ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2023.— № 1—4.— С. 5—9.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-5
УДК 616.832-004.2-02-092-07-08


В.С. МЕЛЬНИК, С.М. ШОЛОМОН

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Дисфункція системи гемостазу в пацієнтів із розсіяним склерозом та коронавірусною інфекцією

Розсіяний склероз — хронічне демієлінізувальне захворювання центральної нервової системи, яке супроводжується порушенням гематоенцефалічного бар'єра, розвитком нейрозапалення, демієлінізації та нейродегенерації. Пандемія коронавірусної інфекції може маніфестувати симптомами ураження нервової системи та спричинити підсилення наявної неврологічної патології. Вірус SARS-CoV-2 призводить до порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра за рахунок масивного вивільнення цитокінів і протеаз, активації мікроглії та олігодендроцитів, які запускають процеси нейрозапалення та нейродегенерації. В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що коронавіруси можуть спричинити демієлінізацію та розвиток загострення розсіяного склерозу у хворих жінок. Дисфункція церебрального ендотелію й активація тромбоцитів відіграють важливу роль як у патофізіології розсіяного склерозу, так і при коронавірусній інфекції, пов'язуючи розлади системи первинного гемостазу з нейрозапаленням. Установлено тісний зв'язок між коагуляцією, запаленням та імунними реакціями, які відбуваються в судинному руслі. Є гіпотеза, що активація коагуляції на нейросудинному рівні може спричинити виникнення та підтримувати запальні реакції, характерні для патогенезу розсіяного склерозу, що реалізується внаслідок проникнення фібриногену крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр та накопичення його в ділянках аксонального пошкодження, що призводить до небажаної активації мікроглії та макрофагів та підсилює нейрозапалення. Дисфункція системи гемостазу у хворих на розсіяний склероз та коронавірусну хворобу-2019 може спричинити погіршення перебігу, погіршення неврологічного статусу й незадовільні наслідки лікування обох захворювань.

Ключові слова: розсіяний склероз, COVID-19, гемостаз, фібриноліз.

Розсіяний склероз — це хронічне автоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що прогресує та призводить до втрати працездатності та інвалідизації пацієнтів. Незважаючи на добре відомі ознаки клінічної картини й особливості перебігу розсіяного склерозу (РС), діагностика цього захворювання нерідко ускладнена, особливо на ранніх стадіях захворювання, коли немає достовірних клініко-анамнестичних даних про хронічний перебіг хвороби. Водночас саме рання діагностика дає змогу найефективніше допомогти хворому шляхом призначення препаратів, що змінюють перебіг РС [2].

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2023 р.

Пандемія коронавірусної інфекції може маніфестувати симптомами ураження нервової системи та спричинити підсилення наявної неврологічної патології [6]. Установлено різні механізми ураження нервової системи при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19): пряме ушкодження вірусом ЦНС, запально-опосередковане, тромботичне та гіпоксичне пошкодження. Нейроінвазія вірусу SARS-CoV-2 підтверджена виявленням вірусу в цереброспінальній рідині у пацієнтів із синдромом Гієна—Барре [3] і зразках головного мозку експериментальних тварин та померлих пацієнтів [37]. Нейроінвазія виникає двома основними шляхами — периневрально, через периферичні нейрони та за рахунок гематогенної дисемінації внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [33]. Порушення цілісності ГЕБ виникає

Мельник Володимир Степанович, д. мед. н., проф. кафедри неврології,
декан медичного факультету № 1
E-mail: melnykv@ukr.net

через масивне вивільнення цитокінів і протеаз, що супроводжує імунну відповідь при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 [29, 44]. Цитокіновий шторм (синдром вивільнення цитокінів) при COVID-19 характеризується екстенсивною та субекстенсивною активацією макрофагів, дендритних клітин, В і Т-лімфоцитів та інтенсивним синтезом фактора некрозу пухлин-α, інтерлейкінів (ІЛ)-1β, 6, 12, 18, 33, інтерферонів I та γ, цитокінів (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 і CXCL10) [32]. Вивільнені цитокіни проникають у ЦНС, активують мікроглію та олігодендроцити, які разом з медіаторами запалення (ІЛ-8, ІЛ-17, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор), CCL2) і ферментами запускають процеси нейродегенерації [17], підсилення яких спричиняють В-лімфоцити, мітохондріальна дисфункція, окисний стрес і активація запалення [11].

Найпоширенішими патологічними змінами з боку нервової системи при COVID-19 є мікрогліальна активація, лімфоїдне запалення з домінуванням імунорегуляторних Т-лімфоцитів ($TCD8^+$), астрогліоз, втрата мієліну, гіпоксично-ішемічні зміни, інфаркти мозку та крововиливи з мікротромбозами [30].

В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що коронавіруси можуть спричинити демієлінізацію на тваринних моделях [5] і, принаймні в деяких випадках, спровокувати розвиток загострення РС у хворих жінок [12]. Відомо, що більшість пацієнтів із РС уникають серйозних наслідків COVID-19, таких як госпіталізація, дихальна недостатність або смерть. Однак у них можуть мати місце тривалі наслідки інфекції. Проспективне когортне дослідження реєстру РС Великої Британії виявило, що близько 30 і 12 % хворих на РС мають тривалі симптоми COVID-19, які спостерігаються впродовж 4 та 12 тиж відповідно, тоді як у популяції ці показники становили 13 та 2 % [14]. Для визначення ризику розвитку постковідного синдрому у хворих на РС слід провести порівняння не лише із загальною популяцією, а і з групою хворих на РС, які не хворіли на COVID-19. Також показано, що форми РС, що прогресують, є несприятливим чинником при COVID-19 [31]. В інших дослідженнях установлено, що у пацієнтів із РС частіше спостерігається тривалий період гострих симптомів COVID-19, вони схильніші до тривалого перебігу захворювання та частіше потребують госпіталізації [4, 14].

Відомо, що розвиток запалення судинної стінки, опосередкований наслідками дисфункції церебрального ендотелію й активацією тромбоцитів, є центральною ранньою подією як у патофізіології РС, так і при коронавірусній інфекції, пов'язуючи розлади в системі первинного гемостазу з нейрозапаленням за рахунок ІЛ-1β та ІЛ-6, які можуть безпосередньо брати участь у коагуляції в легеневій судинній системі шляхом зменшення адгезивних з'єднань в ендотеліальних клітинах.

Підвищена проникність ГЕБ (ключова подія в патогенезі РС), призводить до проникнення в ЦНС компонентів крові, зокрема всіх чинників гемостазу [24, 48]. У вогнищах демієлінізації виявлено наявність відкладень фібрину за різних типів перебігу РС [43].

Для кращого розуміння ролі компонентів системи гемостазу в патогенезі РС слід розглянути основні фізіологічні аспекти роботи системи гемостазу. Забезпечення коагуляційного гемостазу реалізується у складному ланцюзі паралельних реакцій на клітинній поверхні. Для спрощення сприйняття ці реакції представляють у вигляді Y-подібної моделі, запропонованої в 1960 р. [8, 21]. Ця модель відображує два різних шляхи — «зовнішній» та «внутрішній», які поєднуються в один «спільний» процес. Взаємодія неактивних прокоагулянтних медіаторів запускає послідовний каскад протеолітичних подій, які спричиняють їхню активацію та утворення фібрину й кров'яного згустку. «Зовнішній» шлях так названий тому, що він потребує зовнішніх активаційних чинників, тоді як «внутрішній» судинний шлях реалізується з участю чинників, наявних у кров'яному руслі. У реальному процесі (*in vivo*) ці шляхи не працюють незалежно один від одного. Для формування тромбу тромбоцити та фактори згортання мають взаємодіяти й підтримувати один одного [15, 26]. Тканинний фактор (ТФ), головний тригер процесу, відповідальний за початкову активацію гемостатичного каскаду, прихований на субендотеліальних клітинах доти, доки ушкодження ендотелію судин не спричинить його вивільнення. Потрапивши в просвіт судин, він призводить до активації та агрегації тромбоцитів [25]. Тромбоцити вивільняють додаткові фактори згортання, які активують протеолітичні реакції шляхом вивільнення негативно заряджених фосфоліпідів [13]. Таким чином, фібрин, як кінцевий продукт тромбоутворення, може синтезуватися лише внаслідок складної взаємодії факторів згортання, а для запуску цього каскаду необхідна взаємодія з поверхнею мембран клітини, що містять ТФ. Не зрозуміло, яким чином при РС запускається коагуляційний каскад у ЦНС. Для запуску «зовнішнього» шляху необхідний позасудинний ТФ, відомий також як F III, тромбопластин або CD142. Тканинний фактор експресується на поверхні медіальних і адвентиціальних клітин та відіграє роль пускового механізму при ушкодженні судин для зупинки кровотечі. Однак низькі рівні ТФ у неактивній конфігурації виявляють на ендотеліальних клітинах і клітинах крові (тромбоцитах, лімфоцитах, моноцитах, гранулоцитах, нейтрофілах). Крім того, виявлено, що ТФ циркулює в мікрогранулах. Загальна індукція розчинного ТФ стимулюється під час сепсису у відповідь на бактеріальну інвазію або під час запалення у відповідь на вивільнення цитокінів [48]. Позитивні щодо ТФ позаклітинні везикули, які вивільняються моноцитами, також можуть безпосередньо активувати каскад згортання крові та спричинити

коагуляцію при COVID-19 [50]. З огляду на ці спостереження установлено тісний зв'язок між коагуляцією, запаленням та імунними реакціями, які відбуваються в судинному руслі. Також відомо, що в головному мозку людини має місце експресія ТФ. Дослідження на мишах показали, що астроцити є основним джерелом ТФ [34]. Руйнування ГЕБ при РС діє на ТФ астроцитів, що може спричинити активацію коагуляційного каскаду, який потребує активованих клітинних мембран для підтримання біохімічних реакцій, що зазвичай забезпечуються тромбоцитами [27]. Припускають, що активація коагуляції на нейросудинному рівні може призвести до виникнення та підтримання запальних реакцій, характерних для патогенезу РС, що реалізується внаслідок проникнення фібриногену крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр та накопичення його в ділянках аксонального пошкодження, що призводить до небажаної активації мікроглії та макрофагів та підсилює нейрозапалення [7, 46]. Інші експериментальні дані підтверджують роль фібриногену в інгібуванні процесів ремієлінізації шляхом зниження диференціації клітин-попередників олігодендроцитів [28, 42].

Паралельно із запуском коагуляційного каскаду відбувається активація системи фібринолізу, яка забезпечує розчинення фібринового згустку за рахунок перетворення плазміногену на активний плазмін завдяки активаторам плазміногену урокіназного (uPA) або тканинного (tPA) типу. Таким чином, основні учасники фібринолізу — це uPA, tPA та плазміноген. Основним джерелом плазміногену є печінка, звідси він виділяється в кровообіг. Компоненти системи фібринолізу, наявні в ЦНС, беруть участь у різноманітних фізіологічних процесах (регуляції цілісності ГЕБ, активації мікроглії, регенерації аксонів) [23]. Основним джерелом tPA є ендотеліальні клітини мікросудин (діаметром > 100 мкм), але вважають, що практично всі види клітин ЦНС можуть бути потенційним джерелом tPA. Обговорюється можливість мікроглії продукувати tPA [20, 39]. Деякі автори повідомили про відсутність мРНК у мікроглії [41], тоді як інші виявили її наявність [10, 16, 35, 40, 45]. У ЦНС tPA міститься в гіпокампі, гіпоталамусі, мозочку, комісурі великого мозку, амігдалі та спинному мозку [36]. Урокіназний активатор плазміногену в невеликій кількості представлений у здоровому мозку, переважно в астроцитах і деяких популяціях нейронів [9, 19, 22].

Активність tPA в просвіті судин контролюється переважно сериновими інгібіторними білками, ймовірно, ключову роль відіграє інгібітор активатора плазміногену першого типу (PAI-1) [24]. Баланс між tPA та PAI-1 регулює активність системи фібринолізу в судинному руслі. Комплекс tPA/PAI-1 видаляється з кровообігу печінкою за допомогою специфічних рецепторів (LRP-1) [47]. Через цю ефективну систему очищення tPA має короткий термін напівжиття в кровотоку (3—5 хв у здорових осіб) [38]. З огляду на те, що в судинному ендотелії головного мозку tPA міститься переважно в мікросудинах, припускають, що при розвитку місцевого тромбозу ендотеліальні клітини виділяють tPA для збереження прохідності мікросудин [49].

В експериментальному дослідженні на мишиній моделі РС (введенням специфічних пептидів мієліну або гомогенатів спинного мозку спричинили автоімунну реакцію на компоненти мієліну) показано, що tPA виконує подвійну функцію. У мишей із відсутнім tPA зафіксували затримку початку патології, але їхні симптоми були тяжчими, а відновлення суттєво меншим. Зроблено висновок, що tPA може негативно впливати під час загострення РС, однак він може бути необхідним для кращого відновлення втрачених функцій. Дисбаланс у системі гемостазу при РС, імовірно, підтримується запальними та імунними реакціями [18], які можуть підсилюватись у разі інфікування пацієнта вірусом SARS-CoV-2 на тлі безпосереднього та/або імуноопосередкованого ушкодження коронавірусом нервової тканини [1].

Висновки

Дисфункція системи гемостазу у хворих на розсіяний склероз та COVID-19 може призводити до погіршення перебігу, поглиблення неврологічного статусу та незадовільних наслідків лікування обох захворювань.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн — В. М., С. Ш.; літературний пошук та набір матеріалу — С. Ш.; написання тексту — В. М., С. Ш.; редагування — В. М.

Література

1. Голубовська ОА, Шкруба АВ, Безродна ОВ та ін. За ред. ОА Голубовської. Коронавірусна хвороба 2019. Київ: Професійне видання. Україна; 2023. 300 с.
2. Соколова ЛІ. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології. Український вісник психоневрології. 2017;25(1): 106-7.
3. Araújo NM, Ferreira LC, Dantas DP, et al. First report of SARS-CoV-2. Detection in cerebrospinal fluid in a child with Guillain-Barré syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(7):e.274-e276. doi: 10.1097/INF.0000000000003146.
4. Baranova A, Cao H, Teng S, Su K-P, Zhang F. Shared genetics and causal associations between COVID-19 and multiple sclerosis. J Med Virol. 2022:e28431. doi: 10.1002/jmv.28431.
5. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Glutamate excitotoxi- city is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. J Virol. 2011;85(23):12464-73. doi: 10.1128/JVI.05576-11.
6. Collantes MV, Espiritu AI, Sy MC, Anlacan VM, Jamora RDG. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Can J Neurol Sci. 2020:1-11. doi: 10.1017/cjn.2020.146.
7. Davalos D, Ryu JK, Merlini M, et al. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axo-

nal damage in neuroinflammation. Nat Commun. 2012;3:1227. doi: 10.1038/ncomms2230.
8. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science. 1964;145(3638):1310-2. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
9. Dent MA, Sumi Y, Morris RJ, Seeley PJ. Urokinase-type plasminogen activator expression by neurons and oligodendrocytes during process outgrowth in developing rat brain. Eur J Neurosci. 1993;5(6):633-47. doi: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00529.x.
10. Dietzmann K, von Bossanyi P, Krause D, Wittig H, Mawrin C, Kirches E. Expression of the plasminogen activator system and the inhibitors PAI-1 and PAI-2 in posttraumatic lesions of the CNS and brain injuries following dramaticcirculatory arrests: an immunohistochemical study. Pathol Res Pract. 2000;196(1):15-21. doi: 10.1016/s0344-0338(00)80017-5.
11. Fernandes de Souza WD, Fonseca DMD, Sartori A. COVID-19 and multiple sclerosis: a complex relationship possibly aggravated by low vitamin D levels. Cells. 2023;12:684. doi: 10.3390/cells12050684.
12. Florea A, Sirbu C, Ghinescu M, et al. SARS-CoV-2, multiple sclerosis, and focal deficit in a postpartum woman: a case report. Exp Ther Med. 2021;21(1):92. doi: 10.3892/etm.2020.9524.
13. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. N Engl J Med. 1992;326(12):800-6. doi: 10.1056/NEJM199203193261205.
14. Garjani A, Middleton RM, Nicholas R, Evangelou N. Recovery from COVID-19 in multiple sclerosis: a prospective and longitudinal cohort study of the United Kingdom multiple sclerosis register. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Nov 30;9(1):e1118. doi: 10.1212/NXI.0000000000001118.
15. Jesty J, Beltrami E. Positive feedbacks of coagulation: their role in threshold regulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2463-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000187463.91403.b2
16 Joo SH, Kwon KJ, Kim JW, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue plasminogen activator activity by alphasynuclein in rat primary glial cells. Neurosci Lett. 2010;469(3):352-6. doi: 10.1016/j.neulet.2009.12.026.
17. Karpus WJ. Cytokines and chemokines in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2020;204(2):316-26. doi: 10.4049/jimmunol.1900914.
18. Koudriavtseva T. Thrombotic processes in multiple sclerosis as manifestation of innate immune activation. Front Neurol. 2014;5:119. doi: 10.3389/fneur.2014.00119.
19. Lahtinen L, Lukasiuk K, Pitkänen A. Increased expression and activity of urokinase-type plasminogen activator during epileptogenesis. Eur J Neurosci. 2006;24(7):1935-45. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05062.x.
20. Ludwig R, Feindt J, Lucius R, Petersen A, Mentlein R. Metabolism of neuropeptide Y and calcitonin gene-related peptide by cultivated neurons and glial cells. Brain Res Mol Brain Res. 1996;37(1-2):181-91. doi: 10.1016/0169-328x(95)00312-g.
21. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature. 1964;202(2)498-9. doi: 10.1038/202498a0.
22. Masos T, Miskin R. Localization of urokinase-type plasminogen activator mRNA in the adult mouse brain. Brain Res Mol Brain Res. 1996;35(1-2):139-48. doi: 10.1016/0169-328x(95)00199-3.
23. Mehra A, Ali C, Parcq J, Vivien D, Docagne F. The plasminogen activation system in neuroinflammation. Biochim Biophys Acta. 2016;1862(3):395-402. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.10.011.
24 Miranda E, Römisch K, Lomas DA. Mutants of neuroserpin that cause dementia accumulate as polymers within the endoplasmic reticulum. J Biol Chem. 2004;279(27):28283-91. doi: 10.1074/jbc.M313166200.
25. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. Blood Coagul Fibrinolysis. 1996;7(4)459-64. doi: 10.1097/00001721-199606000-00005.
26. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(1):41-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83.
27. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. Arch Med Res. 2014;45(8):687-97. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.013.
28. Petersen MA, Ryu JK, Chang KJ, et al. Fibrinogen activates BMP signaling in oligodendrocyte progenitor cells and inhibits remyelination after vascular damage. Neuron. 2017;96(5):1003-12. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.008.
29. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. Radiology. 2020;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
30. Priori A. (ed.) Neurology of COVID-19. Milano University Press: Milan, Italy; 2021. doi: 10.54103/milanoup.57.
31. Prosperini L, Tortorella C, Haggiag S, Ruggieri S, Galgani S, Gasperini C. Determinants of COVID-19-related lethality in multiple sclerosis: a meta-regression of observational studies. J Neurol. 2022;269(5):2275-85. doi: 10.1007/s00415-021-10951-6.
32. Ramatillah DL, Gan SH, Pratiwy I, et al. Impact of cytokine storm on severity of COVID-19 disease in a private hospital in West Jakarta prior to vaccination. PLoS One. 2022;17(1):e0262438. doi: 10.1371/journal.pone.0262438.
33. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, et al. Infection mechanism of SARS-CoV-2 and its implication on the nervous system. Front Immunol. 2021;29:621735. doi: 10.3389/fimmu.2020.621735.
34. Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. Handb Clin Neurol. 2014:122:173-89. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00008-X.
35. Rogove AD, Siao C, Keyt B, Strickland S, Tsirka SE. Activation of microglia reveals a non-proteolytic cytokine function for tissue plasminogen activator in the central nervous system. J Cell Sci. 1999;112 (Pt 22):4007-16. doi: 10.1242/jcs.112.22.4007.
36. Siao CJ, Fernandez SR, Tsirka S. Cell type-specific roles for tissue plasminogen activator released by neurons or microglia after excitotoxic injury. J Neurosci. 2003;23(8):3234-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03234.2003.
37. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. J Exp Med. 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
38. Tanswell P, Seifried E, Stang E, Krause J. Pharmacokinetics and hepatic catabolism of tissue-type plasminogen activator. Arzneimittel-forschung. 1991;41(12):1310-9.
39. Teesalu T, Kulla A, Simisker A, et al. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely expressed in the human central nervous system. Thromb. Haemost. 2004:358-68. doi: 10.1160/TH02-12-0310.
40. Trinkle-Mulcahy L, Ajuh P, Prescott A, et al. Nuclear organisation of NIPP1, a regulatory subunit of protein phosphatase 1 that associates with pre-mRNA splicing factors. Cell Sci. J. 1999;112 (Pt 2):4007. https://doi.org/10.1242/jcs.112.2.157.
41 Tsirka SE, Rogove AD, Bugge TH, Degen JL, Strickland S. An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus. J Neurosci. 1997;17(2):543-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-02-00543.1997.
42. Vincent VA, Löwik CW, Verheijen JH, de Bart AC, Tilders FJ, Van Dam AM. Role of astrocyte-derived tissue-type plasminogen activator in the regulation of endotoxin-stimulated nitric oxide production by microglial cells. Glia. 1998;22:130-7. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9537833).
43. Vos CM, Geurts JJ, Montagne L, et al. Blood-brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis. Neurobiol Dis. 2005;20(3):953-60. doi: 10.1016/j.nbd.2005.06.012.
44. Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19. Aging (Albany, NY). 2020;12(11):10022-34. doi: 10.18632/aging.103335.
45 Wang W-Y, Xu G-Z, Tian J, Sprecher AJ. Inhibitory effect on LPS-induced retinal microglial activation of downregulation of t-PA expression by siRNA interference. Curr Eye Res. 2009;34(6):476-84. doi: 10.1080/02713680902916108.
46. Yates RL, Esiri MM, Palace J, et al. Fibrin(ogen) and neurodegeneration in the progressive multiple sclerosis cortex. Ann Neurol. 2017;82(2):259-70. doi: 10.1002/ana.24997.
47. Yepes M, Sandkvist M, Moore EG, Bugge TH, Strickland DK, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. J Clin Invest. 2003;112:1533-40. doi:10.1172/JCI200319212.
48. Ziliotto N, Bernardi F, Jakimovski D, Zivadinov R. Coagulation pathways in neurological diseases: multiple sclerosis. Front Neurol. 2019 Apr 24:10:409. doi: 10.3389/fneur.2019.00409.
49. Zlokovic BV. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. Pharm Res. 1995 Oct;12(10):1395-406. doi: 10.1023/a:1016254514167.
50. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz S, et al. Autoantibodies Stabilize Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. JCI Insight. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111.

V.S. MELNYK, S.M. SHOLOMON
Bogomolets National Medical University, Kyiv

Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and coronavirus infection

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system, accompanied by a disruption of the blood-brain barrier, the development of neuroinflammation, demyelination, and neurodegeneration. The coronavirus infection pandemic can manifest symptoms affecting the nervous system and exacerbate existing neurological pathology. The SARS-CoV-2 virus disrupts the integrity of the blood-brain barrier through the massive release of cytokines and proteases, activating microglia and oligodendrocytes, which initiate neuroinflammatory and neurodegenerative processes. Experimental studies have demonstrated that coronaviruses can lead to demyelination and provoke exacerbations of multiple sclerosis in affected women. Dysfunction of cerebral endothelium and platelet activation plays a crucial role both in the pathophysiology of multiple sclerosis and coronavirus infection, linking disorders of the primary hemostasis system with neuroinflammation. A close connection has been established between coagulation, inflammation, and immune reactions that occur within the vascular system. There is a hypothesis that coagulation activation at the neurovascular level may contribute to the emergence and maintenance of inflammatory reactions characteristic of multiple sclerosis pathogenesis. This occurs as a result of fibrinogen penetration through the compromised blood-brain barrier, which correlates with areas of axonal damage and results in the unwanted activation of microglia and macrophages, intensifying neuroinflammation. Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and COVID-19 can lead to a worsening of the disease course, deterioration of neurological status, and unsatisfactory treatment outcomes.

Keywords: multiple sclerosis, COVID-19, hemostasis, fibrinolysis.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Мельник ВС, Шоломон СМ. Дисфункція системи гемостазу в пацієнтів із розсіяним склерозом та коронавірусною інфекцією. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:5-9. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-5.
- Melnyk VS, Sholomon SM. (Dysfunction of the hemostasis system in patients with multiple sclerosis and coronavirus infection). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:5-9. http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-5. Urkainian.