

## OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2022.01.06

**Адреса для листування:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська 69, Україна, 79010

Е-пошта: dr.natalya.bozhenko@gmail.com

**Надійшла до редакції:** 4.11.2021

**Прийнята до друку:** 5.12.2021

**Опублікована онлайн:** 27.06.2022



© Наталія Боженко,  
Марія Шоробура,  
Анжеліка Паєнок,

Любов Лаповець, Тетяна Негрич, 2022

**ORCID IDs**

Боженко Наталія

<https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Шоробура Марія

<https://orcid.org/0000-0002-6883-6766>

Паєнок Анжеліка

<https://orcid.org/0000-0003-0531-751X>

Лаповець Любов

<https://orcid.org/0000-0001-7933-3948>

Негрич Тетяна

<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

**Конфлікт інтересів:** автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

**Особистий внесок авторів**

**Концепція:** Негрич Тетяна.

**Результати досліджень:** Боженко Наталія, Шоробура Марія.

**Написання статті:** Боженко Наталія.

**Редагування та затвердження остаточного варіанта:** Негрич Тетяна, Лаповець Любов, Паєнок Анжеліка.

**Дозвіл комісії з біоетики щодо проведення досліджень:** Протокол №2 засідання комісії з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 15 лютого 2016 р.

**Фінансування:** автори декларують про відсутність фінансування.

## Постінфекційна, викликана COVID-19, демієлінізуюча хвороба

Наталія Боженко, Марія Шоробура, Анжеліка Паєнок,  
Любов Лаповець, Тетяна Негрич

*Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

SARS-CoV-2 – нейротропний вірус, здатний у майбутньому спровокувати масштабний спалах неврологічних ускладнень. Вірусу SARS-CoV-2 притаманні нейроінвазивні та нейротропні властивості, які дають йому змогу проникати в центральну нервову систему (ЦНС) й інфікувати нейрони, накопичуватись у нервовій тканині, сприяти розвитку уповільнених нейродегенеративних процесів. Серед неврологічних ускладнень SARS-CoV-2 сьогодні виділяють групу демієлінізуючих уражень ЦНС. Описано два клінічні випадки важкої форми COVID-19, які супроводжувалися неврологічними порушеннями та мультифокальним ураженням білої речовини на МРТ, що може відповідати демієлінізуючому захворюванню ЦНС. Обидва випадки можуть бути проявом гострого інфекційного демієлінізуючого процесу, який пов'язаний із захворюванням на COVID-19, оскільки клінічна картина була відповідною, а нейровізуалізація виявила мультифокальні ураження білої речовини. Іншими клінічними ознаками, що підтверджують цей діагноз, стали попередньо підтверджена гостра вірусна COVID-19 інфекція та відсутність в анамнезі демієлінізуючих захворювань, таких як розсіяний склероз, у обох пацієнтів. Спостереження за такими пацієнтами може допомогти ліпше зрозуміти та виявити фактори розвитку захворювання на ранніх стадіях і визначити предиктори його прогресування. У подальшому, це також дасть змогу розробити ефективні стратегії лікування та можливість знизити ризик розвитку демієлінізуючого процесу або його прогресування під час інфекції SARS-CoV-2.

**Ключові слова:** постінфекційна, SARS-CoV-2, демієлінізуюча хвороба, розсіяний склероз, розсіяний енцефаломієліт, діагностика, лікування.

## Demyelinating Disease after COVID-19 Infection

Nataliya Bozhenko, Maria Shorobura, Anzhelika Paenok, Lubov Lapovets, Tetyana Nehrych

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

SARS-COV-2 is a neurotropic virus that can trigger a large-scale outbreak of neurological complications in the future. SARS-COV-2 virus has neuroinvasive and neurotropic properties that allow it to enter the central nervous system (CNS) and infect neurons, accumulate in nervous tissue and promote the development of delayed neurodegenerative processes. Among the neurological complications of SARS-CoV-2 to date, we can distinguish a group of demyelinating lesions of the CNS. The paper describes two cases of severe COVID-19, which were accompanied by neurological disorders and multifocal white matter lesions on MRI, which may correspond to demyelinating CNS disease. Both cases may be a manifestation of an acute infectious demyelinating process associated with COVID-19, as the clinical picture was appropriate, and neuroimaging showed multifocal lesions of the white matter. Other clinical signs confirming this diagnosis were previously confirmed acute viral COVID-19 infection and the absence of a history of demyelinating diseases such as multiple sclerosis in both patients. Monitoring such patients can help to understand better and identify factors in the early stages of the disease and to predict its progression. In the future, it will also allow the development of effective treatment strategies and the ability to reduce the risk of demyelinating process or its progression during SARS-CoV-2 infection.

**Key words:** Post-infectious, SARS-CoV-2, demyelinating disease, multiple sclerosis, multiple encephalomyelitis, diagnosis, treatment.

## OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2022.01.06

**For correspondence:** Danylo Halytsky  
Lviv National Medical University, 69  
Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010

**E-mail:** dr.natalya.bozhenko@gmail.com

**Received:** Nov, 4, 2021

**Accepted:** Dec, 5, 2021

**Published online:** June, 27, 2022



© Bozhenko Nataliya,  
Shorobura Maria,  
Paenok Anzhelika,

Lapovets Lubov, Nehrych Tetyana, 2022

### ORCID IDs

Bozhenko Nataliya

<https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Shorobura Maria

<https://orcid.org/0000-0002-6883-6766>

Payenok Anzhelika

<https://orcid.org/0000-0003-0531-751X>

Lapovets Lubov

<https://orcid.org/0000-0001-7933-3948>

Nehrych Tetyana

<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

**Disclosures: the authors declared no conflict of interest.**

### Author Contributions

**Conceptualization:** Nehrych Tetyana.

**Results of study:** Bozhenko Nataliya,  
Shorobura Maria.

**Writing:** Bozhenko Nataliya.

**Review & editing:** Nehrych Tetyana,  
Lapovets Lubov, Payenok Anzhelika.

**Ethical approval:** Protocol №2 meeting  
of the ethics commission of Danylo  
Halytsky Lviv National Medical  
University on February 15, 2016

**Funding:** the authors declared no funding.

Починаючи з грудня 2019 року, в усьому світі проблемою номер один залишається COVID-19. Він розпочався як спалах у грудні 2019 року в місті Ухань (центральный Китай) і за три місяці переріс у глобальну пандемію [4]. Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірус 2 (SARS-CoV-2), вразила згідно з даними ВОЗ понад 293,750 692 мільйона осіб у всьому світі [29]. Наразі світ перебуває у боротьбі з пандемією COVID-19, приділяючи значну увагу діагностиці, лікуванню та фундаментальним дослідженням у розробці та впровадженні стратегій для ліквідації поширення вірусу [27,30].

COVID-19 – це багатогранний і непередбачуваний синдром, наслідки якого найперше визначаються імунною відповіддю. Порівняно з іншими респіраторними вірусами, SARS-CoV-2 викликає сильнішу, тривалішу, аутоагресивну запальну відповідь [1], підживлену масивним викидом цитокінів, що спричиняє дисфункцію згортання крові та поліорганну недостатність у важких випадках [2].

Спочатку основна увага була спрямована на прояви тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), які були найчастішими та небезпечними для життя, проте тепер з'являється все більше повідомлень про ураження центральної та периферичної нервової системи [23,24]. Неврологічні симптоми спостерігаються у понад 80% випадків в анамнезі захворювання і, на відміну від респіраторного дистрес-синдрому, частіше трапляються у молодих людей [3]. Неврологічні розлади при COVID-19 вперше описали китайські фахівці L. Мао та співавтори [4]. У 2020 році з'ясували, що майже у 40,0 % хворих на COVID-19 спостерігаються ураження центральної та периферичної нервової системи. Найбільш поширеними та тяжкими серед неврологічних ускладнень COVID-19 є цереброваскулярні захворювання, гостра некротична енцефалопатія, енцефаліти, енцефаломієліти, гіпоксичні енцефалопатії, синдром Гієна-Барре. Значно рідше трапляються описи демієлінізуючого ураження головного та спинного мозку [5].

Огляд Ismail Ibrahim, Sara Salama дає змогу задуматись про ймовірний причинно-на-

слідковий зв'язок через парайнфекційну або постінфекційну імуніопосередковану патологію у пацієнтів з COVID-19 [6]. Загалом до остаточного аналізу цього систематичного огляду увійшло 60 статей, які охопили 102 пацієнтів: 52 (51%) чоловіків і 50 (49%) жінок, середній вік 46,5 років. Демієлінізація імітувала різноманітні стани, причому картина енцефаліту/енцефаломієліту найбільш поширена. Водночас рідше повідомлялося про інші моделі, такі як розсіяний склероз (MS), поперечний мієліт (TM), нейромієліт, розлади оптичного спектра (NMOSD) і навіть хвороби мієлінових олігодендроцитних глікопротеїнових антитіл (MOGAD).

Вірус потрапляє у нервову систему та досягає центральних мозкових структур внаслідок прямого інфекційного ураження через інфікування нейронів і гліальних клітин гематогенним та транснейрональним шляхами [7,8,9,10]. Відомий і непрямий вплив інфекції на нервову систему через гіпоксію, системну запальну відповідь, гіперкоагуляцію та ураження ендотелію [11]. Було припущено, що SARS-CoV-2 може використовувати експресію ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (ACE2) у нервовій тканині для проникнення всередину нейронів і гліальних клітин [9,11]. Патогенетичні механізми різних неврологічних синдромів охоплюють окремо та в комбінації пряме вірусне ураження нейронів (Zubair et al., 2020), синдром вторинного гіперзапалення (Mehta et al., 2020), парата постінфекційні запальні та імуніопосередковані розлади або наслідки тяжкого системного розладу з неврологічними наслідками сепсису, гіперпірексії, гіпоксії, гіперкоагуляції та інших механізмів [9,11].

Праці останніх років виявили, що SARS-CoV-2 може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і викликати гостру або відстрочену демієлінізацію ЦНС [12]. Були запропоновані різні механізми, враховуючи спричинені вірусом гіперкоагуляційні або прозапальні стани, пряму вірусну інвазію в ЦНС та постінфекційні імуніопосередковані процеси [8].

Дискутабельними залишаються питання, чи є демієлінізація проявом прямого вірусного вторгнення в ЦНС, чи це імуніопосередкований процес, що спричиняє інші стани, або, в деяких випадках, просто продовжен-

As of December 2019, COVID-19 remains the number one problem worldwide. It started as an outbreak in December 2019 in Wuhan (central China) and grew into a global pandemic in three months [4]. According to the WHO, coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has affected more than 293,750,692 people worldwide [29]. The world is currently fighting the COVID-19 pandemic focusing heavily on its diagnosis, treatment, and basic research in the field of development and implementation strategies to eradicate the virus [27, 30].

COVID-19 is a polyhedral and unpredictable syndrome with its consequences primarily determined by the immune response. Compared to other respiratory viruses, SARS-CoV-2 causes a stronger, longer-lasting, autoimmune inflammatory response [1], fueled by massive cytokine release, leading to coagulation dysfunction and multiple organ failure in severe cases [2].

Initially, the focus was on severe acute coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which was the most common and life-threatening, but there are now increasingly more reports of damage to the central and peripheral nervous system [23, 24]. Neurological symptoms are observed in more than 80% of cases with a history of the disease and, in contrast to respiratory distress syndrome, are more common in young people [3]. Neurological disorders in the case of COVID-19 were first described by Chinese experts L. Mao et al [4]. Almost 40.0% of patients with COVID-19 were found to suffer damage to the central and peripheral nervous system in 2020. The most common and severe neurological complications of COVID-19 include cerebrovascular disease, acute necrotic encephalopathy, encephalitis, encephalomyelitis, hypoxic encephalopathy, and Guillain-Barré syndrome. Descriptions of demyelinating damage to the brain and spinal cord are much less common [5].

The review of Ismail Ibrahim, Sara Salama allows considering a probable causal relationship due to parainfectious or postinfectious immune-mediated pathology in patients with COVID-19 [6]. Overall, the final analysis of this systematic review included 60 articles

covering 102 patients: 52 (51%) men and 50 (49%) women, a mean age of 46.5. Demyelination simulated a variety of conditions, with encephalitis/encephalomyelitis being the most common. At the same time, other models such as multiple sclerosis (MS), transverse myelitis (TM), neuromyelitis, optic spectrum disorders (NMOSD) and even myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOGAD) have been reported less frequently.

The virus enters the nervous system and reaches the central brain structures due to direct infectious damage through the infection of neurons and glial cells by hematogenous and transneuronal pathways [7, 8, 9, 10]. There is a known and indirect effect of infection on the nervous system through hypoxia, systemic inflammatory response, hypercoagulation and endothelial damage [11]. It has been suggested that SARS-CoV-2 may leverage the expression of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) in the nerve tissue to penetrate neurons and glial cells [9, 11]. Underlying mechanisms of various neurological syndromes include, both individually and in combination, direct viral neuronal damage (Zubair et al., 2020), secondary hyperinflammatory syndrome (Mehta et al., 2020), para- and post-infectious inflammatory and immune-mediated disorders or consequences of a severe systemic disorder with neurological effects of sepsis, hyperpyrexia, hypoxia, hypercoagulation, and other mechanisms [9,11].

Recent studies have shown that SARS-CoV-2 can cross the blood-brain barrier and lead to acute or delayed CNS demyelination [12]. Various mechanisms have been proposed, including virus-induced hypercoagulable or proinflammatory conditions, direct viral invasion of the CNS, and post-infectious immune-mediated processes [8].

The question remains whether demyelination is a manifestation of direct viral invasion of the CNS, or whether it is an immune-mediated process causing other conditions, or, in some cases, simply the continuation of hypoxia, which affects the CNS as a direct result of respiratory damage [2].

Some recent studies assessed possible mechanisms of demyelination associated with

ня гіпоксії, яка впливає на ЦНС як прямий результат ураження органів дихання [2].

У деяких останніх дослідженнях оцінили можливі механізми демієлінізації, які пов'язані з COVID-19 [6]. Вірусна інфекція продемонструвала здатність індукувати запальну відповідь, активуючи мієлін-специфічні Т-клітини, що може прискорити розвиток ранньої або відстроченої вірус-індукованої демієлінізації [13]. Подібний механізм був описаний при розсіяному склерозі (РС), де активованний епітелій судинної оболонки у відповідь на периферичне запалення діє як шлюз для патогенних В- і Т-лімфоцитів [14,15,16]. Перехресні зв'язки між цитотоксичними лімфоцитами та клітинами мікроглії досягають піка у формуванні мікроанатомічних ніш, так званих мікрогліальних вузликів, наділених поширеним прозапальним ефектом, який поширюється на весь мозок.

Враховуючи принцип, що генетичні дані інформують про багатофакторний патогенез захворювання, дослідження системної біології виявило значну взаємодію SARS-CoV-2 з генами, пов'язаними з аутоімуними захворюваннями та супутніми захворюваннями, які спричиняють тяжкий перебіг COVID-19. Сильний зв'язок з аутоімунітетом був характерним для SARS-CoV-2 щодо інших коронавірусів і респіраторних вірусів згідно з потужною та аутоагресивною імунною відповіддю, яка викликає COVID-19. Цікаво, що гени, асоційовані з РС, були найбільш збагачені взаємодіями господаря SARS-CoV-2, що свідчить про патофізіологічні збіги, які варто дослідити [17]. Зокрема, існує три ключових перехрестя імунологічних субстратів РС та COVID-19: відповідь на ІФН-1 (ІФН-І), вісь ТН-17 та шлях запалення.

У пацієнтів із РС порушення відповіді на ІФН-І широко описано на генетичному та транскрипційному рівнях і підтверджується трьома десятиліттями успішного лікування препаратами ІФН-1В [18,19]. Дослідження пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 виявили неповноцінне вироблення ІФН-І з відповідною затримкою та нестримною відповіддю Т-клітин, що посилює поширення вірусу та вивільнення цитокінів, що спричиняє поліорганну недостатність [20,21].

Ці дані можуть свідчити про те, що люди з ризиком розвитку РС можуть бути більш сприйнятливими до спричинених вірусом дисімунних ефектів.

Взаємодія SARS-CoV-2 і вірусу Епштейна-Барр (EBV) може виходити за межі гострої фази і відігравати певну роль у патогенезі триваючого симптоматичного COVID-19 (Ongoing symptomatic COVID-19) або пост-COVID-19 (POST-COVID-19) синдрому. Він проявляється тривалими симптомами та/або відстроченими чи довгостроковими ускладненнями після 4-х тижнів від гострої фази.

Точний механізм поширення вірусу в ЦНС не встановлений, проте є два можливі пояснення: 1) гематогенне поширення з системного кровообігу в ЦНС; 2) транс-нейрональне поширення через нюховий шлях. До того ж ЦНС може бути потенційно скомпрометована через ішемічно-гіпоксичне ураження, що є результатом тяжкого ураження дихальних шляхів, або через латентні імуноопосередковані механізми [6].

SARS-CoV-2 має нейротропні та нейроінвазивні властивості та може спричинити прямі неврологічні ураження через зв'язування з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (ACE-2), експресія яких є скрізь, у тім числі в ЦНС [8]. Відтерміноване ураження ЦНС опосередковується небажаною імунною реакцією після гострої інфекції, що призводить до демієлінізації ЦНС [22].

Крім того, дані розтинів померлих пацієнтів виявили активацію астроцитів і мікроглії з інфільтрацією цитотоксичних Т-клітин, зокрема в стовбурі мозку у пацієнтів з COVID-19 [23]. Основні рецептори розпізнавання речовин, які експресуються клітинами ЦНС, відіграють значну роль у патогенезі РС [24,25]. Вважається, що TLR (Toll-подібні рецептори) також відіграють важливу роль у патогенезі COVID-19 головно через розпізнавання вірусних частинок, активацію вродженої імунної системи та секрецію прозапальних цитокінів [25].

Іншим можливим поясненням може бути вироблення антитіл проти мієліну, спричиненого вірусом. SARS-CoV-2 може відігравати роль у запуску РС, подібно до документова-



COVID-19 [6]. Viral infection has been shown to induce an inflammatory response by triggering myelin-specific T cells, which may accelerate the development of early or delayed virus-induced demyelination [13]. A similar mechanism has been described in cases of multiple sclerosis (MS), where activated vascular epithelium acts as a gateway for pathogenic B and T lymphocytes in response to peripheral inflammation [14, 15, 16]. Cross-links between cytotoxic lymphocytes and microglia cells reach a peak in the formation of micro-anatomical niches, so-called "microglial nodules", which have a common pro-inflammatory effect that spreads throughout the brain.

Based on the principle that genetic data inform of the multifactorial disease process, a study of systemic biology revealed a significant interaction of SARS-CoV-2 with genes associated with autoimmune diseases and comorbidities that cause severe COVID-19. A strong association with autoimmunity was characteristic of SARS-CoV-2 over other coronaviruses and respiratory viruses following powerful and autoimmune response causing COVID-19. Interestingly, genes associated with MS were most enriched by interactions of SARS-CoV-2 host, which suggests pathophysiological similarities that should be investigated [17]. In particular, there are three key intersections of the MS and COVID-19 immunological substrates: IFN-1 response (IFN-I), TH-17 axis, and the inflammatory pathway.

In patients with MS, impaired IFN-I response has been widely described at the genetic and transcriptional levels and is confirmed by three decades of successful treatment with IFN-1B [18, 19]. Studies of patients with severe COVID-19 have shown defective IFN-I production with adequately delayed and uncontrolled T cell response, which enhances both viral spreading and cytokine release, leading to multiorgan failure [20, 21]. These data may suggest that people at risk of MS may be more susceptible to virus-induced dysimmune effects.

The interaction between SARS-CoV-2 and Epstein-Barr virus (EBV) may go beyond the acute phase and play a role in the pathogenesis of ongoing symptomatic COVID-19 or post-COVID-19 syndrome. It is manifested by pro-

longed symptoms and/or delayed or long-term complications after 4 weeks of the acute phase.

At present, the exact mechanism of viral spread to the CNS has not been established, but two possible explanations are 1) hematogenous spread from the systemic circulation to the CNS; 2) trans-neuronal spread through the olfactory tract. In addition, the CNS may be potentially compromised by the hypoxic-ischemic injury resulting from severe damage to respiratory tracts or by latent immune-mediated mechanisms [6].

SARS-CoV-2 has neurotropic and neuroinvasive properties and can cause direct neurological damage by binding to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors, which are expressed everywhere, including in the CNS [8]. Delayed CNS damage is mediated by an adverse immune response after acute infection, leading to CNS demyelination [22].

In addition, autopsy data from deceased patients showed the activation of astrocytes and microglia with infiltration of cytotoxic T cells, particularly in the brainstem, in patients with COVID-19 [23]. The main receptors used to recognize substances expressed by CNS cells play a significant role in MS pathogenesis [24, 25]. TLRs (Toll-like receptors) are also deemed to play an important role in the pathogenesis of COVID-19, mainly through recognizing viral particles, activation of the innate immune system, and proinflammatory cytokine secretion [25].

The production of antibodies against virus-associated myelin may serve as another possible explanation. SARS-CoV-2 may play a role in the emergence of MS, similar to the documented role of the Epstein-Barr virus [26]. These key aspects represent a maladaptive immune response to SARS-CoV-2, which is characterized by hyperactivity.

Given the relevance of the issue under research, our work was aimed at studying the peculiarities of the clinical course, diagnosis, and treatment of demyelinating CNS damage associated with SARS-CoV-2.

**Materials and methods.** Clinical cases of demyelinating damage to the CNS

ної ролі вірусу Епштейна-Барр [26]. Ці ключові аспекти представляють неадаптивну імунну відповідь на SARS-CoV-2, що характеризується гіперактивністю.

Враховуючи актуальність досліджуваної проблеми, мета нашої роботи – вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування демієлінізуючих уражень ЦНС, пов'язаних з SARS-CoV-2.

**Матеріали та методи.** Клінічні випадки демієлінізуючих уражень ЦНС (постінфекційна, SARS-CoV-2 – асоційована демієлінізуюча хвороба) (у 58-річної та 30-річної жінок), діагностика та методи лікування. Пацієнтки перебували під спостереженням на кафедрі неврології у 2020 році. Діагноз встановлено на підставі клінічних проявів, МРТ обстежень. Опис клінічних випадків проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997). У пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду. Протокол №2 засідання комісії з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 15 лютого 2016 року.

**Результати та обговорення.** Описано двох пацієнтів з ураженням білої речовини, що свідчить про запально-демієлінізуючий процес, пов'язаний з інфекцією SARS-CoV-2.

#### Клінічний випадок 1

Пацієнтка В., 1964 р.н., звернулася 21.12.2020 зі скаргами на пекучий біль голови, більше у лобно-скроневій частині, біль у плечових суглобах, заніміння в лівій частині тіла, зниження зору, порушення пам'яті, відчуття запаморочення, похитування під час ходьби.

Анамнез життя: спостерігалась у нейрохірурга з приводу дрібної менінгеми фальксу.

Анамнез хвороби: у вересні 2020 року лікувалась консервативно вдома під наглядом сімейного лікаря з приводу COVID-19 інфекції, ускладненої двобічною сегментарною пневмонією, що верифікована КТ органів

грудної порожнини від 23.09.2020 (КТ-картина характерна для двобічної, сегментарної (у S10) пневмонії, ймовірно, вірусної етіології, CO-RADS3, із залученням менше 5% паренхіми легень, КТ1; ознаки інтерстиціальних змін на верхівках обох легень; правобічного сколіозу та дегенеративних змін, грудного відділу хребта, по типу остеохондрозу та спондилозу). Приймала протівірусні препарати, антибіотики, вітамін D, цинк, знеболювальні. При цьому був дуже сильний біль голови, відчуття холоду в кінцівках, загальна слабкість, відчуття туману в голові. З'явилися періодичні підвищення АТ. Після лікування протівірусними, антибіотиками, знеболювальними, вітамінами зменшились втомлюваність і затуманення в голові, проте утримувались пекучого характеру головний біль у лобно-скроневій ділянці, нестабільність ходи, порушення координації рухів і запаморочення та заніміння лівої половини тіла.

Об'єктивно: на момент надходження стан середньої важкості. Соматично: артеріальний тиск 135/80 мм.рт.ст., тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень 72/хв, частота дихання 16/хв, дихання при аускультатії везикулярне, температура тіла 36,6 °С. Живіт під час пальпації м'який, неболючий.

Неврологічний статус: свідомість ясна. Контакт утруднений внаслідок дисфонії та дизартрії. Інструкції виконувала. Збережена орієнтація в часі, місці знаходження, власній особі. Мова та вищі психічні функції не порушені. При оцінці черепно-мозкових нервів було виявлено двосторонній горизонтальний ністагм, легку асиметрію носо-губних складок. Рухи в кінцівках у повному об'ємі, м'язова сила знижена у лівих кінцівках. Глибокі сухожильні рефлекси були підвищені в лівих кінцівках. Патологічний рефлекс Бабінського зліва. Лівобічна гемігіперестезія. При координаторних пробах був легкий інтенційний тремор і дисдіадохокінез із лівого боку. В позі Ромберга – похитування. Хода атактична.

МРТ головного мозку (ГМ) від 13.10.20 р.: гіперінтенсивна ділянка в лівій лобній частці ГМ із переходом в мозолисте тіло. Така МР-картина може відповідати демієлінізуючому процесу, потребує МРТ

(post-infectious, SARS-CoV-2-associated demyelinating disease) (in 58-year-old and 30-year-old women, diagnosis and treatment). Patients were under observation at the Department of Neurology in 2020. The diagnosis was made based on clinical manifestations, MRI imaging. Clinical cases were described according to basic bioethical norms of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles of scientific and medical research, as amended (2000, as amended in 2008), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (1997). Patients gave written informed consent. Minutes of the 2nd meeting of the Ethics Commission of Lviv Danylo Halytsky National Medical University of February 15, 2016.

**Results and discussion.** Two patients with white matter lesions have been reported, which indicates an inflammatory demyelinating process associated with SARS-CoV-2 infection.

### Clinical case 1

Patient B., born in 1964, consulted a doctor on December 21, 2020, with complaints of burning headache, localized mostly in the frontotemporal area, pain in shoulder joints, numbness on the left side of the body, deteriorated vision, memory impairment, dizziness, shaking while walking.

Life history: neurosurgeon's patient due to a small meningioma of the falx.

Disease history: in September 2020, she was conservatively treated for COVID-19 at home under the supervision of a family doctor, the disease was complicated by bilateral segmental pneumonia, verified by the CT of thoracic cavity performed on September 23, 2020 (CT imaging is characteristic of bilateral segmental (in S10) pneumonia probably of viral etiology, CO-RADS3, involving less than 5% of the lung parenchyma, CT1, signs of interstitial changes at the apex of both lungs, right-sided scoliosis and degenerative changes of the thoracic spine, such as osteochondrosis and spondylosis). She took antiviral drugs, antibiotics, vitamin D, zinc, painkillers. The patient suffered from severe headache, a feeling of cold in the extrem-

ities, general weakness, dizziness. Blood pressure was increased occasionally. After the treatment with antivirals, antibiotics, painkillers, vitamin D, fatigue and dizziness lowered, however, severe headache in the frontotemporal area of the head stayed, gait instability, motor dysfunction and dizziness and numbness and numbness of the left side of the body.

Objectively: at the time of admission, the condition is moderately severe. Somatically: blood pressure 135/80 mm Hg, rhythmic heart tones, heart rate 72/min, respiratory rate 16/min, vesicular breathing at auscultation, body temperature 36.6° C. The abdomen is soft and painless during palpation.

Neurological status: clear consciousness. Contact is difficult due to dysphonia and dysarthria. The patient complied with the instructions. The orientation in time, location, self-identification are preserved. Speech and higher mental functions are not impaired. The assessment of cranial nerves revealed bilateral horizontal nystagmus, slight asymmetry of nasolabial folds. Movements in the extremities are preserved in full, muscle strength is reduced in the left extremities. Deep tendon reflexes were intensified in the left extremities. Babinski reflex was observed on the left. Left hemihyperesthesia. During coordinating tests, slight intentional tremor and dysidiadochokinesia on the left side were observed. Shaking is observed in Romberg's stance. The gait is ataxic.

MRI of the brain dated October 13, 2020: hyperintense area in the left frontal lobe of the brain with a transition to the mesolobus. This MR image may correspond to the demyelinating process, requires MRI control in the dynamics in 2-3 months. Diagnosis: disseminated encephalomyelitis (DEM)?, the manifestation of the glial neoplastic process? (Figure 1).

MRI of the brain dated December 1, 2020: Multiple hyperintense lesions of the white matter, covering the juxtacortical and periventricular areas in both hemispheres of the brain. MR image may correspond to the effects of encephalitis, DEM (Figure 2).



контролю, в динаміці через 2-3 міс Д-з – розсіяний енцефаломієліт (РЕМ)?, маніфестація гліального неопластичного процесу?) (рис. 1).

МРТ ГМ від 01.12.2020: Множинні гіперінтенсивні ураження білої речовини, що охоплюють юстакортикальні та перивентрикулярні області в обох півкулях головного мозку. МР-картина може відповідати наслідкам перенесеного енцефаліту, РЕМ (рис. 2).

Як видно з рис. 2, наявні множинні гіперінтенсивні ураження білої речовини, що охоплюють юстакортикальні та перивентрикулярні області в обох півкулях ГМ, що відповідає критеріям поширення в просторі.

Лабораторні дослідження показали норму, загальний аналіз крові, функції нирок і печінки; сироваткові електроліти; креатиніназа; маркери запалення (швидкість осі-

дання еритроцитів, С-реактивний білок).

Пацієнтку консультував кардіолог, який діагностував – гіпертонічну хворобу Іст, 2 ст, помірний кардіоваскулярний ризик.

Пацієнтка відповідала діагностичним критеріям інфекційного демієлінізуючого захворювання.

Лікування розпочали згідно з міжнародними рекомендаціями по лікуванню демієлінізуючого процесу. Хворій було проведено пульс-терапію дексаметазоном 12 мг 5 днів з поступовим зниженням дози протягом 5 днів. Пацієнтці також призначили прегабалін в дозі 75 мг на добу, щоб зменшити нейропатичний больовий синдром і вітаміни групи В. Відзначено поліпшення ходи та зменшення слабкості кінцівок.

## Клінічний випадок 2

Пацієнтка П. Раніше здорова 30-річна жінка без сімейного анамнезу неврологічних про-

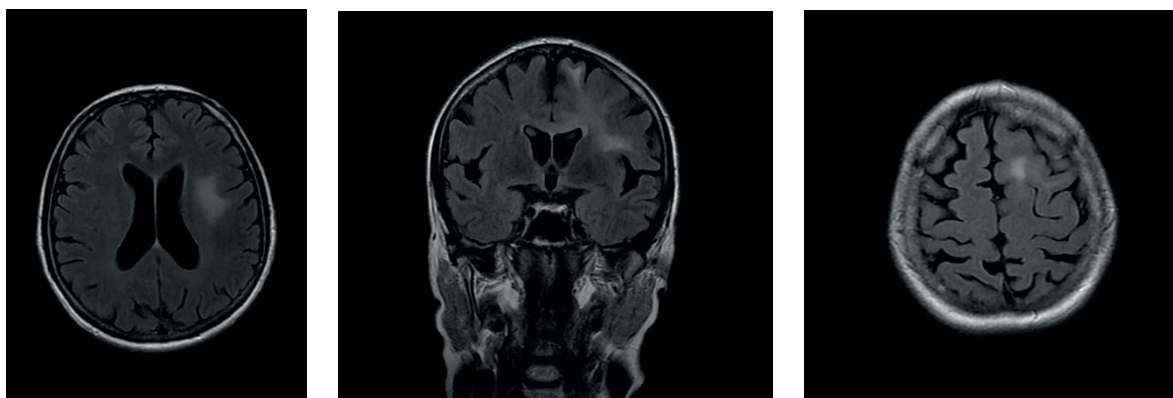


Рис. 1. МРТ головного мозку пацієнтки В. від 13.10.2020 року (ділянки гіперінтенсивності позначено червоними стрілками)

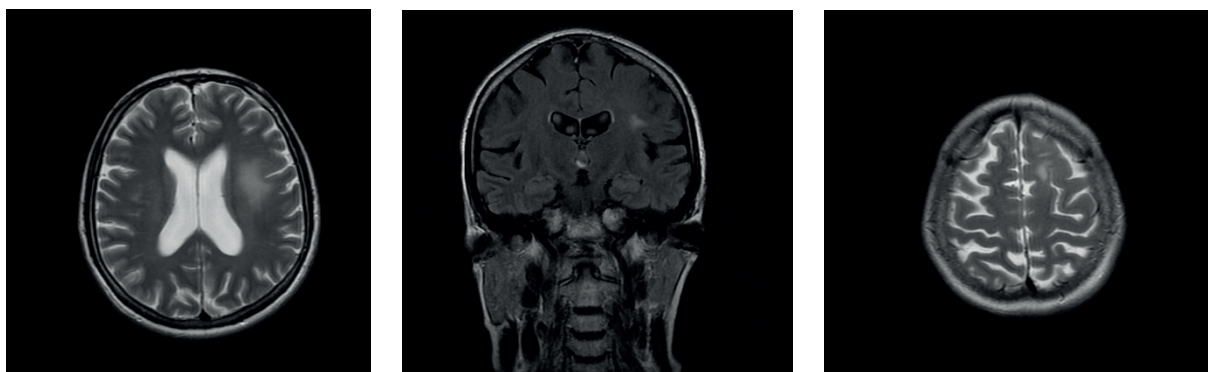


Рис. 2. МРТ головного мозку пацієнтки В. від 01.12.2020 року (ділянки гіперінтенсивності позначено червоними стрілками)

As seen in Figure 2, there are multiple hyperintense lesions of the white matter covering the juxtacortical and periventricular regions in both brain hemispheres, which corresponds to the criteria of spatial spreading.

Laboratory tests showed normal blood formula, kidney and liver function; serum electrolytes; creatine kinase; markers of inflammation (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein).

The patient was consulted by a cardiologist who diagnosed hypertension, 2nd degree, moderate cardiovascular risk.

The patient met the diagnostic criteria for the infectious demyelinating disease.

The treatment was started per international guidelines for the treatment of demyelinating process. The patient underwent pulse therapy with Dexamethasone 12 mg for 5 days, with a gradual lowering of the dose over 5

days. The patient was also prescribed Pregabalin at a dose of 75 mg per day to reduce neuropathic pain, and B group vitamins. The gait improved and the weakness of extremities reduced.

### Clinical case 2

Patient P. On November 30, 2020, a previously healthy 30-year-old woman without a family history of neurological problems complained of blurred vision, spotting in the right eye, swaying during walking, the feeling of weakness and numbness in the right extremities, fatigue. The disease history shows that on October 14, 2020, a severe headache started, as well as low-grade fever, severe weakness. The patient consulted a family doctor who diagnosed COVID-19 (PCR date: October 17, 2020). The subsequent symptoms included blurred vision and eye twitching. Subsequently, the patient developed anosmia, paresthesia, and weakness in the right extremities and a feeling of shaking when walking.

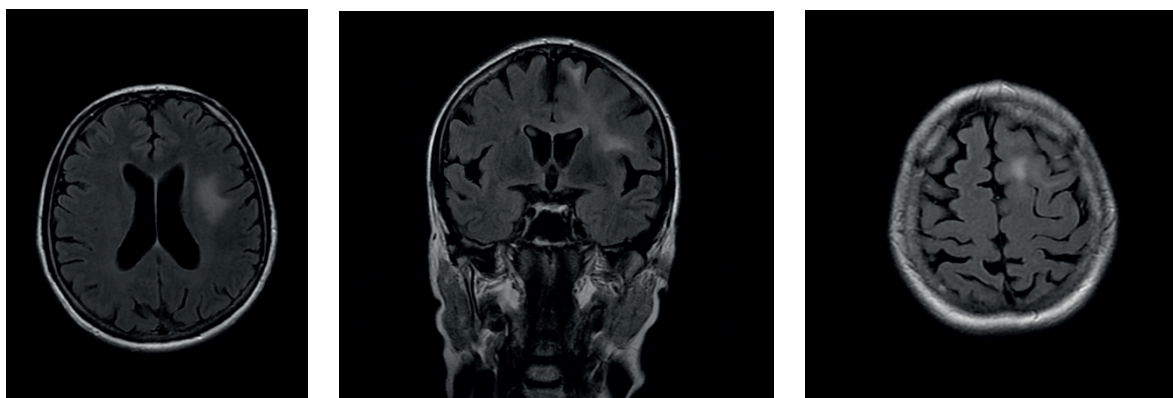


Fig. 1. MRI of the brain of Patient B. dated October 13, 2020 (areas of hyperintensity are marked by red arrows)

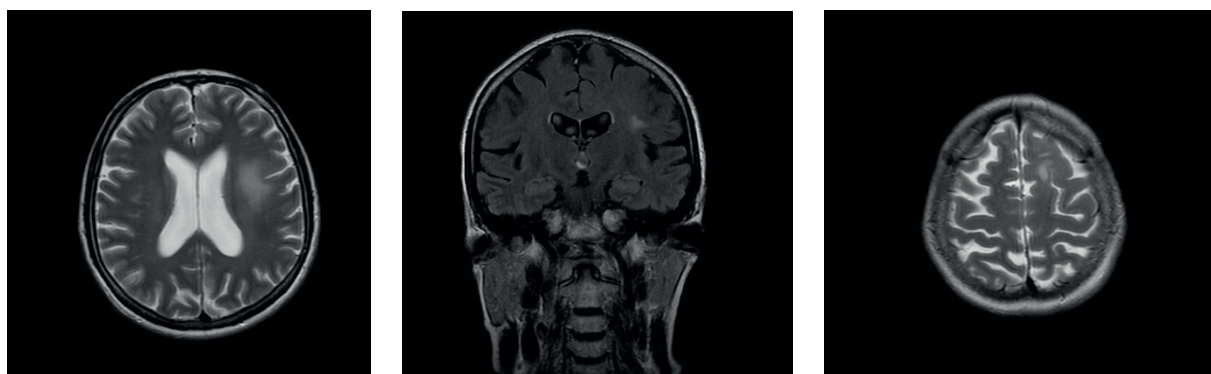


Fig. 2. MRI of the brain of Patient B. dated December 1, 2020 (areas of hyperintensity are marked by red arrows)

блем звернулася 31.11.2020 зі скаргами на нечіткість зору, відчуття плями у правому оці, похитування під час ходьби, відчуття слабкості та затерпання у правих кінцівках, швидку втому. З анамнезу відомо, що 14.10.2020 з'явилися сильний біль голови, субфебрильна температура тіла, виражена загальна слабкість. Звернулася до сімейного лікаря, який діагностував COVID-19 інфекцію (ПЛР-17.10.2020) Далі до її симптомів додалися нечіткість зору та посіпування ока. Згодом у хворої виникли аносмія, парестезії та слабкість в правих кінцівках і відчуття похитування під час ходьби.

Неврологічно: хвора у свідомості, орієнтована в просторі та часі, мова та вищі психічні функції в нормі. При оцінці черепно-мозкових нервів було виявлено двосторонній горизонтальний ністагм, зниження зору на праве око. Рухи в кінцівках в повному об'ємі, сила м'язів знижена в правих кінцівках. Глибокі сухожильні рефлексії в кінцівках були підвищені справа. Патологічний рефлекс Ба-бінського справа. Зниження вібраційної чутливості справа в кінцівках. В позі Ромберга – похитування. Хода атактична.

Магнітно-резонансна томографія ГМ від 28.10.2020: перивентрикулярно у білій речовині лобно-тім'яної ділянки справа 3 поліморфні вогнища з підвищеного WT2 і FLAIR 33 без ознак обмеження дифузії сигналу розміром 5\*4,5\*3,3\*2 та подібне вогнище субкортикально в правій тім'яній частці, і ймовірно, вогнища демієлінізації (рис. 3).

Офтальмолог – початкова атрофія ДЗН справа.

Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, функція нирок і печінки, сироваткові електроліти, креатинкіназа, маркери запалення: швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок) показали норму.

Відповідно до клінічних проявів захворювання у пацієнтки та змін на МРТ, було запідозрено постінфекційну, спричинену COVID-19, демієлінізуючу хворобу згідно з критеріями Мак Дональда, 2017 року. Була розпочата терапія дексаметазоном 12 мг 5 днів з поступовим зниженням дози протягом 5 днів, вітаміни групи В, нуклеотиди, антихолінестеразні препарати. Після лікування парестезії, слабкість у кінцівках та атаксія зменшились, без зникнення аносмії.

Антитіла IgG до SARS-CoV-2 визначені методом імуноферментного аналізу (ELISA) від 31.10.2020 - ↑ 8,89.

Отже, описано два клінічні випадки важкої форми COVID-19, які супроводжувалися неврологічними порушеннями та мультифокальним ураженням білої речовини на МРТ, що може відповідати демієлінізуючому захворюванню ЦНС.

Діагностичний пошук: неврологічні прояви та результати нейровізуалізації в наших випадках могли бути спричинені ішемічними ушкодженнями, прямим енцефалітичним

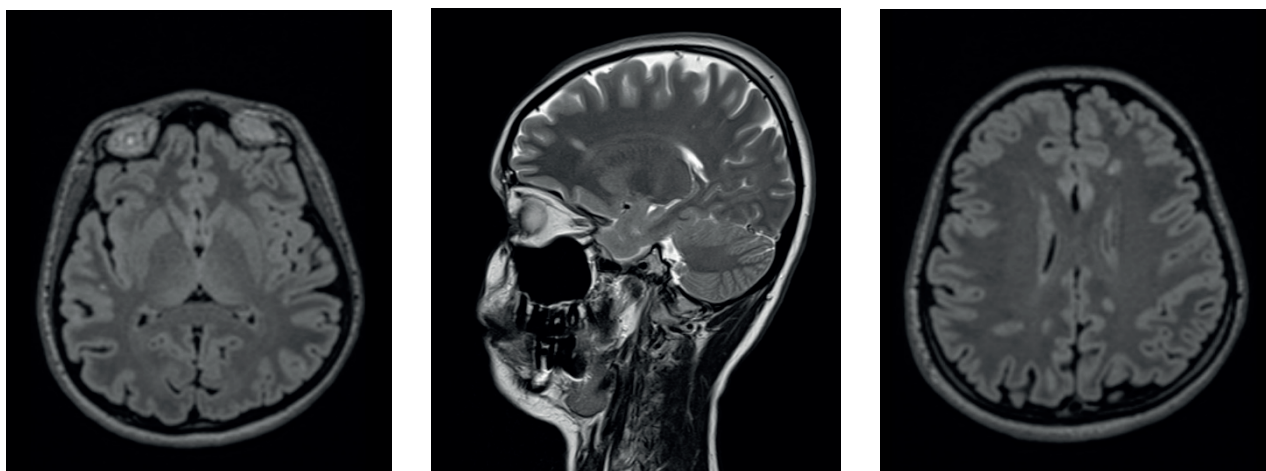


Рис. 3. МРТ головного мозку пацієнтки П. від 28.10.2020 року (ділянки гіперінтенсивності позначено червоними стрілками)

Neurological: the patient is conscious, well-oriented in space and time, language and higher mental functions are normal. Assessment of cranial nerves revealed bilateral horizontal nystagmus, impaired vision in the right eye. Movements in the extremities were preserved in full, muscle strength was reduced in the right extremities. Deep tendon reflexes in the extremities were increased on the right. Babinski reflex was observed on the right. Decreased vibration sensation on the right in the extremities. Shaking was observed in Romberg's stance. The gait was ataxic.

Magnetic resonance imaging of the brain dated October 28, 2020: periventricular – in the white matter of the frontoparietal area, there are 3 polymorphic foci on the right with increased  $\text{vT2}$  and FLAIR 33 without signs of limited diffusion of the signal sized  $5 \times 4.5 \times 3.3 \times 2$  and there is a similar focus subcortically in the right parietal lobe, and presumably, foci of demyelination (Figure 3).

Ophthalmologist – initial atrophy of the optic nerve disk on the right.

Laboratory tests (blood formula, kidney and liver function; serum electrolytes; creatine kinase; markers of inflammation: erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein) showed normal values.

According to the clinical manifestations of the disease in the patient and changes shown

on the MRI, a post-infectious demyelinating disease caused by COVID-19 was suspected (based on McDonald criteria, 2017). 5-day therapy with 12 mg Dexamethasone was started with a gradual lowering of the dose over 5 days, B group vitamins, nucleotides, anticholinesterase drugs. After the treatment of paresthesia, weakness in the extremities and ataxia decreased without the disappearing of anosmia.

IgG antibodies to SARS-CoV-2 were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on October 31, 2020, -  $\uparrow 8.89$ .

Thus, the article describes two clinical cases of severe COVID-19, which were accompanied by lesions of the white matter on MRI, which may correspond to demyelinating CNS disease.

Diagnostic search: neurological manifestations and results of neuroimaging in our cases could be caused by ischemic damage, direct encephalitic viral effect, toxic-metabolic lesions or acute demyelination. Diffusion MRI images did not show a diffusion restriction that resembles a vascular picture, which makes ischemia unlikely. In addition, neuroimaging data were not characteristic of classical toxic and metabolic disorders, making the first three possible mechanisms unlikely. The identification of periventricular relatively asymmetric lesions associated with deep white matter lesions indicates an acute demyelination process.

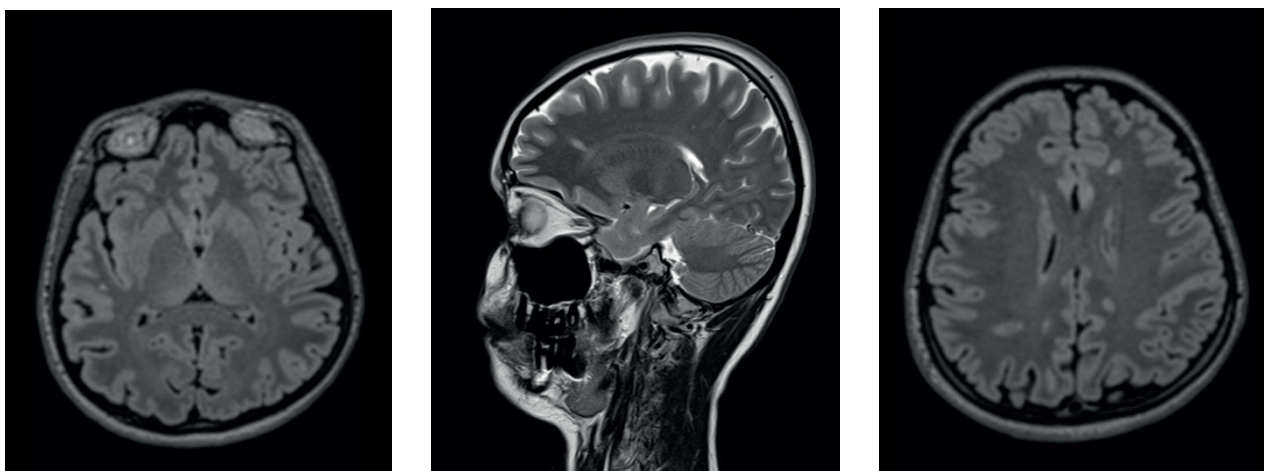


Figure 3. MRI of the brain of Patient P. dated October 28, 2020 (areas of hyperintensity are marked by red arrows)



вірусним ефектом, токсично-метаболическими ураженнями або гострим процесом демієлінізації. Дифузійні зображення МРТ не відображали обмеження дифузії, яке нагадує судинну картину, що робить ішемію малоюмовірною. Крім того, дані нейровізуалізації не були характерними для класичних токсичних і метаболических розладів, що робило малоюмовірними перші три можливі механізми. Виявлення перивентрикулярних відносно асиметричних уражень, пов'язаних із глибоким ураженням білої речовини, свідчить про гострий процес демієлінізації.

### Висновки

1. Оскільки клінічна картина була відповідною демієлінізуючому процесу, а нейровізуалізація виявила мультифокальні ураження білої речовини, обидва випадки є проявом гострого інфекційного демієлінізуючого процесу, пов'язаного з захворюванням на COVID-19. Іншими клінічними ознаками, що підтверджують цей діагноз стали, попередньо підтверджена гостра вірусна COVID-19 інфекція та відсутність в анамнезі демієлінізуючих захворювань, таких як розсіяний склероз, у обох пацієнтів.
2. МРТ є кращим методом нейровізуалізації у пацієнтів із підозрою на інфекційне демієлінізуюче захворювання, оскільки КТ голови не здатне виявити подібні зміни. У цих випадках МРТ головного мозку зазвичай відображає двосторонню та асиметричну гіперінтенсивність в T2/FLAIR у центральній і підкірковій білій речовині, таламусі, базальних гангліях, мозочку та стовбурі мозку.
3. Демієлінізуючі ураження після вірусної COVID-19 інфекції (за даними літератури) можуть бути спричинені перехресною реакцією між імунною відповіддю та компонентами клітини, а також реакцією лімфоцитів і макрофагів та опосередкованим лімфокінами пошкодженням та вивільненням протеази імунних клітин. Прозапальний стан при COVID-19 пов'язаний з підвищенням рівня цитокінів («цитокіновий шторм»), які можуть активувати гліальні клітини, що призводить до демієлінізації. Крім того, вірусна інфекція може спричинити вироблення антитіл, спрямованих проти гліальних клітин.
4. Немає жодних рандомізованих контрольованих досліджень, пов'язаних з діагнозом гострого інфекційного демієлінізуючого процесу. Використання високих доз внутрішньовенних кортикостероїдів широко прийнято як терапія першої лінії і було пов'язано зі значним клінічним поліпшенням у дорослих у неконтрольованих обсерваційних дослідженнях. У пацієнтів, які не реагують на кортикостероїди, імуноглобуліни і, рідше, плазмаферез вважаються варіантами другого ряду. У пацієнтів із інфекційною COVID-19 демієлінізуючою хворобою імунотерапія має розглядатись індивідуально.
5. Ці два описані клінічні випадки свідчать про важливість ретельної неврологічної оцінки стану пацієнтів з використанням відповідних методів нейровізуалізації у пацієнтів із SARS-CoV-2. Медичні працівники мають бути навчені швидко розпізнавати неврологічні прояви у пацієнтів з COVID-19, що дозволить ранню діагностику, правильне лікування цих станів і допоможе мінімізувати неврологічні наслідки інфекції COVID-19.
6. Подальші дослідження в цьому напрямі потрібні для того, щоб отримати відповіді чи є демієлінізація результатом безпосередньої вірусної активності в центральній нервовій системі, чи результатом імунної відповіді, чи, можливо, результатом гіпоксії, пов'язаної з ураженням легень.

## Conclusions

1. Because the clinical picture was consistent with the demyelinating process, and neuroimaging showed multifocal lesions of the white matter, both cases present a manifestation of acute infectious demyelinating process associated with COVID-19. Other clinical manifestations confirming this diagnosis were the previously confirmed acute viral COVID-19 and no history of demyelinating diseases, such as multiple sclerosis, in both patients.
2. MRI is the best method of neuroimaging in patients with suspected infectious demyelinating disease because CT of the head can't show such changes. In these cases, MRI of the brain usually reflects bilateral and asymmetric hyperintensity in T2/FLAIR in the central and subcortical white matter, thalamus, basal ganglia, cerebellum, and brainstem.
3. Demyelinating lesions after viral COVID-19 (according to the literature) may be caused by a cross-reaction between the immune response and cell components, as well as the response of lymphocytes and macrophages and lymphokine-mediated damage and release of immune cell protease. The pro-inflammatory state in the case of COVID-19 is associated with increased levels of cytokines ("cytokine storm"), which can activate glial cells, leading to demyelination. In addition, viral infection may cause the generation of antibodies directed against glial cells.
4. There are no randomized controlled trials associated with the diagnosis of the acute infectious demyelinating process. The use of high doses of intravenous corticosteroids is widely accepted as first-line therapy and has been associated with significant clinical improvement in adults in uncontrolled observational studies. In patients who do not respond to corticosteroids, immunoglobulins and, less commonly, plasmapheresis, are considered second-line options. In patients with COVID-19 infectious demyelinating disease, immunotherapy should be considered on an individual basis.
5. These two described clinical cases emphasize the importance of careful neurological assessment of patients using appropriate neuroimaging techniques in patients with SARS-CoV-2. Healthcare professionals should be trained to quickly recognize neurological manifestations in patients with COVID-19, which will allow early diagnosis and proper treatment of these conditions and help minimize the neurological consequences of COVID-19.
6. Further research in this area is needed to determine whether demyelination is the result of direct viral activity in the central nervous system, the immune response, or possibly the result of hypoxia associated with lung damage.

## References

1. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):905-909. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.004.
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
3. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent Neurologic Manifestations and Encephalopathy-Associated Morbidity in Covid-19 Patients. *Ann Clin Trans Neurol*. 2020;7(11):2221-30. DOI: 10.1002/acn3.5121.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
5. McCuddy M, Kelkar P, Zhao Yu, Wicklund D. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 Infection: A Case Series. *Neurol India*. Sep-Oct 2020;68(5):1192-1195. DOI: 10.4103/0028-3886.299174.
6. Ismail II, Salama S. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review. *J Neurol*. 2021 Aug 12:1-36. DOI: 10.1007/s00415-021-10752-x.
7. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus*. 12(5):e8192. DOI: 10.7759/cureus.8192.
8. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
9. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
10. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
11. Steardo L, Steardo LJr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020 Jul;229(3):e13473. DOI: 10.1111/apha.13473.
12. Desforges M, Coupanec AL, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14. DOI: 10.3390/v12010014
13. Perlman S, Zhao J. Roles of regulatory T cells and IL-10 in virus-induced demyelination. *J Neuroimmunol*. 2017 Jul 15;308:6-11. DOI:10.1016/j.jneuroim.2017.01.001.
14. Monaco S, Nicholas R, Reynolds R, Magliozzi R. Intrathecal Inflammation in Progressive Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 3;21(21):8217. DOI: 10.3390/ijms21218217.
15. Rodríguez-Lorenzo S, Konings J, van der Pol S, Kamermans A, Amor S, van Horssen J, et al. Inflammation of the choroid plexus in progressive multiple sclerosis: accumulation of granulocytes and T cells. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):9. DOI: 10.1186/s40478-020-0885-1
16. Haas J, Rudolph H, Costa L, Faller S, Libicher S, Würthwein C, et al. The Choroid Plexus Is Permissive for a Preactivated Antigen-Experienced Memory B-Cell Subset in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;11:618544. DOI: 10.3389/fimmu.2020.618544
17. Bellucci G, Ballerini C, Mechelli R, Bigi R, Rinaldi V, Reniè R, et al. SARS-CoV-2 meta-interactome suggests disease-specific, autoimmune pathophysiology and therapeutic targets. *F1000Research*. 2020;9:992. DOI: 10.12688/f1000research.25593.1
18. Annibaldi V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN- $\beta$  and multiple sclerosis: from etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(2):221-228. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.010
19. Severa M, Farina C, Salvetti M, Coccia EM. Three Decades of Interferon- $\beta$  in Multiple Sclerosis: Can We Repurpose This Information for the Management of SARS-CoV2 Infection?. *Front Immunol*. 2020;11:1459. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01459
20. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
21. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):397-398. DOI: 10.1038/s41577-020-0346-x
22. Lima M, Siokas V, Aloizou A-M, Liampas I, Mentis A-FA, Tsouris Z, et al. Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(11):37. DOI: 10.1007/s11940-020-00647-z

23. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
24. Racke MK, Drew PD. Toll-like receptors in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;336:155-168. DOI: 10.1007/978-3-642-00549-7\_9.
25. Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(5):2735-2739. DOI: 10.1002/jmv.26826.
26. Kamel WA, Ismail II, Al-Hashel JY. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 infection: first case report from Kuwait and review of the literature. *Dubai Med J.* 2021;18:1-5.
27. Pilotto A, Cristillo V, Piccinelli SC, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol Sci.* 2021 Dec;42(12):4903-4907. DOI: 10.1007/s10072-021-05586-4. 28.
28. Jesuthasan A, Massey F, Manji H, Zandi MS, Wiethoff S. Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117608. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117608
29. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Jan 6]. Available from: <https://covid19.who.int/>
30. Zayachkivska O, Chevtchik O. OPPORTUNITIES FOR SCIENCE GROWTH AMIDST THE COVID-19 PANDEMIC. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet].* 2021 Jun.10;64(1). DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.01>