

В.С. МЕЛЬНИК^{1,2}, М.О. МИХАЙЛИЧЕНКО^{1,2}¹Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ²Університетська клініка Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця, Київ

Зміни в системі фібринолізу та цитокіновому профілі плазми крові після перенесеного COVID-19 у хворих із хронічною ішемією мозку

У огляді розглянуті патогенетичні механізми ураження нервової системи у пацієнтів з хронічною ішемією мозку та COVID-19. Вважають, що при коронавірусній хворобі ураження нервової системи може відбуватись за рахунок низки причин: безпосередньої вірусної інвазії, внаслідок надмірної активації імунної відповіді — цитокінового шторму, розвитку системної гіпоксемії. Спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 також призводить до безпосереднього пошкодження внутрішньочерепних артерій. Ці процеси супроводжуються змінами в системах згортання/протизгортання крові, які чинять суттєвий вплив на патогенез обох захворювань. За рахунок активації прозапальних цитокінів та ендотеліальної дисфункції формується підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра, міграція Т-лімфоцитів та медіаторів запалення в інтерстиціальний простір головного мозку. Імуноопосередкована запальна реакція призводить до формування субкортикальної демієлінізації та активації астроцитів. Також в центральну нервову систему проникає фібриноген, який, перетворюючись на фібрин, активує процеси локального запалення, блокує дозрівання олігодендроцитів, порушуючи процеси мієліногенезу, та сприяє утворенню бета-амілоїдних бляшок. Наявний стан гіперкоагуляції підвищує ризик розвитку ішемічних вогнищ у головному мозку у хворих на COVID-19. Одночасно відбувається активація системи фібринолізу, підвищуються рівні активатора тканинного плазміногену 1 типу, ключового маркера ендотеліальної дисфункції та фактора регуляції фібринолізу. Цілеспрямоване інгібування PAI-1 може мати перспективи в якості нової терапевтичної стратегії для покращення результатів лікування та попередження ускладнень з боку нервової системи.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, цереброваскулярні захворювання, COVID-19, прозапальні цитокіни, фібриноліз, ендотеліальна дисфункція.

Увітчизняній неврології термін «хронічна ішемія мозку» (ХІМ) має багато синонімів — від дисциркуляторної енцефалопатії до однієї із шести форм церебральної хвороби малих судин [34]. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду кодується як одна із нозологій, які супроводжуються спільними морфо-функціональними змінами головного мозку: гіпертензивна енцефалопатія (I 67.4), хронічна ішемія мозку (I 67.8), цереброваскулярна хвороба неуточнена (I 67.9) та енцефалопатія неуточнена (G 93.4). Для встановлення

діагнозу лікар ураховує наявність судинних чинників ризику, клініко-неврологічного синдрому та структурних морфологічних змін у головному мозку, виявлених за допомогою магнітно-резонансної томографії. У патогенезі розвитку ХІМ важливу роль відіграють порушення мікроциркуляції внаслідок ураження ендотелію судинної стінки, звуження їхнього просвіту та зміни проникності судинної стінки [1].

У 2019 р. світова система охорони здоров'я зіткнулась з новим викликом — пандемією коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), яка спричинила віддалені наслідки перенесеного захворювання та смерть мільйонів осіб. Установлено, що саме

Стаття надійшла до редакції 27 вересня 2023 р.

ендотеліальна дисфункція є основним чинником, що визначає особливості перебігу COVID-19. Коронавірус SARS-CoV-2 отримує доступ до клітин через зв'язування його глікопротеїну-шипа з ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (АПФ-2), рецептором сілової кислоти, трансмембранною сериною протеазою-2 (TMPRSS2) та індуктором металопротеїнази позаклітинної матриці (CD147), катепсину В і L беруть участь у вірусній інвазії. Усі зазначені чинники експресуються в ендотеліальних клітинах. Показано, що всі препарати, запропоновані як потенційна терапевтична стратегія лікування пацієнтів із COVID-19, поліпшують функцію ендотелію [13].

Коронавірусна хвороба зазвичай виявляється лихоманкою, застудою, болем у горлі, діареєю та респіраторними симптомами [15]. Однак дедалі більше доказів щодо наявності атипичних симптомів, таких як головний біль, запаморочення, судороги, аносмія, інсульт і порушення свідомості [19]. У серії випадків у м. Ухані (Китай) 36,4 % хворих мали симптоми ураження центральної нервової системи (ЦНС), 8,9 % — симптоми ураження периферичної нервової системи, 10,7 % — симптоми ураження скелетних м'язів [30].

Уважають, що пошкодження ЦНС при COVID-19 може бути зумовлене низкою причин: деякі пацієнти можуть бути особливо схильними до цереброваскулярних розладів унаслідок гіпоксемії [8] як за наявності стенозів внутрішньочерепних артерій [5], так і за їхньої відсутності, унаслідок вторинної церебральної гіперперфузії, спричиненої зниженням регуляції ренін-ангіотензинової системи, зі збільшенням ризику інфаркту як великих, так і дрібних судин [17, 48]. Описано різні вияви пошкодження міокарда (вірусний міокардит, дисфункція міокарда, пов'язана із цитокіновим штормом та стресова кардіоміопатія внаслідок стимуляції симпатичної нервової системи) [4, 26]. Ці порушення можуть призвести до аритмій та утворення внутрішньосерцевих тромбів, а на тлі стану гіперкоагуляції підвищуватимуть ризик кардіоемболічного інсульту. Уважають, що ризик розвитку ішемічних вогнищ у головному мозку хворих на COVID-19 зумовлений переважно станом гіперкоагуляції, яка може призвести до венозної тромбоемболії та парадоксальної емболії з розвитком ішемічного інсульту, що може пояснити розвиток інфарктів мозку при оклюзії великих судин у молодих осіб без наявних судинних чинників ризику [41]. Крім того, повідомлено про наявність антитіл до фосфоліпідів (aPL), зокрема антитіла до кардіоліпіну IgA та глікопротеїну I IgA та IgG β -2, у тяжкоінфікованих пацієнтів із множинними мозковими інфарктами [9, 50].

Частота геморагічних інсультів, пов'язаних із COVID-19, набагато менша, ніж ішемічних інсультів. Механізми, що опосередковують підвищений ризик ішемічного інсульту в пацієнтів із COVID-19, також можуть відігравати певну роль у розвитку

внутрішньочерепної кровотечі [32, 40]. Спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів АПФ-2 дає змогу вірусу безпосередньо пошкоджувати внутрішньочерепні артерії, що спричиняє розрив стінки судини. Крім того, зниження регуляції ренін-ангіотензинової системи може підвищити кров'яний тиск, а в пацієнтів із діагностованою гіпертонією — ризик геморагічного інсульту [47]. Також слід урахувати, що при COVID-19 може виникнути коагулопатія споживання, пов'язана із виснаженням пулу фібриногену (або метаболічним ацидозом, або синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання), що може збільшити ризик розвитку інтракраніального крововиливу [45].

У тяжких пацієнтів із COVID-19 та неврологічними ускладненнями описано периваскулярні мікрокрововиливи, зареєстровані на магнітно-резонансних томограмах, які також спостерігаються в пацієнтів із гіпоксичною дихальною недостатністю та сепсисом, що свідчить про потенційну роль церебральної гіпоксії в пошкодженні головного мозку при тяжкому COVID-19 [6].

У низці досліджень продемонстровано, що значна частка пацієнтів, які перенесли COVID-19, залишаються обмежено працездатними та мають різні неврологічні симптоми, що зумовило появу нового шифру в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду — U 09.9 Стан після перенесеного COVID-19, невизначений. У 10—35 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, реєструють психопатологічні синдроми [39]. Неврологічними симптомами в складі постковідного синдрому є скарги на когнітивні порушення (розлади пам'яті, «туман у голові», втрата концентрації уваги), головний біль, тривогу, депресію, порушення сну, запаморочення тощо. Більшість із цих симптомів є складовими синдрому ХІМ. Низка причин при COVID-19 можуть зумовлювати розвиток психопатологічних синдромів: нейрозапалення, порушення гематоенцефалічного бар'єра, потрапляння периферичних імунних клітин у ЦНС, порушення нейротрансмісії, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної осі, активація мікроглії та індукція індоламін-2,3-діоксигенази [2, 7, 33].

Не викликає сумнівів, що саме цитокіновий шторм відіграє важливу роль у патогенезі тяжких випадків COVID-19 [44, 49]. Спровокувати цитокіновий шторм можуть інфекційні та неінфекційні захворювання [14]. Цитокіновий шторм спричиняє серйозні пошкодження багатьох органів. Патогенні інфекції розпізнаються імунною системою. Імунна відповідь буває двох типів: вроджена, яка розпізнає асоційовані з патогенами молекулярні патерни (PAMP), і антиген-специфічна адаптивна. В обох відповідях залучені кілька активованих клітин імунної системи, які відіграють ключову роль у створенні середовища цитокінів [11, 43]. Однак надмірний синтез цитокінів призводить до гострої, тяжкої системної запальної відповіді (цитокіновий шторм). Патогенез COVID-19 генерує потужну запальну відповідь

із залученням групи медіаторів (інтерлейкінів (ІЛ) 6 та 10). Ці плейотропні цитокіни виробляються в місцях запалення тканин і вивільняються в кровообіг різними типами клітин (макрофаги, лімфоцити, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини та фіброласти) під час сепсису та гострих ушкоджень органів [12]. Наприклад, при грипозній інфекції ІЛ-10 є дуже поширеним, особливо під час адаптивної імунної відповіді [31], тоді як ІЛ-6 діє як головний прозапальний медіатор для індукції відповіді гострої фази [10], що призводить до широкого спектра місцевих і системних змін (лихоманка, залучення лейкоцитів, гемодинамічні ефекти тощо). З огляду на ключову роль ІЛ-6 в опосередкуванні реакції гострої фази, його значення як прогностичного біомаркера при сепсисі та гострих ушкодженнях органів вивчено в клінічних та експериментальних дослідженнях. Плазмові та/або бронхоальвеолярні рівні ІЛ-6 ідентифіковано як ранні біомаркери пошкодження легень і прогностичні чинники тривалої механічної вентиляції, дисфункції органів, захворюваності та смертності при захворюваннях легень [35, 42].

Інтерлейкін-6 сприяє захисту організму від інфекцій і пошкоджень тканин. Однак його надмірний синтез під час COVID-19 призводить до гострої тяжкої системної запальної відповіді (цитокінового шторму). Установлені позитивні ефекти блокади рецепторів ІЛ-6 за допомогою гуманізованого антитіла до рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу в пацієнтів із синдромом вивільнення цитокінів [22, 25]. Припускають, що блокада рецепторів ІЛ-6 може бути новою терапевтичною стратегією для тяжких і критичних пацієнтів із COVID-19 [18].

За рахунок активації прозапальних цитокінів підвищується проникність гематоенцефалічного бар'єра, внаслідок цього стає можливим вплив медіаторів запалення на нейроглію та міграція в інтерстиціальний простір головного мозку Т-лімфоцитів. Імуноопосередкована запальна реакція призводить до формування периваскулярних інфільтратів, субкортикальної демієлінізації, активації астроцитів. Периваскулярні інфільтрати становлять собою скупчення CD 3⁺ і CD 8⁺ Т-лімфоцитів і макрофагів, що мігрували, які підтримують локальну запальну реакцію та автофагію [23, 27]. Зміни проникності гематоенцефалічного бар'єра призводять до міграції плазми крові та її компонентів, зокрема фібриногену. Останній, подолавши гематоенцефалічний бар'єр, перетворюється на фібрин і активує процеси локального запалення за участю мікроглії, блокує дозрівання олігодендроцитів за рахунок пригнічення активності їхніх клітин прекурсорів, що порушує процеси мієліногенезу. Фібриноген спричиняє з'єднання ланцюгів β-амілоїду з утворенням β-амілоїдних бляшок та пригніченням виведення β-амілоїду гліолімфатичною системою [36].

Однією з унікальних гістопатологічних знахідок, які стали ознакою інфекції COVID-19, є наявність венозних і артеріальних тромбів у малих та великих

судинах, окрім поширеніших серцево-судинних ускладнень тяжких захворювань, таких як міокардит, серцева недостатність та інсульт [25, 38]. Виявлені зміни підтверджують центральну роль ендотеліальної дисфункції при COVID-19, яка супроводжується високим рівнем інгібітора активатора тканинного плазміногену 1 типу (PAI-1), ключового маркера ендотеліальної дисфункції — фактора регуляції фібринолізу в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [51]. Однак досліджень основних молекулярних механізмів, що зв'язують ендотеліальну дисфункцію та систему плазміногену при COVID-19, проведено мало [21].

У дослідженні М. Han і D. Pandey (2021) [16] виявлено потужне вивільнення PAI-1 ендотеліальними клітинами мікросудин легень людини (Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells (HPMEC)) у відповідь на поглинання рекомбінантного спайкового білка SARS-CoV-2 (S1). Автори визначили два верхніх чинники експресії PAI-1 у HPMEC, які зазнали впливу вірусу SARS-CoV-2-S1: фактор транскрипції KLF2 і металопротеїназа цинку ZPMSTE24. Перший чинник раніше ідентифіковано як важливий регулятор опосередкованої тромбіном ендотеліальної активації, завдяки чому надмірна експресія KLF2 знижує секрецію PAI-1 [28]. Автори виявили нові докази провідної ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку COVID-19 і значення PAI-1 як потенційно зв'язувального компонента між відомими чинниками ризику (наприклад, тютюнокуріння та вік) і клінічними виявами інфекції COVID-19.

Сорок років тому PAI-1, який кодується геном SERPINE1, визначили як основний інгібітор тканинних і урокіназних активаторів плазміногену. Хоча спершу виявили роль PAI-1 у фібринолітичній системі, значна кількість доклінічних і клінічних даних засвідчили ширшу біологічну роль PAI-1 як маркера та медіатора старіння [46]. На клітинному рівні PAI-1 входить до складу секреторного фенотипу, пов'язаного зі старінням. До цього фенотипу також належать чинники, які підсилюють експресію PAI-1 (ІЛ, трансформувальний фактор росту-β, фактор некрозу пухлин-α) [20, 37].

Уперше роль PAI-1 як стимулятора клітинного старіння було продемонстровано в 2006 р. R.M. Kortlever та співавт. [24]. Зокрема установлено, що р53-дефіцитні фіброласти надмірно експресують PAI-1 та зазнають реплікативного старіння і, навпаки, фіброласти з дефіцитом PAI-1 (та фіброласти з дефіцитом р53) були стійкими до старіння [21]. Також показано, що гетерозиготність для нульового варіанта SERPINE1 була пов'язана з нижчим рівнем PAI-1, більшою чутливістю до інсуліну та більшою тривалістю життя в кількох поколіннях. Продемонстрована актуальність вивчення PAI-1 у загальній популяції внаслідок зв'язку циркулюючого рівня PAI-1 із кардіометаболічними захворюваннями у великих когортних дослідженнях [3, 46]. На відміну від досліджень, що

вивчають узагальненіші антитромботичні стратегії з терапевтичними антикоагулянтами (наприклад, низькомолекулярним гепарином), цілеспрямоване інгібування PAI-1 може мати перспективи в якості нової терапевтичної стратегії для покращення результатів лікування та попередження ускладнень з боку нервової системи [46].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу — М. М., В. М.; збір матеріалу, написання тексту — М. М.; редагування — В. М.

Література

1. Коваленко ОЄ, Литвин ОЄ. Хронічна ішемія головного мозку як одна з найпоширеніших патологій у практиці сімейного лікаря та невролога. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020;18. <https://health-ua.com/article/61848-hronchna-shemya-golovnogo-mozku-yakodna-znajposhirenshih-patologij-upraktitc>.
2. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML. Neuroinflammation in bipolar depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:71. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00071.
3. Campbell PT, VanWagner LB, Colangelo LA, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 in young adulthood and nonalcoholic fatty liver disease in midlife: CARDIA. *Liver Int*. 2020;40:1111-20. doi: 10.1111/liv.14417.
4. Cheng R, Leedy D. COVID-19 and acute myocardial injury: the heart of the matter or an innocent bystander? *Heart*. 2020;106:1122-24. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317025.
5. Co COC, Yu JRT, Laxamana LC, David-Ona DIA. Intravenous thrombolysis for stroke in a COVID-19 positive Filipino patient, a case report. *J Clin Neurosci*. 2020;77:234-6. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.006.
6. Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, et al. Cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *medRxiv Preprint*. 2020 Jul 24. doi: 10.1101/2020.07.21.20159376.
7. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev*. 2018;98:477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016.
8. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:1359-67. doi: 10.2147/NDT.S251173.
9. Fan S, Xiao M, Han F, et al. Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: A retrospective study. *Front Neurol*. 2020;11:806. doi: 10.3389/fneur.2020.00806.
10. Fattori E, Cappelletti M, Costa P, et al. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med*. 1994 Oct 1;180(4):1243-1250. doi: 10.1084/jem.180.4.1243.
11. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, et al. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007 Feb;147(2):227-35. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x.
12. Gadiant RAA, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor, Interleukin 6, and other cytokines using the GP130 transducing receptor: roles in inflammation and injury. *Stem Cells*. 1999;17(3):127-37. doi: 10.1002/stem.170127.
13. Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9:1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
14. Gu Y, Hsu AC, Pang Z, et al. Role of the innate cytokine storm induced by the influenza A virus. *Viral Immunol*. 2019;32(6):244-51. doi: 10.1089/vim.2019.0032.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet]*. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
16. Han M, Pandey D. ZMPSTE24 regulates SARS-CoV-2 spike pro-

Висновки

Результати аналізу літературних джерел обґрунтовують доцільність подальшого вивчення змін у цитокіновому профілі плазми крові та порушень у системі фібринолізу у хворих на COVID-19 для розробки системи профілактики розвитку уражень нервової системи та постковідного синдрому.

17. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
18. Huan H, Qingfeng M, Cong L, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9:1123-30. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
19. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-9. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
20. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16:624-33. doi: 10.1111/ace1.12601.
21. Khan SS. The central role of PAI-1 in COVID-19: Thrombosis and beyond. *American Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Sep;65(3):238-240. doi: 10.1165/rcmb.2021-0208ED.
22. Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res*. 2015;38(5):575-84. doi: 10.1007/s12272-015-0569-8.
23. Kirschenbaum D, Imbach LL, Rushing EJ, et al. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(3):454-459. doi: 10.1111/nan.12677.
24. Kortlever RM, Higgins PJ, Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence. *Nat Cell Biol*. 2006;8:877-84. doi: 10.1038/ncb1448.
25. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Aug;15(8):813-22. doi: 10.1080/1744666x.2019.1629904.
26. Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, Kallmes DF, Hassan AE, Brinjikji W. Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: What do we know so far? *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016793. doi: 10.1161/JAHA.120.016793.
27. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):481-483. doi: 10.1056/NEJMc2033369.
28. Lin Z, Hamik A, Jain R, Kumar A, Jain MK. Kruppel-like factor 2 inhibits protease activated receptor-1 expression and thrombin-mediated endothelial activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1185-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000215638.53414.99.
29. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1274-80. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538.
30. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneuro.2020.1127.
31. McKinstry KK, Strutt TM, Buck A, et al. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge. *J Immunol*. 2009 Jun 15;182(12):7353-63. doi: 10.4049/jimmunol.0900657.

32. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hänggi D. Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: a neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:150-1. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.015.
33. Najjar S, Pearlman DM, Alper K. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflamm.* 2013;10:43. doi: 10.1186/1742-2094-10-43.
34. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
35. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005 Jan;33(1):1-6; discussion 230-2. doi: 10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc.
36. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci.* 2018 May;19(5):283-301. doi: 10.1038/nrn.2018.13.
37. Rana T, Jiang C, Liu G, et al. PAI-1 regulation of TGF- β 1-induced alveolar type II cell senescence, SASP secretion, and SASP-mediated activation of alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62:319-30. doi: 10.1165/rcmb.2019-00710C.
38. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100434. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434.
39. Rogers JP, Chesney E, Oliver D. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
40. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
41. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:451-8. doi: 10.1159/000509581.
42. Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002 Jul;28(7):834-41. doi: 10.1007/s00134-002-1321-7.
43. Takeuchi O, Akira S. Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev.* 2009 Jan;227(1):75-86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x.
44. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020 Feb 22. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
45. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and ischemic stroke. *Stroke.* 2020;51:e124-e127. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030153.
46. Vaughan DE, Rai R, Khan SS, Eren M, Ghosh AK. Plasminogen activator inhibitor-1 is a marker and a mediator of senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Aug;37(8):1446-1452. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309451.
47. Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12:10022-34. doi: 10.18632/aging.103335.
48. Williams OH, Mohideen S, Sen A, et al. Multiple internal border zone infarcts in a patient with COVID-19 and CADASIL. *J Neurol Sci.* 2020;416:116980. doi: 10.1016/j.jns.2020.116980.
49. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 24. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
50. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
51. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11:1580. doi: 10.1038/s41598-020-80010-z.

V.S. MELNYK, M.O. MYKHAILICHENKO

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Bogomolets University Clinic, Kyiv

Alterations in the fibrinolysis system and plasma cytokine profile following COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia

This review examines the pathogenetic mechanisms of nervous system damage in patients with chronic cerebral ischemia and COVID-19. It is believed that in cases of coronavirus disease, nervous system damage can occur due to various reasons: direct viral invasion, excessive activation of the immune response (cytokine storm), and the development of systemic hypoxemia. The affinity of SARS-CoV-2 for ACE2 receptors also leads to direct damage to intracranial arteries. These processes are accompanied by changes in blood coagulation/anticoagulation systems, significantly impacting the pathogenesis of both diseases. Due to the activation of pro-inflammatory cytokines and endothelial dysfunction, there is increased permeability of the blood-brain barrier (BBB), leading to the migration of T-lymphocytes and inflammatory mediators into the interstitial space of the brain. The immune-mediated inflammatory reaction leads to the formation of subcortical demyelination and the activation of astrocytes. Fibrinogen, transforming into fibrin, enters the central nervous system, activating local inflammation processes, blocking the maturation of oligodendrocytes, disrupting myelinogenesis, and promoting the formation of beta-amyloid plaques. The existing state of hypercoagulation increases the risk of developing ischemic foci in the brain in patients with COVID-19. Simultaneously, the activation of the fibrinolysis system occurs, with increased levels of type 1 tissue plasminogen activator (PAI-1), a key marker of endothelial dysfunction, and a factor regulating fibrinolysis. Targeted inhibition of PAI-1 may hold promise as a new therapeutic strategy to improve treatment outcomes and prevent complications from the nervous system.

Keywords: chronic brain ischemia, cerebrovascular diseases, COVID19, proinflammatory cytokines, fibrinolysis, endothelial dysfunction.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мельник ВС, Михайличенко МО. Зміни в системі фібринолізу та цитокіновому профілі плазми крові після перенесеного COVID-19 у хворих із хронічною ішемією мозку. *Український неврологічний журнал.* 2023;1-4:17-21. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-17.

Melnyk VS, Mykhailichenko MO. (Alterations in the fibrinolysis system and plasma cytokine profile following COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia). *Ukrainian Neurological Journal.* 2023;1-4:17-21. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-17>. Ukrainian.