятно, чем шизофрения, что отражает различный вклад нейровоспаления в патогенез этих расстройств. Остальные параметры статистически значимо выше нормы во всех трех группах больных, что свидетельствует о повышенной свертываемости плазмы крови (гиперкоагуляции со спонтанными сгустками) у больных эндогенными психическими заболеваниями. Статистически значимое уменьшение времени появления спонтанных сгустков

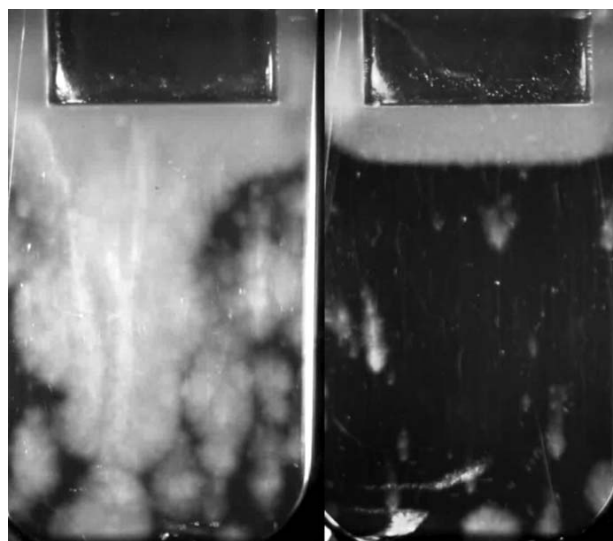


Рис. 1. Кадры теста ТД на 30-й минуте до (слева) и после (справа) лечения

Fig. 1. Frames of the TD test at the 30th minute before (left) and after (right) treatment

Таблица 1. Описательная статистика параметров тромбодинамики в сравниваемых группах больных до лечения
Table 1. Descriptive statistics of thrombodynamic parameters in compared groups of patients before treatment

Показатели ТД/Options TD	Референсный интервал/ Reference interval	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3 / Group 3			Kruskal– Wallis ANOVA p-level
		Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1;Q3]	95% ДИ Me 95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	
Tlag, мин	0,6–1,5	1,10 [0,90; 1,40]	1,04–1,10	0,1050	1,10 [0,90; 1,15]	0,90–1,10	0,6041	1,10 [1,00; 1,40]	1,10–1,40	0,1351	0,15
Vi, мкм/мин	38–56	58,20 [54,48; 62,35]	56,83–59,50	< 0,0001***	55,50 [52,50; 60,90]	53,63–58,65	< 0,0001***	56,50 [52,85; 60,28]	54,46–59,38	< 0,0001***	0,14
Vst, мкм/мин	20–29	32,80 [30,05; 39,10]	30,90–34,72	< 0,0001***	30,80 [28,70; 35,40]	29,46–34,83	< 0,0001***	33,75 [29,85; 39,45]	31,28–36,16	< 0,0001***	0,23
V, мкм/мин	20–29	39,35 [31,00; 53,40]	35,03–44,07	< 0,0001***	36,40 [30,05; 49,80]	31,63–45,41	< 0,0001***	39,45 [31,80; 50,25]	34,22–45,58	< 0,0001***	0,53
CS, мкм	800–1200	1250 [1178; 1367]	1215–1307	< 0,0001***	1235 [1143; 1290]	1165–1273	< 0,0001***	1237 [1170; 1352]	1190–1325	< 0,0001***	0,42
D, усл. ед.	15 000–32 000	24 892 [22 609; 28 338]	24 363– 25 890	0,0781#	22 495 [20 464; 25 997]	21 642– 24 726	0,7620	24 945 [21 521; 26 886]	23 169– 25 891	0,1289	0,09#
Tsp, мин	> 30	22,70 [13,65; 33,80]	19,66–26,29	0,0001***	24,60 [16,65; 35,25]	18,27–32,26	0,0711#	21,65 [17,45; 34,95]	19,09–28,05	0,0102*	0,81

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; # статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

Таблица 2. Описательная статистика параметров тромбодинамики в сравниваемых группах больных после лечения
Table 2. Descriptive statistics of thrombodynamic parameters in compared groups of patients after treatment

Показатели ТД Options TD	Референсный интервал Reference interval	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3/Group 3			Kruskal– Wallis ANOVA p-level
		Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me 95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me 95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me 95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	
Tlag, мин	0,6–1,5	1,10 [0,90; 1,40]	1,10–1,24	0,8334	1,10 [1,00; 1,40]	1,06–1,24	0,3994	1,10 [0,90; 1,40]	1,10–1,10	0,5117	0,85
Vi, мкм/мин	38–56	54,50 [50,23; 59,18]	52,91–56,40	< 0,0001***	55,40 [51,30; 58,85]	52,90–57,90	< 0,0001***	53,55 [50,10; 58,60]	51,60–56,55	< 0,0001***	0,61
Vst, мкм/мин	20–29	31,85 [29,90; 35,40]	30,81–33,37	< 0,0001***	30,75 [27,70; 32,60]	28,08–32,03	< 0,0001***	29,20 [26,75; 33,20]	27,24–32,39	< 0,0001***	0,06#
V, мкм/мин	20–29	33,90 [30,20; 45,35]	32,21–37,23	< 0,0001***	32,30 [29,70; 49,15]	30,60–39,32	< 0,0001***	32,00 [27,48; 47,60]	29,08–39,07	< 0,0001***	0,61
CS, мкм	800–1200	1219 [1125; 1329]	1176–1268	< 0,0001***	1206 [1139; 1304]	1144–1288	< 0,0001***	1131 [1071; 1278]	1086–1234	0,0001***	0,21
D, усл. ед.	15 000–32 000	23 759 [20 624; 27 144]	21 970– 25 206	0,7231	23 298 [20 508; 25 166]	21 532– 24 259	0,6457	22 760 [20 791; 26 561]	21 778– 25 691	0,7615	0,84
Tsp, мин	> 30	26,00 [18,50; 38,60]	22,84–33,22	0,3383	31,30 [20,65; 40,65]	22,54–38,96	0,6572	26,90 [18,35; 35,20]	21,52–31,53	0,5071	0,49

*** $p < 0,001$; # статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

по сравнению с нормой ($Tsp > 30$ мин) в группах 1 и 3 свидетельствует о наличии в крови больных большого количества прокоагулянтных тромбоцитарных микро-частиц, из которых образуются ранние спонтанные сгустки.

Сравнение значений параметров ТД между группами больных провели критерием Kruskal–Wallis ANOVA ($p = 0,05$). Статистически значимых отличий между группами больных не выявлено. В табл. 1 приведены результаты статистического анализа параметров ТД до лечения.

Тест ТД, проведенный на плазме крови больных после лечения, показал, что во всех трех группах параметры D, Tlag и Tsp статистически значимо не от-

личались от значений нормы. Остальные параметры статистически значимо выше нормы, как и до лечения. Показано также, что статистически значимых отличий между группами больных не выявлено. Результаты статистического анализа значений показателей ТД после лечения представлены в табл. 2.

Несмотря на то что 4 из 7 параметров ТД во всех трех группах статистически значимо выше нормы как до лечения, так и после, анализ значений статистических оценок параметров показал, что в результате лечения наблюдалась положительная динамика значений показателей ТД у большинства пациенток. Значения параметра Tsp в группе 2 после лечения увеличились, хотя и до, и после лечения этот показатель статистически

Таблица 3. Статистический анализ парных сравнений параметров тромбодинамики в группах больных до и после лечения**Table 3.** Statistical analysis of paired comparisons of thrombodynamics parameters in groups of patients before and after treatment

Показатели ТД до лечения/ Options TD before treatment	Показатели ТД после лечения/Options TD after treatment	Тест Уилкоксона для парных сравнений/Wilcoxon test (paired samples) (p-levels)		
		Группа 1/Group 1	Группа 2/Group 2	Группа 3/Group 3
Tlag_1	Tlag_2	0,38	0,053 [#]	0,44
Vi_1	Vi_2	0,0001***	0,15	0,0063**
Vst_1	Vst_2	0,37	0,45	0,087 [#]
V_1	V_2	0,052 [#]	0,26	0,16
CS_1	CS_2	0,051 [#]	0,95	0,02*
D_1	D_2	0,03*	0,4	0,17
Tsp_1	Tsp_2	0,008**	0,25	0,49

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; [#] статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

значимо ($p = 0,05$) не отличался от нормы. До лечения медиана Tsp была равна 24,60 мин, после лечения — 31,30 мин. В норме значение Tsp больше 30 мин.

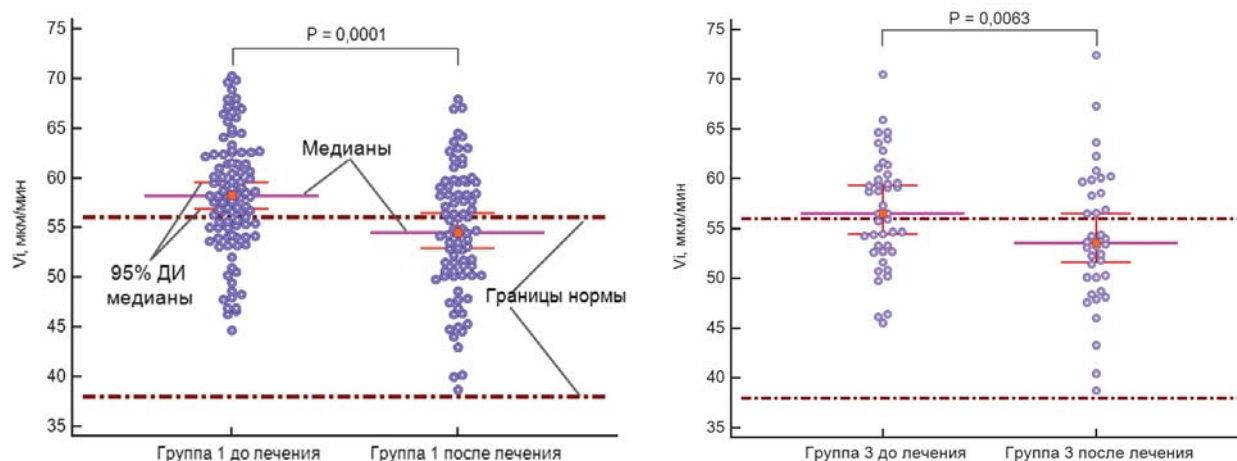
Для оценки достоверности изменений значений параметров ТД до и после лечения было проведено сравнение этих параметров в группах 1–3. Сравнение проведено парным критерием Уилкоксона ($p = 0,05$). Полученные данные приведены в табл. 3.

В группе 1 значения параметров Vi и D статистически значимо уменьшились, значения Tsp увеличились после лечения. В группе 3 статистически значимо снизились значения параметров Vi и CS после лечения. Таким образом, в результате лечения происходит статистически значимое улучшение значений основных параметров ТД. Это наглядно видно на сравнительных точечных графиках показателей теста ТД пациенток до и после лечения (рис. 2–4).

В группе 2 статистически значимых различий параметров ТД до и после лечения не обнаружено. Однако, как было показано выше, показатель Tsp статистически

значимо не отличался от нормы до лечения, значения остальных показателей ТД в этой группе были ближе к значениям нормы, чем в других группах до лечения. Это наглядно видно на рис. 5 для параметров Vst и V.

Для количественной оценки изменений показателей тромбодинамики, статистически значимо отличающихся от нормы до лечения во всех группах (Vi, Vst, V, CS), и показателя Tsp, статистически значимо отличающегося от нормы до лечения, в группах 1 и 3 были вычислены разности между значениями показателей после лечения и до лечения. Поскольку значения параметров Vi, Vst, V и CS статистически значимо выше нормы, отрицательные значения рассчитанных разностей соответствовали положительной динамике значений показателей после лечения, и наоборот. Для параметра Tsp, напротив, положительной динамике соответствовали положительные значения разностей. Анализ полученных результатов показал, что у большей части больных в результате лечения наблюдалась положительная динамика значений показателей ТД, т.е.

**Рис. 2.** Сравнительные точечные графики показателя Vi у пациентов группы 1 (слева) и группы 3 (справа) до и после лечения**Fig. 2.** Dot plot comparison of variable Vi in patient group 1 (on the left) and group 3 (on the right) before and after treatment

смещение значений параметров произошло в сторону улучшения. Однако у части больных наблюдалась отрицательная динамика значений показателей ТД после лечения (см. табл. 1 и 2), что может свидетельствовать об ухудшении показателей системы гемостаза. В табл. 4 приведены данные по динамике значений параметров ТД и значимость различий между положительной и отрицательной динамиками во всех группах.

Из таблицы видно, что для всех показателей ТД во всех группах (кроме CS группы 2) отрицательная динамика наблюдалась реже положительной динамики значений параметров в результате проведения психофармакотерапии. На рис. 6 приведена гистограмма изменения значений показателя CS в группе 3. Видно, что у половины пациенток с положительной динамикой значение CS уменьшилось более чем на 100 единиц, что составляет 10% от среднего значения нормы.

Такая динамика значений показателей плазменного гемостаза может свидетельствовать о снижении свертывающей активности крови большинства больных эндогенными психическими заболеваниями при лечении. Повышение значения параметра Tsp (время появления спонтанных сгустков) может свидетельствовать об уменьшении прокоагулянтной активности тромбоцитарных микрочастиц, т.е. о снижении активации тромбоцитов в процессе лечения. Таким образом, по результатам теста ТД может быть назначена антиагрегационная корректирующая терапия.

Современные нейровизуализационные исследования свидетельствуют о том, что атрофическое уменьшение объемов различных участков мозга, приводящее к развитию когнитивного снижения, наблюдается не только при нейродегенеративных заболеваниях, но и при эндогенных психических расстройствах, что

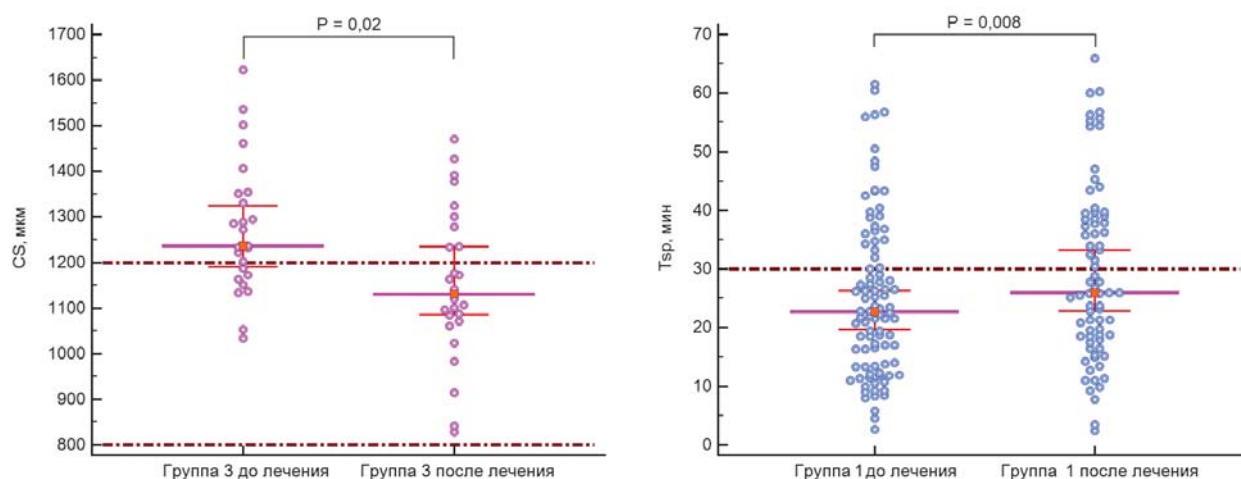


Рис. 3. Сравнительные точечные графики показателя CS у пациентов группы 3 (слева) и показателя Tsp у пациентов группы 1 (справа) до и после лечения

Fig. 3. Dot plot comparison of variable CS in patient group 3 (on the left) and of variable T spin patient group 1 (on the right) before and after treatment

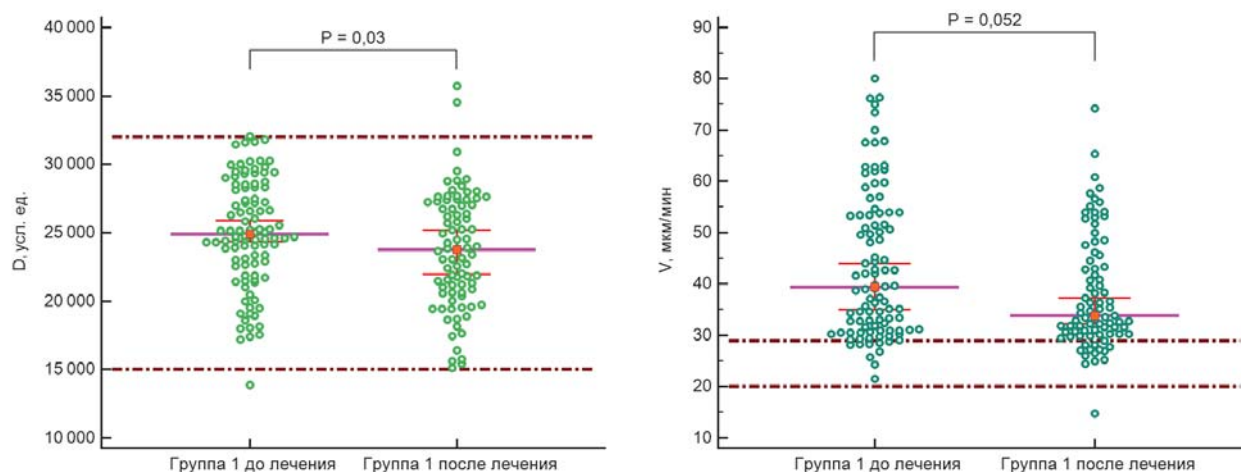


Рис. 4. Сравнительные точечные графики показателей D (слева) и V (справа) у пациентов группы 1 до и после лечения

Fig. 4. Dot plot comparison of variable D (on the left) and V (on the right) in patients group 1 before and after treatment

Таблица 4. Таблица динамики значений показателей ТД после психофармакотерапии**Table 4.** Table of the dynamics of the values of TD after psychopharmacotherapy

Показатели ТД/Options TD	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3/Group 3		
	Положи- тельная динамика, n/%/Positive dynamics, n/%	Отрица- тельная динамика, n/%/Negative dynamics, n/%	Difference test p-level	Положи- тельная динамика, n/%/Positive dynamics, n/%	Отрица- тельная динамика, n/%/Negative dynamics, n/%	Difference test p-level	Положи- тельная динамика, n/%/Positive dynamics, n/%	Отрица- тельная динамика, n/%/Negative dynamics, n/%	Difference test p-level
Vi	52/67	26/33	0,0056**	19/61	12/39	0,2419	28/74	10/6	0,0111*
Vst	24/62	15/38	0,1526	8/62	5/38	0,4170	14/70	6/30	0,1141
V	50/64	28/36	0,0198*	19/61	12/39	0,2419	25/64	14/36	0,1008
CS	21/62	13/38	0,1826	7/50	7/50	1,0000	14/78	4/2%	0,0541#
Tsp	40/61	26/39	0,0852#	15/65	8/35	0,1832	15/60	10/40	0,3370

n1/% — количество больных с данной динамикой; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

подтверждает участие нейродегенеративных процессов в патогенезе этих заболеваний. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с использованием специфического лиганда показала, что именно активированная микроглия ответственна за процессы нейродегенерации при шизофрении [8, 9]. В пользу этого также свидетельствует то, что ингибиторы активации микроглии (целексикс, миноциклин) обладают антипсихотическим действием [10, 11]. В настоящее время появились данные о том, что целый ряд антипсихотических препаратов обладает противовоспалительной активностью, способной *in vitro* подавлять активацию микроглии в культурах этих клеток [12].

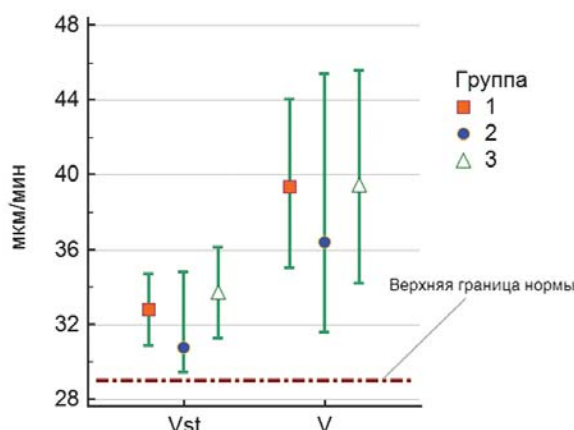
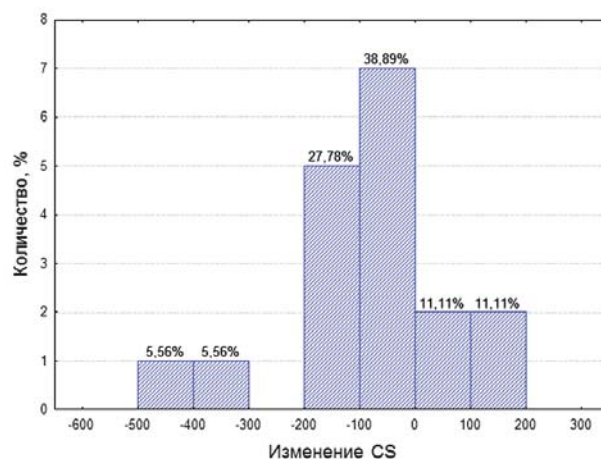
Полученные нами данные о положительной динамике значений показателей тестов ТД у большинства обследованных пациенток в результате лечения позволяют предположить, что снижение свертывающей активности плазмы крови больных может быть связано с противовоспалительным действием антипсихотиков и антидепрессантов.

Ранее нами было показано, что у больных эндогенными психическими заболеваниями в состоянии

обострения/приступа наблюдается активация тромбоцитов, сопровождающаяся генерацией прокоагулянтных спонтанных сгустков [3]. Лечение этих больных сопровождается изменением значений параметров тромбодинамики в сторону нормы. Наши исследования впервые показали, что при лечении больных антидепрессантами и антипсихотиками в целом снижается генерация спонтанных сгустков. Это имеет большое практическое значение, поскольку имеющаяся у больных с эндогенными психическими расстройствами гиперкоагуляция со спонтанными сгустками может обострять течение хронических заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, диабет, аутоиммунные расстройства, тромбофилии, постинсультные, постинфарктные состояния, ревматизм, артриты, артрозы, сосудистая деменция и др., в патогенез которых существенный вклад вносит системное воспаление [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данного исследования впервые было показано, что в результате психофармакотерапии

**Рис. 5.** 95% ДИ медианы параметров Vst и V до лечения в группах 1–3**Fig. 5.** 95% CI median parameters Vst and V before treatment in groups 1–3**Рис. 6.** Гистограмма изменения значений показателя CS в группе 3 после лечения**Fig. 6.** Histogram of the change in CS values in group 3 after treatment

у женщин, страдающих эндогенными психическими расстройствами, произошло смещение параметров ТД в сторону нормы. В группе больных шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (группа 1) из семи параметров статистически значимо ($p = 0,05$) изменились три параметра и два параметра статистически значимо на уровне тренда. В группе больных шизотипическим расстройством с аффективными колебаниями (группа 3) из семи параметров статистически значимо ($p = 0,05$) изменились два параметра и один параметр на уровне тренда. Во всех группах больных время начала образования спонтанных сгустков (Тсп, мин) перестало статистически значимо ($p = 0,05$) отличаться от нормального значения этого показателя. У большинства больных, страдающих эндогенными психическими расстройствами, наблюдалась положительная динамика показателей теста ТД, причем в группах 1 и 3 различия положительной и отрицательной динамик части параметров ТД были статистически значимыми при уровне значимости, равном 0,05, либо на уровне тренда. Можно предположить, что полученные результаты свидетельствуют о снижении прокоагулянтной активности крови больных. Это, возможно, связано с противовоспалительным свойством антипсихотиков и антидепрессантов. Таким образом, нарушение системы гемостаза больных может являться потенциальной мишенью терапии. Для разработки персонализированной схемы противотромботической терапии для каждого пациента необходим поиск маркеров нарушения гемостаза, на основе которых будет разрабатываться схема терапии. Анализ динамики показателей тестов ТД в процессе лечения может быть использован для коррекции выработанной первоначально схемы терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Костюкова АБ, Мосолов СН. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. *Современная терапия психических расстройств*. 2013;(4):8–17. Kostyukova AB, Mosolov SN. Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and some new therapeutic approaches. *Modern therapy of mental disorders*. 2013;(4):8–17. (In Russ.).
2. Брусов ОС, Олейчик ИВ, Фактор МИ, Карпова НС, Сизов СВ, Юнилайнен ОА. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;(10):41–45. DOI: 10.17116/jnevro201811810153 Brusov OS, Oleichik IV, Faktor MI, Karpova NS, Sizov SV, Yunilaynen OA. Thrombodynamic parameters of hypercoagulability in patients with affective disorder and schizophrenia in a state of exacerbation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*/"*Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*". 2018;(10):41–45. (In Russ.).
3. Брусов ОС, Матвеев ИА, Кириллов ПС, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Катасонов АБ, Зозуля СА, Ключник ТП. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром состоянии: технология «Фибринодинамика ТМ». *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(11):91–100. DOI: 10.17116/jnevro201711711191–100 Brusov OS, Matveev IA, Kirillov PS, Faktor MI, Karpova NS, Vasilyeva EF, Katasonov AB, Zozulya SA, Klushnik TP. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders in the acute state: the «fibrinodynamics TM» technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*/"*Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*". 2017;117(11):91–100. (In Russ.).
4. Брусов ОС, Симашкова НВ, Карпова НС, Фактор МИ, Никитина СГ. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):59–63. DOI: 10.17116/jnevro201911901159 Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, Faktor MI, Nikitina SG. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*/"*Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*". 2019;119(1):59–63. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911901159
5. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(8):564–574. DOI: 10.3109/15622975.2016.1155748
6. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horioka H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulation: are antipsychotics a «fire extinguisher» in the brain of schizophrenia? *Mini Reviews in Medical Chemistry*. 2011;11(7):565–574. DOI: 10.2174/138955711795906941
7. Карпова НС, Брусов ОС, Олейчик ИВ, Симашкова НВ, Фактор МИ, Левченко НС, Никитина СГ. Гиперкоагуляция плазмы крови со спонтанными сгустками, как биологический маркер степени выраженности психических расстройств. *Психиатрия*. 2019;17(4):81–89. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-81-89 Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Simashkova NV, Faktor MI, Levchenko NS, Nikitina SG. Hypercoagulation of Blood Plasma with Spontaneous Clots as a Biological Marker of the Severity of Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;17(4):81–89. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-81-89
8. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2012;38(4):189–208. DOI: 10.1093/schbul/sbs014

- zophr. Res. 2001;49(1-2):1-52. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00163-3
9. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007;64(5):521-529. DOI: 10.1001/archpsyc.64.5.521
 10. Muller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schenach-Wolff R, Obermeier M, Moller HJ, Klauss V, Schwarz MJ, Riedel M. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr. Res.* 2010;121(1-3):118-124. DOI: 10.1016/j.schres.2010.04.015
 11. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin. Neuropharmacol.* 2008;31(5):287-292. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181593d45
 12. Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horioka H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S. Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbolmyristate-acetate (PMA) stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):172-82. DOI: 10.1016/j.schres.2011.03.019
 13. Ardoin SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scandinavian J. of Immunity.* 2007;66:159-165. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01984.x

Сведения об авторах

Карпова Наталья Сергеевна, научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

E-mail: nat_karpova@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Олейчик Игорь Валентинович, доктор медицинских наук, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

E-mail: i.oleichik@mail.ru

Фактор Магнолия Иосифовна, кандидат биологических наук, лаборатория биохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>

E-mail: magnolia-faktor@mail.ru

Левченко Надежда Сергеевна, отдел по изучению эндогенных расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7051-2974>

E-mail: levchenko.psy@gmail.com

Сизов Степан Владимирович, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

E-mail: sizov.stepan@list.ru

Николаева Елизавета Родионовна, аспирант, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1943-3952>

E-mail: lisska13@list.ru

Information about the authors

Natalia S. Karpova, Researcher, the Laboratory of Biochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

E-mail: nat_karpova@mail.ru

Oleg S. Brusov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Igor V. Oleichik, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

E-mail: i.oleichik@mail.ru

Magnolia I. Faktor, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), the Laboratory of Biochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>

E-mail: magnolia-faktor@mail.ru

Nadezhda S. Levchenko, Department of Endogenous Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7051-2974>

E-mail: levchenko.psy@gmail.com

Stepan V. Sizov, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

E-mail: sizov.stepan@list.ru

Elizaveta R. Nikolaeva, Postgraduate Student, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1943-3952>

E-mail: lisska13@list.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Карпова Наталья Сергеевна/Natalia S. Karpova

E-mail: nat_karpova@mail.ru

Дата поступления 09.07.2020 Received 09.07.2020	Дата рецензии 06.08.2020 Revised 06.08.2020	Дата принятия 03.09.2020 Accepted for publication 03.09.2020
--	--	---