Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, №12, с. 86-91
https://doi.org/10.17116/jnevro202012012186

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 12, pp. 86-91
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120112186

Корреляционная связь тромбодинамических показателей коагуляции и негативных синдромов у больных шизофренией

© О.С. БРУСОВ, И.В. ОЛЕЙЧИК, Н.С. КАРПОВА, М.И. ФАКТОР, С.В. СИЗОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить возможную связь между показателями коагуляции и негативными синдромами у больных шизофренией.

Материал и методы. В исследование были включены 148 пациенток, поступивших на стационарное лечение в клинику ФГБНУ «НЦПЗ», в возрасте от 16 до 57 лет со следующими психическими расстройствами: шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00-2), шизотипическое расстройство с аффективными колебаниями (F21.3-4). Тест тромбодинамики (ТД) проводили на регистраторе тромбодинамики Т-2 согласно инструкции производителя (ООО «ГемаКор», Москва, Россия).

Результаты и заключение. Показана положительная корреляция между тромбодинамическими параметрами скоростей роста сгустка (V, Vst и Vi), размера сгустка на 30-й минуте (CS) и суммарной выраженностью негативных синдромов. Показана отрицательная корреляция между временем появления спонтанных сгустков (Tsp) и суммарной выраженностью негативных синдромов (по шкале PANSS) у больных. Выявлены положительные корреляции параметров V и Vst с четвертым (пассивно-апатическая социальная отгороженность), пятым (нарушение абстрактного мышления) и седьмым (стереотипное мышление) негативными синдромами. Показана отрицательная корреляция между Tsp и седьмым негативным синдромом, т.е. меньшее время появления спонтанных сгустков соответствует более выраженному стереотипному мышлению у больных. Впервые были выявлены корреляционные связи между тромбодинамическими показателями гиперкоагуляции и негативными синдромами у больных шизофренией, что подчеркивает необходимость нормализации гемостаза для профилактики дальнейшего утяжеления этих расстройств.

Ключевые слова: *шизофрения, негативные синдромы, PANSS, тромбодинамика, гиперкоагуляция, корреляция.*

Информация об авторах:
Брусов О.С. — https://orcid.org/0000-0003-1269-679X
Олейчик И.В. — https://orcid.org/0000-0002-8344-0620
Карпова Н.С. — https://orcid.org/0000-0003-2061-8097
Фактор М.И — https://orcid.org/0000-0003-4366-5558
Сизов С.В. — https://orcid.org/0000-0002-8213-5122
Автор, ответственный за переписку: Брусов Олег Сергеевич — e-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Как цитировать:
Брусов О.С., Олейчик И.В., Карпова Н.С., Фактор М.И., Сизов С.В. Корреляционная связь тромбодинамических показателей коагуляции и негативных синдромов у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):86–91. https://doi.org/10.17116/jnevro202012012186

Correlations between thrombodynamic parameters of coagulation and negative syndromes in patients with schizophrenia

© O.S. BRUSOV, I.V. OLEICHIK, N.S. KARPOVA, M.I. FAKTOR, S.V. SIZOV

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To identify a possible correlation between parameters of thrombodynamic coagulation and negative syndromes in patients with schizophrenia.

Material and methods. The study included 148 female inpatients, aged 16 to 57 years, with the following mental disorders: schizophrenia with attack-like/attack-progressive/continuous type of course (F20.00-2), schizotypal disorder with affective fluctuations (F21.3-4). The thrombodynamics test (TD) was carried out on a T-2 thrombodynamics recorder (Hemacore LLC, Moscow, Russia).

Results. A positive correlation was shown between the thrombodynamic parameters of clot growth rates (V, Vst, and Vi), clot size at the 30th minute (CS), and the total severity of negative syndromes (PANSS). There is a negative correlation between the time of spontaneous clots (Tsp) and the total severity of negative syndromes in patients. Positive correlations of V and Vst with scores on the fourth (Passive/apathetic social withdrawal), fifth (Difficulty in abstract thinking) and seventh (Stereotyped thinking) items of the PANSS negative subscale were revealed. There is a negative correlation between Tsp and the score on the 7th item, i.e. a shorter time for the appearance of spontaneous clots corresponds to a more pronounced Stereotyped thinking in patients.

Conclusion. For the first time, correlations between thrombodynamic indicators of hypercoagulation and negative syndromes in patients with schizophrenia are identified, which emphasizes the need to normalize hemostasis to prevent further aggravation of these disorders.

Keywords: *schizophrenia, negative syndromes, PANSS, thrombodynamics, hypercoagulation, antidepressants, correlation.*

Information about the authors:
Brusov O.S. — https://orcid.org/0000-0003-1269-679X
Oleichik I.V. — https://orcid.org/0000-0002-8344-0620
Karpova N.S. — https://orcid.org/0000-0003-2061-8097
Faktor M.I. — https://orcid.org/0000-0003-4366-5558
Sizov S.V — https://orcid.org/0000-0002-8213-5122
Corresponding author: Brusov O.S. — e-mail: oleg.brusow@yandex.ru

To cite this article:
Brusov OS, Oleichik IV, Karpova NS, Faktor MI, Sizov SV. Correlations between thrombodynamic parameters of coagulation and negative syndromes in patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):86–91. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012012186

Современные нейровизуализационные исследования свидетельствуют о том, что атрофическое снижение объемов различных участков мозга, приводящее к развитию деменции, наблюдается не только при нейродегенеративных заболеваниях, но и при эндогенных психических расстройствах, что 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 [1, 2]. Активированная микроглия продуцирует провоспалительные цитокины, которые вызывают системное иммунное воспаление при шизофрении [3].

В наших предыдущих работах было показано, что у больных шизофренией и аффективными расстройствами наблюдается повышенная свертываемость крови, сопровождающаяся появлением очагов спонтанного тромбообразования (гиперкоагуляция со спонтанными сгустками), которые связаны с системным иммунным воспалением у этих больных [4—7]. Кроме того, нами была проведена оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни [8]. Это согласуется с данными литературы, где показано, что существуют перекрестные связи между коагуляцией (свертыванием крови), иммунной системой и воспалением. Выявлены специфические регуляторные механизмы для поддержания баланса между коагуляцией и воспалением, необходимого для обеспечения защиты организма от широкого спектра патологических проблем, связанных с воспалением, и в конечном итоге для выживания. Если коагуляция и воспаление не сбалансированы между собой, появляются новые патологические проявления и обостряются уже существующие [9, 10]. В большинстве случаев эти два процесса изучаются как функционирующие независимо друг от друга. Однако коагуляция, иммунная система и воспаление активируются при одних и тех же заболеваниях или проблемах и выявляются в одно время и в одних и тех же тканях и органах [9]. Это свидетельствует о сильной взаимозависимости между этими системами. Показано также, что взаимодействие факторов свертывания крови с периваскулярным матриксом может влиять на развитие воспаления, на локализацию инфекции (иммобилизация микробов в фибриновых коконах) и, как следствие, на степень локального или системного воспаления, а также на эффективность восстановления тканей [11, 12]. Т.е. было показано, что факторы свертывания крови играют важную роль не только в гемостазе, но и в воспалительных реакциях, связанных с инфекцией и с сопряженными с ней заболеваниями. Например, роль тканевого фактора в воспалении варьируется от воздействия на уровне медиаторов воспаления, таких как IL-6 и IL-8, до активации протеаз-активирующегося рецептора (protease-activated receptor — PAR), способствуя воспалительным процессам в моделях заболеваний, таких как эндотоксемия, сепсис и ишемия-реперфузия (I/R) [13, 14]. Тромбин индуцирует выработку белка-1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), фактора некроза опухоли (TNF)-α и IL-1 и IL-6 в фибробластах и эндотелиальных клетках и усиливает миграцию лейкоцитов [15—16]. Другой фактор свертывания крови — фибриноген считается маркером острой фазы воспаления и рассматривается как один из ключевых факторов воспаления [17].

Таким образом, система гемостаза, как и иммунная система, вероятно, также играет большую роль в патогенезе шизофрении. Это позволяет сформулировать гипотезу о связи показателей гемостаза с клиническими проявлениями шизофрении. Участие факторов системы свертывания крови в развитии воспаления при психических расстройствах и, как следствие, ее участие в формировании нейродегенеративных процессов в патогенезе этих заболеваний позволяет предположить, что эта система вовлечена в патогенез негативных расстройств.

Цель исследования — выявить возможную связь между показателями коагуляции и негативными синдромами у больных шизофренией.

Материал и методы

В исследование были включены 148 пациенток в возрасте от 16 до 57 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 25 [20; 33] лет), которые поступили в состоянии обострения на стационарное лечение в клинику ФГБНУ «НЦПЗ» (отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний).

Критерием включения в данное исследование являлось наличие диагноза:
- шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00-2);
- шизотипическое расстройство с аффективными колебаниями (F21.3-4).

Критериями невключения являлись:
- органические заболевания ЦНС;
- соматические заболевания в стадии обострения;
- злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе.

Пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу включили 104 пациентки с приступообразной/приступообразно-прогредиентной/непрерывнотекущей шизофренией в возрасте от 16 до 57 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 29,0 [22,3; 37,0] года), во 2-ю группу — 44 пациентки с шизотипическим расстройством с аффективными колебаниями в возрасте от 16 до 41 года (медианный воз-

раст [Q1; Q3] — 20,5 [18,0; 25,0] года). Все пациентки получали комплексную психофармакотерапию, адекватную психопатологической картине состояния.

Согласно требованиям Хельсинкской декларации, пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для объективизированной оценки степени выраженности негативной симптоматики больных применили унифицированную формализованную оценочную шкалу PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale for schizophrenia).

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 этих данных с помощью специального программного обеспечения рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка (Tlag, мин), начальная, стационарная и скорректированная на нелинейность скорости роста сгустка (Vi, Vst и V, мкм/мин, соответственно), размер сгустка после 30 мин проведения теста тромбодинамики (CS, мкм), плотность сгустка (D, усл. ед.), время появления спонтанных сгустков (Tsp, мин) во всем объеме кюветы.

Тест ТД проводили согласно инструкции производителя на наборах реагентов компании «Гемакор» (ООО «Гемакор», Москва, Россия). У всех больных на следующий день после поступления в стационар, утром, натощак производили забор венозной крови из локтевой вены в вакутейнер типа Vacuette (Австрия), содержащий 3,2% раствор цитрата натрия. Соотношение объемов 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.

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica v. 8 (StatSoft, USA) и MedCalc v. 17.4.1 (Belgium). Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. При сравнении показателей тромбодинамики с нормальными значениями использовали непараметрический критерий знаков по сумме рангов. При обработке статистических данных уровень значимости выбирали $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В **табл. 1** приведены данные описательной статистики показателей коагуляции тромбодинамики (ТД) для всей популяции больных при поступлении в стационар. Видно, что практически все показатели ТД, кроме времени задержки роста сгустка (Tlag) и плотности сгустка (D), находятся за пределами нормальных значений. Эти показатели сдвинуты в зону развития гиперкоагуляции со спонтанными сгустками. Более того, доверительные интервалы для медианных (Me) значений показателей Vi, Vst, V, CS и Tsp не пересекаются с соответствующими интервалами нормы, что свидетельствует о высокой статистической значимости различий значений ТД у больных по сравнению с нормой.

В **табл. 2** приведены данные корреляционного анализа связей между показателями ТД и суммарной выраженностью негативных синдромов в баллах по шкале PANSS у больных в состоянии обострения (до лечения в стационаре). Видно, что практически все показатели ТД, кроме Tlag и D, имеют статистически высокозначимую связь с суммарной выраженностью негативных синдромов у больных. Для параметра тромбодинамики Tsp наблюдается отрицательная корреляция с суммарной выраженностью негативных синдромов в баллах по шкале PANSS. Если ранжировать показатели ТД по силе корреляционной связи (по абсолютным значениям коэффициентов корреляции), то получим, что два параметра ТД — V и Vst имеют корреляцию средней силы ($0,5<R<0,7$). Остальные параметры имеют слабую корреляцию с суммой негативных синдромов ($0,2<R<0,5$) и ранжируются по убыванию коэффициента корреляции по модулю в следующей последовательности: CS>Tsp>Vi.

На **рисунке** представлены диаграммы рассеяния данных для скорректированной скорости роста сгустка — V (а), стационарной скорости роста сгустка — Vst (б), размера сгустка на 30-й минуте проведения ТД — CS (в) и начальной скорости роста сгустка — Vi (г) против показателя суммарной тяжести негативных синдромов в баллах по шкале PANSS. Видно, что для всех показателей ТД имеет место довольно выраженное рассеяние данных, которое, видимо, связано с клинической гетерогенностью популяции больных, включенных в исследование.

На следующим этапе работы были исследованы корреляции между отдельными негативными синдромами, оцененными по негативной субшкале PANSS, и показателями ТД, имеющими статистически значимые связи с показателем суммарной тяжести негативных синдромов в баллах по шкале PANSS **(табл. 3)**.

Таблица 1. **Тромбодинамические показатели коагуляции у больных при поступлении в стационар**

Table 1. **Thrombodynamic parameters of coagulation in patients at admission to hospital**

Параметр ТД	Норма	Me [Q1;Q3]	Min	Max	±95% ДИ для Me	*p*
Tlag, мин	0,6—1,5	1,1 [0,9; 1,4]	0,6	2,1	1,1—1,2	0,17
Vi, мкм/мин	38—56	59 [54; 60]	42,8	70,5	56—58	0,0001
Vst, мкм/мин	20—29	32 [31; 34]	31,0	55,6	33—42	<0,0001
V, мкм/мин	20—29	39 [31; 52]	21,5	80,9	35—42	<0,0001
CS, мкм	800—1200	1247 [1172; 1355]	937	1621	1218—1277	0,0001
D, усл. ед.	15 000—32 000	24 583 [21 690; 27 373]	13862	32867	25 154—24 073	0,62
Tsp, мин	⩾30	22,7 [16,3; 34,5]	2,7	61,5	20,5—26,0	<0,0001

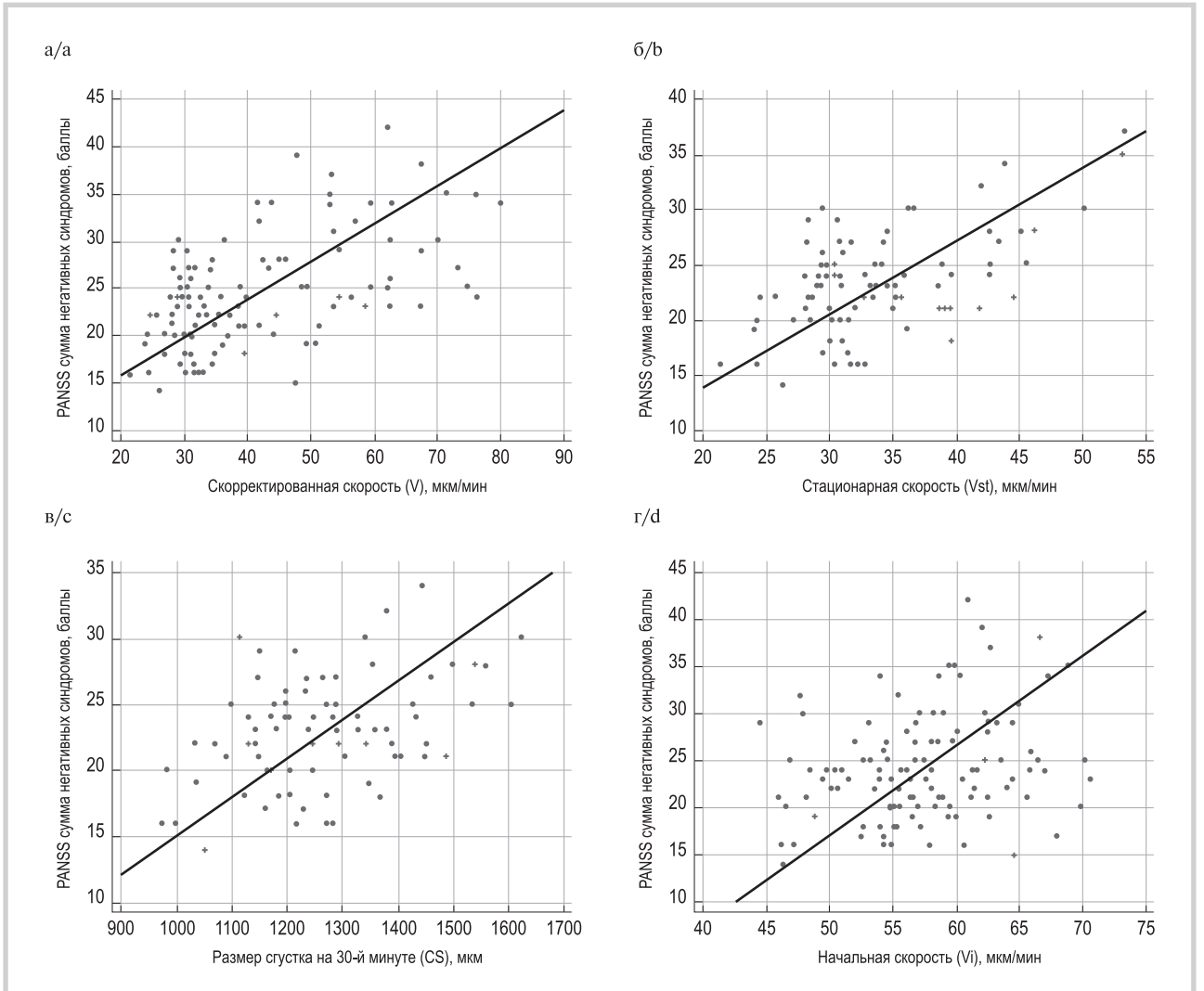
Таблица 2. **Корреляционный анализ связей между параметрами ТД и суммарной выраженностью негативных синдромов в баллах по шкале PANSS**

Table 2. **Correlation analysis of the relationships between thrombodynamic parameters (TD) and total severity of negative syndromes in scores on the PANSS**

Параметр ТД	Коэффициент корреляции Пирсона, R	95% ДИ для R	*P*
Tlag, мин	–0,07	от –0,24 до 0,10	0,45
Vi, мкм/мин	0,25	от 0,08 до 0,40	0,008
Vst, мкм/мин	0,55	от 0,38 до 0,68	<0,0001
V, мкм/мин	0,56	от 0,41 до 0,66	<0,0001
CS, мкм	0,41	от 0,20 до 0,57	0,0002
D, усл. ед.	0,04	от –0,13 до 0,22	0,62
Tsp, мин	–0,28	от –0,45 до –0,01	0,003

Видно, что существуют положительные статистически значимые корреляции между параметрами V, Vst и такими негативными синдромами шизофрении, как пассивно-апатическая социальная отгороженность, нарушение абстрактного мышления и стереотипное мышление, оцененными по шкале PANSS. Для параметра тромбодинамики Tsp (время появления спонтанных сгустков) наблюдается отрицательная корреляция с негативным синдромом стереотипное мышление, т.е. чем меньше Tsp, тем более стереотипным становится мышление у больных.

Известно, что нарушения иммунной системы у больных с психопатологией влияют на дофаминергическую, серотонинергическую, норадренергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию. Активированная иммунная система, в свою очередь, активирует фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), участвующий в образовании кинуренина — метаболита триптофана, который влияет на серотонинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию через нейроактивные метаболиты, такие как кинуреновая



Диаграммы рассеяния данных для скорректированной скорости роста сгустка — V (а), стационарной скорости роста сгустка — Vst (б), размера сгустка на 30-й минуте проведения ТД — CS (в) и начальной скорости роста сгустка — Vi (г) против показателя суммарной тяжести негативных синдромов в баллах по шкале PANSS

Scatter diagrams of date for: V (a), Vst (b), CS (c), and Vi (d) versus total severity of negative syndromes in scores on the PANSS.

Таблица 3. **Корреляции между отдельными негативными синдромами, оцененными по негативной субшкале PANSS, и показателями ТД, имеющими статистически значимые связи с показателем суммарной тяжести негативных симптомов в баллах по шкале PANSS**

Table 3. **Correlations between separate negative syndromes, assessed by the negative PANSS subscale, and TD parameters that have statistically significant associations with the total severity of negative syndromes in PANSS**

ПТ	Шкала негативных симптомов PANSS													
	Pneg 1		Pneg 2		Pneg 3		Pneg 4		Pneg 5		Pneg 6		Pneg 7	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
V	0,12	0,4	0,24	0,07	0,23	0,09	0,34	0,01	0,30	0,025	0,16	0,2	0,38	0,003
Vst	0,12	0,4	0,24	0,07	0,23	0,09	0,34	0,01	0,30	0,025	0,16	0,2	0,38	0,003
CS	0,05	0,7	0,15	0,30	0,02	0,09	0,25	0,06	0,25	0,06	0,10	0,4	0,32	0,015
Vi	0,13	0,3	0,17	0,20	0,13	0,35	0,01	0,90	0,04	0,70	0,10	0,5	0,05	0,70
Tsp	–0,05	0,6	–0,12	0,40	–0,01	0,90	–0,10	0,40	–0,10	–0,60	–0,02	0,8	–0,40	0,01

Примечание. ПТ — параметры тромбодинамики; Pneg 1 — притупленный аффект, Pneg 2 — эмоциональная отгороженность, Pneg 3 — трудности в общении (малоконтактность, некоммуникабельность), Pneg 4 — пассивно-апатическая социальная отгороженность, Pneg 5 — нарушение абстрактного мышления, Pneg 6 — нарушение спонтанности и плавности речи, Pneg 7 — стереотипное мышление.
Note. ПТ — parameters of thrombodynamics; Pneg 1 — blunted affect, Pneg 2 — emotional withdrawal, Pneg 3 — poor rapport, Pneg 4 — passive/apathetic social withdrawal, Pneg 5 — difficulty in abstract thinking, Pneg 6 — lack of spontaneity and flow of conversation, Pneg 7 — stereotyped thinking.

кислота. Кроме того, обнаруженная потеря объема целого ряда структур центральной нервной системы и активация микроглии, которые были четко продемонстрированы в исследованиях нейровизуализации пациентов с шизофренией, соответствует предположению о наличии воспалительного нейротоксического процесса. Противовоспалительное действие антипсихотических средств, терапевтическое действие противовоспалительных соединений, генетические, биохимические и иммунологические данные также указывают на основополагающую роль воспаления при шизофрении [3].

Таким образом, в рамках клинико-биологической модели негативных расстройств при шизофрении постулируется ведущая роль нейровоспаления и, как следствие, системного воспаления в их формировании. Нейровоспаление реализуется в мозге посредством активации микроглии, что определяет процессы нейродегенерации, рассматриваемые в качестве основных при развитии негативной симптоматики. Полученные нами данные свидетельствуют, что помимо механизмов нейровоспаления, связанных с активацией микроглии, в формировании негативных расстройств также наблюдаются изменения в системе гемостаза, ассоциированные с воспалением.

Таким образом, прямым следствием нейровоспаления является дисфункция системы коагуляции крови, которая в свете наших и зарубежных исследований последних лет также рассматривается в качестве потенциального патогенетического звена шизофрении и негативных расстройств [4, 5, 18].

Известно, что состояние нейроваскулярной сети чрезвычайно важно для функционирования мозга как в норме, так и при патологических состояниях. Еще в 2001 г. на заседании специальной группы Национального института неврологических расстройств и инсульта Национального института здоровья в США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke of the National Institute of Health) была принята концепция единой нейроваскулярной единицы (НВЕ), определяющей уникальные связи между клетками мозга и системой сосудов (vasculature, васкулатура). До этого исследователи рассматривали клетки мозга и кровеносную систему мозга как различные сущности. Главнейшей функцией нейроваскулярной единицы является снабжение клеток мозга кислородом и глюкозой; помимо этого, эндотелиальные клетки продуцируют большое количество биологически активных молекул, влияющих на гомеостаз и регенерацию [19]. В настоящее время в рамках НВЕ были исследованы уникальные связи между клетками мозга и васкулатурой на больных фронтотемпоральной деменцией [20]. У больных была показана тесная связь между развитием астроглиоза, сопровождающегося редукцией числа нормальных астроцитов в мозге, со снижением церебрального кровотока. При этом наблюдается также нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, снижение числа и изменение структуры синапсов, что, возможно, является основной причиной развития деменции и связанных с ней негативных расстройств [21]. Возросший интерес к патогенетическому звену, ассоциированному с нарушением гемостаза, подтвержден клиническими исследованиями пациентов с шизофренией, у которых наблюдались более длительные и качественные ремиссии на фоне приема варфарина в связи с тромбозом глубоких вен [22].

Обнаруженное нами развитие у больных шизофренией гиперкоагуляции со спонтанными сгустками свидетельствует о наличие в плазме крови большого числа прокоагулянтных микрочастиц клеток крови, которые генерируют спонтанные сгустки. Их образование есть следствие повышенной концентрации в крови провоспалительных цитокинов, активирующих все клетки крови, которые, в свою очередь, начинают «сбрасывать с себя» прокоагулянтные микрочастицы. Так как концентрация в крови тромбоцитов в 20—40 больше, чем всех остальных клеток крови, то приблизительно на 80% прокоагулянтная активность крови определяется активацией тромбоцитов, наблюдающейся при системном воспалении у больных шизофренией, что повышает риск тромбоза мелких сосудов мозга и, как следствие, может приводить к развитию ишемии мозга и связанных с ней негативных расстройств [8, 23].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1-2):1-52. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00163-3
2. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, et al. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):521-529. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.521
3. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;21(9):372. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372
4. Брусов ОС, Олейчик ИВ, Фактор МИ, и др. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):53-57.
Brusov OS, Oleichik IV, Faktor MI, et al. 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 nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):53-57. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811810153
5. Брусов ОС, Симашкова НВ, Карпова НС, и др. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):59-63.
Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, et al. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(1):59-63. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911901159
6. Брусов ОС, Карпова НС, Фактор МИ, и др. Снижение прокоагулянтной активности плазмы крови больных шизофренией при фармакотерапии: тромбодинамические показатели коагуляции до и после лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;(10):41-45.
Brusov OS, Karpova NS, Faktor MI, et al. Reduction of plasma procoagulant activity in patients with schizophrenia during pharmacotherapy: thrombodynamic parameters of coagulation before and after treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(10):41-45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911910151
7. Карпова НС, Брусов ОС, Олейчик ИВ., и др. Гиперкоагуляция плазмы крови со спонтанными сгустками как биологический маркер степени выраженности психических расстройств. *Психиатрия*. 2019;17(4):81-89.
Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, et al. 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.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-4-81-89
8. Брусов ОС, Матвеев ИА, Кириллов ПС, и др. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни с использованием технологии «фибринодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):91-100.
Brusov OS, Matveev IA, Kirillov PS, et al. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in the acute state: the 'fibrinodynamics' technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):91-100. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2017117111191-100
9. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, et al.Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015;125(21:3253-3262. https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-600411
10. Degen JL. Hemostatic factors and inflammatory disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):858-864.
11. De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Neuro-Immune Hemostasis: Homeostasis and Diseases in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:459. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00459
12. Mackman N. The many faces of tissue factor. *J Thromb Haemost*. 2009;7 (Suppl 1):136-139. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03368.x
13. Cimmino GD, Amico C, Vaccaro V, et al. The missing link between atherosclerosis, inflammation and thrombosis: is it tissue factor? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(4):517-523. https://doi.org/10.1586/erc.11.40
14. Schoenmakers SH, Reitsma PH, Spek CA. Blood coagulation factors as inflammatory mediators. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34(1):30-37. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2004.09.001
15. Drake WT, Lopes NN, Fenton JW, Issekutz AC. Thrombin enhancement of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha induced polymorphonuclear leukocyte migration. *Lab Invest*. 1992;67(5):617-627.
16. Sower LE, Froelich CJ, Carney DH, et al. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. Evidence for the involvement of the seven transmembrane domain (STD) receptor for alpha-thrombin. *J Immunol*. 1995;155(2):895-901.
17. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):43-62. https://doi.org/10.1007/s00281-011-0290-8
18. Hoirisch-Clapauch S, Amaral OB, Mezzasalma MAU, et al.Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Psychiatry*. 2016;6(1):e704. https://doi.org/10.1038/tp.2015.204
19. Quaegebeur A, Lange C, Carmeliet P. The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neuron*. 2011;71(3):406-424. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.013
20. Olney TN, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin*. 2017;35(2):339-374. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008
21. Martin JA, Craft DK, Su JH, et al. Astrocyte degeneration in frontotemporal dementia: possible relation to hipoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2001;22(2):195-207. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00231-1
22. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Psychiatric remission with warfarin: should psychosis be addressed as plasminogen activator imbalance? *Med Hypotheses*. 2013;80(2):137-141. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.011
23. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drug. *World J Biol Psychiatry*. 2016;18(8):564-574. https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1155748

Поступила 20.08.2020
Received 20.08.2020
Принята к печати 28.08.2020
Accepted 28.08.2020