

Інфекція COVID-19 та аутоімунні реакції

М.І. Лісяний

Інститут нейрохірургії НАМН України, Київ; e-mail: nitun.neuro@gmail.com

В огляді розглядаються різні механізми розвитку аутоімунних ускладнень після захворювання на COVID-19. Детально аналізується значення гіперактивації імунної системи з порушенням толерантності, розглядаються питання молекулярної мімікрії й антигенні подібності епітопів вірусу та людини. Показана висока експресія деяких аутоантигенів, які характерні аутоімунним захворюванням, та високий вміст аутоантитіл до широкого спектра антигенів людини. Окремо обговорюється цитотоксичність і блокуюча дія специфічних антивірусних антитіл на різні клітини та тканини організму, а також значення вірусних антигенів як коstimулюючих молекул для активації Т- та В-лімфоцитів. Наводиться гіпотеза про «постковідний гуморальний аутоімунітет», в основі якої лежить аутоімунна відповідь до різних антигенів й аутоантигенів, що може спричиняти аутоімунні захворювання при COVID-19.

Ключові слова: інфекція COVID-19; аутоімунні захворювання; цитокіновий шторм; молекулярна мімікрія; аутоантитіла; аутоантигени.

Аутоімунні захворювання людини можуть викликатися різними чинниками, які умовно розділяють на три групи: генетичні, екологічні та гормональні [1–3]. Віруси людини являють собою важливий екологічний фактор, який може індукувати нові, або активувати уже існуючі аутоімунні захворювання. Це віруси гепатитів, герпесу 1-го і 3-го типів, Епштейна–Барр, ВІЛ тощо. Вірус Sars-Cov-2 також віднесли до цієї групи збудників, які можуть бути пов'язані з аутоімунною патологією людини [4]. Імунопатогенез COVID-19 досить складний і схематично початкові його механізми можна уявити таким чином: вірус після зв'язування з клітиною—мішенню взаємодіє з відповідними рецепторами розпізнавання, а саме Toll-рецепторами 3, 4, 7-го типу та низкою вірусних сенсорів, що призводить до активації генів, які відповідають за синтез прозапальних цитокінів, хемокинів та гіперстимуляції імунної системи і гіперпродукції цитокінів, розвитку так званого цитокінового «шторму» і гострого дистрес-синдрому [5–7]. Водночас разом з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, з так званим синдромом «вивільнення цитокінів», а саме в

перші 1–4 дні після зараження вірус гальмує індукцію та синтез інтерферонів I–III типу інфікованими клітинами, що сприяє вірусній реплікації та прогресуванню захворювання. До гіперстимуляції імунної системи доєднується підвищена продукція і вивільнення нейтрофілами своїх «пасток» (NET-структур). Це призводить до ушкодження навколишніх клітин та тканин токсичними молекулами, еластазами, протеазами та гістонами, що виділяються з нейтрофільних «пасток» [4, 8]. Пошкоджені клітини стають джерелом різних аутоантигенів, які сприяють розвитку аутоімунних реакцій [4, 9], що ускладнюють перебіг захворювання. Гіперактивація імунної системи, посилена продукція цитокінів, розвиток гострого дистрес-синдрому, секреція токсичних нейтрофільних пасток та розвиток аутоімунних реакцій є причиною смертності більше ніж 70% пацієнтів з тяжкою формою інфекції [4, 8–10].

Сьогодні все більше літературних джерел вказують, що COVID-19 – це не просто інфекційне захворювання, а поліорганна патологія, в якій важливе значення має порушення толерантності, аутоімунітету і

© М.І. Лісяний

наступним розвитком аутоімунних реакцій [11]. Багато питань, пов'язаних із аутоімунними порушеннями, залишаються поки що без відповіді і не зрозуміло чи прояви тяжких форм COVID-19 є результатом лише вірусної інфекції, чи поєднанням інфекції з аутоімунними реакціями, які можуть виникати або посилювати вже наявні латентні аутоімунні захворювання [11, 12]. Відомо, що багато вірусних інфекцій можуть спричиняти не лише специфічні противірусні захисні імунні реакції, а й порушувати толерантність та індукувати аутоімунні реакції і хвороби за рахунок різних механізмів, насамперед, молекулярної мімікрії антигенів, зниження вмісту Т-регуляторних лімфоцитів, експресії аутоімунних епітопів, збільшення числа хелперів Th-17 та цитотоксичних лімфоцитів CD-8 [12–16], що характерно для багатьох аутоімунних захворювань.

З іншого боку, порушення продукції цитокінів, цитокіновий шторм, гіперстимуляція імунних реакцій можуть активувати аутореактивні Т- і В-лімфоцити антигеннезалежним способом у осіб, які мають генетичну схильність до аутоімунної патології [4, 17]. Але перевага надається все ж таки молекулярній мімікрії (подібності) пептидів вірусу до антигенів організму, тому антитіла до вірусу Sars-CoV-2, а саме до S-протеїну, перехресно реагують з антигенами людини [18, 19], що приводить до розвитку аутоімунної патології. При COVID-19 спостерігається підвищена експресія та секреція цілої низки аутоантигенів, що корелює із тяжкістю захворювання [20].

Антигенна мімікрія між антигенами людини й інфекційними збудниками або антигенами вакцини може бути провідним механізмом індукції аутоімунних реакцій, хоча ці перехресні реакції між подібними антигенами можуть стати «палкою» з двома кінцями [21–23]. Це, з одного боку, ймовірно, сприятиме швидкому розвитку імунітету проти інфекцій або, з іншого, стимулюватиме формування аутоімунної патології. Вже підраховано, що COVID-19 сприяє розвитку 21

аутоімунного захворювання [11]. Враховуючи антигенну мімікрію виникає багато запитань про аутоімунні патології після вакцинації Sars-CoV-2, яку проводять мільйонам людей, основне з яких, чи не буде вакцинація сприяти чи викликати такі захворювання. Подібні застереження виникли при проведенні вакцинації проти грипу H₁N₁ у 2005 р., коли було проімуновано вакциною десятки мільйонів людей і серед щеплених спостерігалось зростання захворюваності на синдром Гієна–Барре та кількості нарколепсії [22], що пояснювалося двома причинами, а саме: молекулярною мімікрією між епітопами вірусу грипу й антигенами людини, а також певною генетичною схильністю до аутоімунних захворювань [22].

При дослідженні протеїнового складу Sars-CoV-2 показано, що протеом вірусу складається з 48 000 пептидів, серед яких є такі, які реагують з Т- та В-лімфоцитами людини. Встановлено, що протеом указанного вірусу має лише 4 протеїни, де містяться пептиди, які ідентичні до пептидів протеому людини [23]. Отримані результати вказують на те, що протеом SARS-CoV-2 і людини містять ідентичні пептиди, що походять від поліпротеїну ORF1ab, неструктурного білка NS7a, поверхневого глікопротеїну та білка оболонки SARS-CoV-2. [23]. Після дослідження виділених з вірусу пептидів автори роботи роблять два принципових висновки. Перший, що можна виділити найбільш «шкідливі» для людини вірусні октапептиди, а саме ESGLKTLI, PYPANSIV, NVAITRAK та RRASVHS, які не тільки подібні до пептидів людини, а й високоспецифічно зв'язуються з епітопами HLA-I-алелями системи лейкоцитарної гістосумісності людини. Другий висновок полягає в тому, що автори виявили HLA-I на імунних клітинах людини, які специфічно зв'язуються з пептидами вірусу і активують імунну систему, а саме HLA-B.05.01, HLA-A.24.02, HLA-A*11.01, HLA-B*27:5. Наявність саме цих HLA-I на клітинах може сприяти розвитку аутоімунних реакцій та захворювань у

людей та віднести їх до групи підвищеного ризику [23]. Підсумовуючи наведені вище дані дослідження пептидного складу вірусу Sars-CoV-2 та їх антигенній подібності до протеїнів людини, можна засвідчити, що для аутоімунних порушень та розвитку аутоімунних захворювань потрібно, як мінімум, дві умови: по-перше, наявність подібних епітопів у вірусу й людини, по-друге, вказані пептиди чи епітопи повинні активувати клітини, які експресують відповідні алелі HLA-1, тобто лише у популяції населення, яка має такі епітопи HLA-1, можуть виникати аутоімунні реакції та захворювання після COVID-19 чи вакцинації. При відсутності указаних алелів HLA-1 виникнення аутоімунних захворювань на основі антигенної подібності протеому вірусу та людини неможливе або мало вірогідне [23].

Водночас потрібно зазначити, що це лише перші дослідження, які потребують подальшого вивчення і уточнення. Важлива не лише подібність епітопів вірусу та людини, як механізму запуску аутоімунних реакцій через епітопи HLA-1 системи гістосумісності, а й порушення ауторегуляції імунних реакцій, наприклад, через зниження числа Т-регуляторних лімфоцитів крові [24].

Окрім цих механізмів розвитку аутоімунних захворювань, велика увага приділяється вивченню «прямої дії» специфічних антиковідних антитіл на клітини організму, які містять подібні до вірусу епітопи. З'являється все більше даних, що антиковідні антитіла можуть не лише захищати від коронавірусу, а й викликати розвиток імунопатології [25–27]. Важливою умовою розвитку аутоімунної патології при дії антиковідних антитіл є ймовірна відповідна локалізація пептиду чи епітопа, тобто його доступність для зв'язування з антиковідними антитілами. Так, використання сучасних технологій протеоміки, а саме метод швидкого виявлення аутоантитіл до позаклітинних антигенів (екзопротеом; RECP від англ. Ransd Extracellular Antigen Prototyping) показало наявність ауто-

антитіл до 2770 антигенів у сироватці крові 194 пацієнтів з COVID-19 [28]. Виявлено різке підвищення вмісту аутоантитіл проти великої кількості цитокінів, інтерферонів, хемокінів, білків поверхні різних клітин організму, а також встановлена залежність між цим показником та конкретними клінічними проявами, а також тяжкістю інфекції [28]. Автори дослідження роблять висновок, що аутоантитіла, які містяться в крові пацієнтів з COVID-19, котрі направлені до гуморальних та клітинних чинників імунної системи або інших тканин, викликають порушення передачі імунорегуляторного сигналу, змінюють склад імунних клітин, порушують імунний контроль за вірусним навантаженням [28].

Незважаючи на високу кількість антитіл до протеїнів екзопротеому людини в цілому, авторам не вдалося виявити специфічні аутоантитіла, які були характерні лише для пацієнтів з COVID-19 і відрізняли їх від неінфікованих вірусом [28]. Може в майбутньому буде можливість зв'язати ці різноспрямовані антитіла з клітинним перебігом та «поломками» в системі імунітету. Вже існують доступні високоефективні методики вивчення вмісту аутоантитіл методом RECP, які дають змогу характеризувати аутоімунну відповідь, що може бути пов'язана як з антиковідними антитілами, їх перекресною реактивністю не лише ковідних епітопів та антигенів людини, так і «зривом» природної толерантності, а також запуску аутоімунних реакцій до інших аутоантигенів і епітопів, які відміні від вірусних.

Нині існує як мінімум три механізми імунопатологічної дії аутоантитіл, серед яких: взаємодія антитіл з антигеном за наявності факторів компліменту, що призводить до лізису або пошкодження цілісності клітин; антитілозалежна клітинна цитотоксичність; утворення розчинного комплексу антиген–антитіло та його відкладання на поверхні клітин чи ендотелію судин (імунотоксичний синдром). До цих загальновідомих механізмів можна додати блокування антитілами

активності різних рецепторів та гуморальних чинників (інтерферонів, цитокінів). Не виключено, що можуть бути й інші шляхи імунопатологічної дії аутоантитіл. Разом зі збільшенням вмісту аутоантитіл у крові при COVID-19 виявлено підвищення експресії генів 52 аутоантигенів, які характерні для 27 аутоімунних захворювань [29]. Рівень експресії генів аутоантигенів залежав від тяжкості захворювання. При легкому перебігу захворювання не відмічалось або було незначне підвищення експресії цих генів. Підвищена експресія генів аутоантигенів при COVID-19, які характерні для аутоімунних захворювань, може свідчити про порушення механізмів регуляції аутоіммунітету та толерантності як при аутоімунній патології. У пацієнтів з COVID-19 може розвиватися молекулярна мімікрія антигенів вірусу і людини іншим шляхом.

При тяжких формах COVID-19 [29] у крові було виявлено сім найбільш експресованих аутоантигенів, які характерні для різних аутоімунних захворювань, що зумовлюють широкий спектр судинних порушень та запальних захворювань, особливо васкулітів, пов'язаних з наявністю нейтрофільних антитіл, які направлені проти антигенів мієлопероксидази та судинної протеїнази-3 (MPO та PRTNS). Виявлено експресію генів, які відповідальні за мієлопероксидазу, протейназу-3 та рецептор тиреотропного гормону при тяжкій формі COVID-19, при легкій формі не спостерігалось активації генів досліджуваних аутоантигенів [29]. Підвищена експресія останніх була не тільки в клітинах крові, а й у легеневої тканині пацієнтів, які померли від COVID-19 [29]. Слід відмітити, що підвищена експресія аутоантигенів виникала під час захворювання і зберігалась після одужання ще 3 міс. Так, у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 протягом тривалого часу спостерігалась втомлюваність, задишка, болі в суглобах та міалгії [31, 32]. Довготривалі ускладнення після COVID-19 можуть бути наслідком виникнення імунопатологічних

станів та захворювань, які викликані підвищеною експресією аутоантигенів, що призводить до розвитку аутоімунних реакцій [30, 32, 33]. Питання чи довго триватиме активація аутоімунних реакцій, викликаних цими аутоантигенами, залишається поки що без відповіді, потрібні подальші дослідження кількості та якості цих довготривалих порушень та експресії аутоантигенів і імунної відповіді на них [32, 34, 35].

Отже, при COVID-19 виникають аутоімунні реакції, які можуть викликатись як мінімум п'ятьма різними шляхами, такими як гіперактивація імунної системи з порушенням толерантності; молекулярною мімікрією та антигенною подібністю епітопів вірусу та людини; високою експресією в крові деяких аутоантигенів, які характерні для аутоімунних захворювань; продукцією аутоантитіл до різних позаклітинних протеїнів; цитотоксичністю та блокуючою дією антиковідних антитіл на клітини-мішені різних тканин; іншими невідомими механізмами. Крім того, вірусні антигени можуть бути коstimулюючими молекулами активації Т-, В-лімфоцитів до синтезу аутоантитіл [12, 38]. Таке розмаїття механізмів розвитку аутоімунної патології після COVID-19 призвело до формування гіпотези про «постковідний гуморальний аутоіммунітет» [36], в основі якої лежить аутоімунна відповідь до різних антигенів людини, в тому числі деяких аутоантигенів [36], які вивільнюються при пошкодженні вірусом певних органів, наприклад ЦНС, що спостерігається при ковідній інфекції [37]. Це можна підтвердити тим, що деякі вірусні інфекції, включаючи герпес 6-го типу, вірус Епштейна-Барр, гепатит та ВІЛ призводять до розвитку аутоімунного енцефаломієліту або енцефаліту [39]. Можливо, і вірусу Sars-CoV-2 притаманні подібні властивості, на що вказує розвиток гуморального антиковідного аутоіммунітету, який може реалізуватися різними шляхами при інфекції COVID-19 або вакцинації. Ще одним простим доказом важливості аутоімунних реакцій при COVID-19

є те, що для його лікування використовують різні імуносупресивні препарати та моноклональні антитіла до цитокінів [5, 14, 36, 40].

Наявність порушення аутоімунітету та розвиток аутоімунної патології при COVID-19 свідчить про те, що це не проста інфекція, а захворювання зі складним патогенезом, в якому беруть участь противірусні захисні імунні та аутоімунopatологічні реакції, що зумовлюють не лише клінічний перебіг інфекції, а й її наслідки, у вигляді різних аутоімунних синдромів та захворювань, пов'язаних з перенесеною інфекцією.

N.I. Lisiany

COVID-19 INFECTION AND AUTOIMMUNE REACTIONS

*Institute of Neurosurgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: nimun.neuro@gmail.com*

The review considers various mechanisms for the development of autoimmune complications after COVID-19 disease. The significance of hyperactivation of the immune system with impaired tolerance is analyzed in detail, the issues of molecular mimicry and antigenic similarity of virus and human epitopes are considered. High expression of some autoimmune antigens and high levels of autoantibodies to a wide range of human antigens have been shown. The cytotoxicity and blocking effect of specific antiviral antibodies on various cells and tissues of the body and the importance of viral antigens as co-stimulatory molecules for the activation of T- and B-lymphocytes are discussed separately. The review hypothesizes "postcovidal humoral autoimmunity" based on an autoimmune response to various antigens and auto antigens that may cause autoimmune diseases of COVID-19 infection.

Key words: COVID-19 infection; autoimmune diseases; cytokine storm; molecular mimicry; auto antibodies; autoantigens.

REFERENCES

- Shoenfeld Y, Gilburd B, Abu-Shakra M. The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):3.
- Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):8.
- Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):13.
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102792.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2020 Dec;19(12):102695.
- Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020 Jul;108(1):17-41.
- Ragab D, Salah E, Taeimah H, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1446.
- Tay M, Poh C, Rénia L, MacAry P, Ng L. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020:1-2.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensiv Care Med.* 2020;46(5):846-8.
- Hasan S, Capstick T, Ahmed R, Kow C, Mazhar F, Merchant H. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Exp Rev Respir Med.* 2020;14(11):1149-63.
- Kaklamanos A, Belogiannis K, Skendros P, Gorgoulis VG, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. COVID-19 immunobiology: Lessons learned, new questions arise. *Front Immunol.* 2021 Aug 26;12:719023.
- Icenogle T. COVID-19: Infection or autoimmunity. *Front Immunol.* 2020;11:2055.
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses.* 2019;11(8):762.
- Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: An updated systematic review. *Front Immunol.* 2021; 12:645013.
- Knochermann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, Amaya SM, Elston DM, Mazza-McCrann JM, et al. When worlds collide: Th17 and treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(5):458-69.
- Liblau RS, Wong FS, Mars LT, Santamaria P. Autoreactive CD8 T cells in organ-specific autoimmunity: Emerging targets for therapeutic intervention. *Immunity.* 2002; 17(1):1-6.
- Canas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypothes.* 2020;145:110345.
- Kanduc D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune responses to COVID-19 via molecular mimicry. *Antibodies.* 2020;9(3):33.
- Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between

- SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: Implications for the vaccine. *Immunol Res.* 2020;68(5):310-3.
20. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Ahmed SBM, Hannawi S, Hamoudi R, Hamid Q, et al. Enhanced expression of autoantigens during SARS-CoV-2 viral infection. *Front Immunol.* 2021;12:686462.
21. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(1):102-11.
22. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2018;95:100-23.
23. Karami Fath M, Jahangiri A, Ganji M, Sefid F, Payandeh Z, Hashemi ZS, et al. SARS-CoV-2 proteome harbors peptides which are able to trigger autoimmunity responses: Implications for infection, vaccination, and population coverage. *Front Immunol.* 2021 Aug 10;12:705772.
24. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(3):e93-5.
25. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
26. Woodruff MC, Ramonell RP, Lee FE-H, Sanz I. Clinically identifiable autoreactivity is common in severe SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 1400 (2020).
27. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1077-1086.
28. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021; 595:283-8.
29. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Ahmed SBM, Hannawi S, Hamoudi R, Hamid Q, Halwani R. Enhanced expression of autoantigens during SARS-CoV-2 viral infection. *Front Immunol.* 2021 Jun 30;12:686462.
30. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute Covid-19. *JAMA.* 2020; 324(6):603-5.
31. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An Outbreak of Severe Kawasaki-Like Disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 Epidemic: An observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-8.
32. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Gelardi F, et al. Vasculitis Changes in COVID-19 Survivors With Persistent Symptoms. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2021; 48(5):1460-6.
33. Mahase E. Covid-19: What do we know about “Long covid?”. *BMJ.* 2020; 370:m2815.
34. Burbelo PD, Iadarola MJ, Alevizos I, Sapio MR. Transcriptomic segregation of human autoantigens useful for the diagnosis of autoimmune diseases. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(5):415-27.
35. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:415-9.
36. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-29.
37. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194-202.
38. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Current Opin Neurol.* 2017;30(3):327-33.
39. Mehta P, McAuley F, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033.

Матеріал надійшов до редакції 02.12.2021