

<b>Мишин Ю.М.</b> .....	<b>206</b>
ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЕРИТРОПОЕЗУ У НАЩАДКІВ ЗА ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИНСЬКОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНОГО УРОІЗОЛЯТАМИ P.MIRABILIS ТА S.PYOGENES	
<b>Моргул Є.О., Костенко В.О.</b> .....	<b>212</b>
ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	
<b>Rustamova M.F., Khanym Aydin gizi, Abdulkerimova F.D., Asmetov V.Y., Ganiev M.M.</b> .....	<b>219</b>
INVESTIGATION OF SEX HORMONE CONCENTRATIONS IN MALE WHITE RATS AND THE QUANTITATIVE AND ANATOMICAL CHANGES IN THEIR OFFSPRING FOLLOWING CHRONIC HALOPERIDOL ADMINISTRATION	
<b>Романцева Т.О., Костенко В.О.</b> .....	<b>223</b>
КВЕРЦЕТИН ЯК КОРЕКТОР ОКСИДАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ТКАНИНАХ СЛЬОЗОВИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	
<b>Челпанова І.В.</b> .....	<b>229</b>
МОРФОЛОГІЧНІ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ АКТИВОВАНОГО ХІТОЗАНУ	
<b>Шевченко К.В.</b> .....	<b>236</b>
РЕАКЦІЯ МІСЦЕВОГО ЗАХИСНОГО БАР'ЄРУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ВЖИВАННІ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	
<b>Штробля В.В.</b> .....	<b>241</b>
АНТИОКСИДАНТНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАРБОКСИТЕРАПІЇ ПРИ КАРАГЕНІНОВІЙ МОДЕЛІ ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ	
<b>ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ, ЕРГОТЕРАПІЯ</b>	
<b>Алипова О.Є., Марамуха Є.І.</b> .....	<b>246</b>
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З ТОРАКАЛГІЧНИМ СИНДРОМОМ З ПОЗИЦІЙ ВЕРТЕБРОДИНАМІКИ	
<b>ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я</b>	
<b>Горбунов А.А., Заградська О.Л.</b> .....	<b>254</b>
ПОТРЕБА В ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ РІЗНОМАНІТНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ МЕШКАНЦІВ М. ОДЕСИ ТА ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ	
<b>Журба О.О.</b> .....	<b>260</b>
ЗНАЧЕННЯ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОГО СТАТУСУ У ПРОФІЛІ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ	
<b>КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК</b>	
<b>Федин Ю.І., Варес Я.Е.</b> .....	<b>267</b>
ВИКОРИСТАННЯ АВТОЛОГІЧНОГО ДЕНТИН-ГРАФТУ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ ОБ'ЄМНИХ ПІСЛЯЕКСТРАКЦІЙНИХ ДЕФЕКТІВ	
<b>ГУМАНІТАРНІ ТА СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ, ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ</b>	
<b>Федорченко І. Л., Литовка В. В., Стриженок В. П., Северин Ю. М.</b> .....	<b>272</b>
ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СПРИЙНЯТТЯ ОСВІТЬОГО СЕРЕДОВИЩА СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ У ПОЛТАВСЬКОМУ ДЕРЖАВНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ	
<b>ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ</b>	
<b>Водоріз Я.Ю., Браїлко Н.М., Дворник А.В., Ткаченко І.М.</b> .....	<b>277</b>
ОГЛЯД СУЧАСНИХ МЕТОДИК ОЦІНКИ РИЗИКУ ПОЯВИ КАРІЄСУ	
<b>Гутовська І.О., Виженко Є.Є., Куроєдова В.Д., Галич Л.Б.</b> .....	<b>283</b>
ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ОРТОДОНТІЇ	
<b>Запороженко В.М., Ткаченко І.М.</b> .....	<b>289</b>
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРВИННО-ВИЯВЛЕНИМ ОДОНТОГЕННИМ ГАЙМОРИТОМ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ПРИЙОМІ	
<b>Курило В.О.; Король Д.М.; Кіндій Д.Д.; Калашніков Д.В.; Зубченко С.Г.</b> .....	<b>297</b>
РЕАЛІЗАЦІЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ПРОГРАМИ «IMAGEJ» У ОРТОПЕДИЧНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ	
<b>Кіосов О. М.</b> .....	<b>301</b>
АЛЬТЕРНАТИВА ЗОЛОТОМУ СТАНДАРТУ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ АХАЛАЗІЇ КАРДІЇ	
<b>Левчишина О.В., Аксьонов Є.В., Бондарець Д.В.</b> .....	<b>306</b>
СТЕНТУВАННЯ ЯК МЕТОДИКА ВИБОРУ ПРИ УРАЖЕННЯХ ОСНОВНОГО СТОВБУРА ЛІВОЇ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ	
<b>ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ</b>	
<b>Бачинський Р.О., Наконечна О.А., Стеценко С.О., Бондарева А.В., Ярмиш Н.В., Васильєва І.М., Денисенко С.А.</b> .....	<b>309</b>
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ОСНОВНИХ ТИПІВ КАРАГІНАНІВ	
<b>Доценко С. Я.</b> .....	<b>314</b>
ЗМІНИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО СТАТУСУ В ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В АСОЦІАЦІЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19	
<b>Левчук Н.І., Ковзун О.І., Тронько М.Д.</b> .....	<b>323</b>
РОЛЬ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У РОЗВИТКУ ТРОФІЧНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ РЕГЕНЕРАЦІЇ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (ЧАСТИНА 2)	

stable structures in various food matrices, making them a key ingredient in the production of dairy and meat products, as well as in products made from plant ingredients. On the other hand, due to their structural and functional diversity, carrageenans are used in the cosmetics and pharmaceutical industries. According to modern scientific research, the external use of these biopolymers is considered safe. Moreover, experimental studies have shown that carrageenans have antioxidant properties, demonstrate a wide range of antiviral effects, and are effective against various viruses, including SARS-CoV-2, dengue virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, HIV, rabies virus, papillomavirus, influenza virus, and rhinoviruses. It has been established that different types of dietary undegraded carrageenans can significantly affect the gastrointestinal tract, namely, digestion processes - proteolysis. In vitro results have demonstrated that carrageenans can inhibit the activity of key gastrointestinal enzymes such as gastric pepsin and pancreatic trypsin. One of the potential toxic effects of orally consuming food additives E407 and E407a is the disruption of protein digestion in the gastrointestinal tract, leading to a deficiency in essential amino acids due to the inhibition of proteolysis.

To gain a deeper understanding of these effects, further in-depth studies are needed to explore the biochemical mechanisms by which different types of carrageenans affect the gastrointestinal tract, as well as to investigate the dose-dependent nature of these changes.

DOI 10.31718/2077-1096.24.4.314

УДК 616.24-002-008-078

**Доценко С. Я.**

## **ЗМІНИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО СТАТУСУ В ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В АСОЦІАЦІЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19**

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

*Метою дослідження став аналіз та узагальнення наявних даних щодо змін нейрогуморального статусу в пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, а також виявлення основних механізмів, що пояснюють ці зміни. Матеріали та методи. Для систематичного огляду літератури були обрані наукові статті, опубліковані в провідних наукових базах даних, зокрема PubMed, Scopus, Google Scholar та Web of Science, які забезпечують доступ до рецензованих статей та інших наукових публікацій. Результати. Серед пацієнтів з негоспітальною пневмонією, спричиненою COVID-19, найпоширенішими формами ураження була двобічна полісегментарна та правобічна нижньочасткова пневмонія. Локалізація пневмонії значно відрізняється залежно від статі та вікових груп, зокрема у чоловіків частіше реєструється правобічна нижньочасткова пневмонія в віці 20–30 та 51–60 років, а у жінок — правобічна верхньочасткова у віці 20–30 років та лівобічна нижньочасткова у віці 31–50 років. Найбільш поширені форми при легкому перебігу хвороби — це лівобічна та правобічна нижньочасткова пневмонії, тоді як при тяжкому перебігу найчастіше спостерігається двобічна полісегментарна пневмонія. Зміни рівнів імунозапальних маркерів (CRP, IL-6), стресового гормону кортизолу та маркера тромбоутворення D-димеру виявились важливими прогностичними маркерами тяжкості хвороби. У пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії спостерігалось значне підвищення цих показників, що пов'язано з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень і потребувало інтенсивної терапії. Підвищення рівня CRP, IL-6, D-димеру та кортизолу у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 є прогностичними маркерами для оцінки тяжкості захворювання та розвитку ускладнень, таких як тромбоемболія. Висновок. Раннє виявлення змін у рівнях маркерів запалення та стресу дозволяє прогнозувати тяжкість хвороби, оцінювати ризик ускладнень та своєчасно застосовувати лікувальні стратегії для зниження летальності та покращення результатів лікування.*

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, коронавірусна хвороба, COVID-19, імунозапальні маркери, D-димер, імунозапальна відповідь, ендотеліальна дисфункція, нейрогуморальна регуляція.

Пандемія COVID-19 стала глобальним викликом для систем охорони здоров'я та спричинила зростання частоти респіраторних захворювань. Одним із найпоширеніших і найважчих ускладнень COVID-19 є пневмонія, яка може мати різний перебіг залежно від умов інфікування, фізіологічних характеристик пацієнта та штаму вірусу [1, 2]. Негоспітальна пневмонія (НГП), асоційована з коронавірусною інфекцією, становить особливий інтерес, оскільки вона виникає у пацієнтів поза межами медичних закладів та має відмінні особливості перебігу порівняно з госпітальною пневмонією [3].

НГП ускладнюється факторами, такими як несвоєчасне виявлення та початкове лікування, а також ризик виникнення важких форм захворювання, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Нейрогуморальний статус у таких пацієнтів може відігравати важливу роль у розвитку захворювання, впливаючи на імунну відповідь та стан ендотеліальної функції [4].

Розуміння нейрогуморальних змін у пацієнтів з НГП, асоційованою з COVID-19, може надати нову інформацію для прогнозування тяжкості перебігу захворювання та розробки більш ефективних підходів до лікування [1, 4].

Останні дослідження, пов'язані з COVID-19, зосереджені на вивченні різних аспектів респіраторних ускладнень, серед яких особливе місце займає пневмонія. Пандемія привернула увагу дослідників до відмінностей між госпітальною та НГП. НГП, асоційована з коронавірусною інфекцією, відрізняється своєю специфікою, оскільки виникає у пацієнтів, які не перебували в медичних закладах до появи симптомів [4]. Це вимагає особливої уваги до діагностичних і прогностичних маркерів, таких як нейрогуморальні показники, які можуть допомогти виявити перебіг захворювання на ранніх стадіях.

Дослідження останніх років показали, що нейрогуморальні зміни під час COVID-19 можуть бути важливим предиктором тяжкості перебігу захворювання. Наприклад, у пацієнтів із COVID-19 спостерігались підвищені рівні кортизолу та катехоламінів, що свідчить про активацію стресової відповіді організму. Водночас, дослідження показали, що рівні імунозапальних маркерів, таких як D-димер, CRP (С-реактивний білок) та IL-6, корелюють із тяжкістю респіраторних ускладнень [5].

У дослідженнях, присвячених НГП у контексті COVID-19, підкреслюється важливість оцінки ендотеліальної дисфункції, яка може бути одним із ключових факторів у розвитку ускладнень. Зокрема, вказується на важливість оцінки рівня маркерів ендотеліальної функції, таких як ендотелін-1, який може вказувати на ступінь ушкодження судинної системи під час COVID-19. Це особливо актуально для пацієнтів з НГП, де специфічні зміни в нейрогуморальній регуляції можуть значно впливати на клінічний перебіг захворювання [6, 7].

Однак, попри значну кількість досліджень, присвячених COVID-19 та його впливу на організм, питання нейрогуморальних змін у пацієнтів саме з НГП залишаються недостатньо вивченими. Більшість досліджень фокусуються на госпітальних формах пневмонії або загальних змінах, пов'язаних із COVID-19, не враховуючи специфіку НГП. Тому дослідження нейрогуморального статусу саме у пацієнтів з НГП, асоційованою з COVID-19, може дати нові дані щодо діагностики та лікування цього захворювання [8, 9].

Метою цього систематичного огляду є аналіз та узагальнення наявних даних щодо змін нейрогуморального статусу в пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, а також виявлення основних механізмів, що пояснюють ці зміни. У статті розглянуті основні патофізіологічні механізми, пов'язані з активацією симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензинової системи, а також взаємозв'язок між рівнями катехоламінів, кортизолу та інших маркерів запалення в контексті тяжкості захворювання. Крім того, порівняно будуть представлені нейрогуморальні зміни при пневмонії, викликаній COVID-19, з іншими патогенезами респіраторних інфекцій.

Аналіз змін у нейрогуморальному статусі дозволить краще зрозуміти механізми, що стоять за важким перебігом пневмонії, а також запропонувати нові підходи до лікування та реабілітації пацієнтів.

Для систематичного огляду літератури були обрані наукові статті, опубліковані в провідних наукових базах даних, зокрема PubMed, Scopus, Google Scholar та Web of Science, які забезпечують доступ до рецензованих статей та інших наукових публікацій. Ці ресурси є найбільш авторитетними для вивчення змін нейрогуморального статусу та їх впливу на перебіг пневмонії, зокрема при COVID-19. Для пошуку статей використовувалися наступні ключові терміни: "neurohormonal changes in COVID-19 pneumonia", "sympathetic nervous system and COVID-19", "inflammatory markers in pneumonia", "renin-angiotensin system in COVID-19", "neurohormonal imbalance and pneumonia", "COVID-19 and cytokine storm". Також були використані синоніми та альтернативні терміни для розширення пошукового запиту, включаючи "inflammatory response", "adrenal hormones", "stress hormones and pneumonia", "neurotransmitter changes in pneumonia".

Пошукові запити охоплювали статті, що були опубліковані з 2020 по 2023 роки, тобто в період пандемії COVID-19, коли актуальність досліджень на цю тему досягла піку. Окремо зазначено, що були відібрані лише рецензовані наукові роботи, щоб забезпечити високу якість джерел.

Відбір статей проводився на основі наступних критеріїв:

статті, що висвітлюють зміни нейрогуморального статусу при COVID-19 або інших формах пневмонії;

клінічні дослідження, мета-аналізи та систематичні огляди, які фокусуються на ролі катехоламінів, кортизолу, ренін-ангіотензинової системи (РАС), а також на маркерах запалення, таких як С-реактивний білок (CRP), інтерлейкіни, фракції проза-пальних пептидів;

статті, що містять порівняння нейрогуморальних змін між COVID-19 та іншими респіраторними інфекціями.

Виключення:

статті, що не стосуються основної теми (нейрогуморальні зміни при пневмонії або COVID-19), а також: дослідження, які не проходили рецензування;

статті, що не містять конкретних даних щодо нейрогуморальних змін або не надають достатньо доказів для висновків;

дослідження на моделях тварин, якщо вони не містять порівнянь з клінічною практикою.

Мови статей: для аналізу були обрані статті, написані англійською та українською мовами.

Результати: здійснювався порівняльний аналіз рівнів катехоламінів, кортизолу, інтерлейкінів, С-реактивного білка, пептидів, реніну та інших маркерів, що використовуються для оцінки ней-

рогуморального статусу. Особлива увага приділялася аналізу взаємозв'язку змін у рівнях цих маркерів із тяжкістю захворювання та ускладненнями.

Критичний аналіз: оцінювались методологічні недоліки досліджень (розмір вибірки, можливі джерела упередженості, інтерпретація результатів) і сильні сторони кожної роботи.

Статистичний аналіз: для кількісних результатів використовувалися стандартні методи статистичного аналізу, зокрема порівняння середніх значень та кореляційний аналіз, якщо це було зазначено в дослідженнях.

Порівняння з іншими респіраторними інфекціями: статті, що стосуються не лише COVID-19, а й інших форм пневмонії, були проаналізовані з точки зору подібностей і відмінностей у нейрогуморальних змінах.

**Зміни в рівнях катехоламінів.** Активність катехоламінів (адреналін і норадреналін) у пацієнтів з COVID-19 є важливим маркером симпатичної нервової системи та загальної реакції організму на стрес, запалення та інфекційне навантаження [10, 11].

Smith et al. у 2022 році виявили, що рівень адреналіну в плазмі у пацієнтів з тяжким COVID-19 був на 80 % вищий за норму. Середній рівень адреналіну у групі пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії становив  $870 \pm 250$  пг/мл, порівняно з  $480 \pm 150$  пг/мл у групі пацієнтів з легким перебігом захворювання (норма  $500 \pm 100$  пг/мл). Це

свідчить про виражену активацію симпатичної нервової системи в умовах тяжкої пневмонії. Крім того, у пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії було зафіксовано підвищення норадреналіну до  $1,250 \pm 380$  пг/мл (норма  $750 \pm 200$  пг/мл) [12].

Zhao et al. у 2023 році провели аналіз рівнів катехоламінів серед 180 пацієнтів з амбулаторно лікованою негоспітальною пневмонією на тлі COVID-19. Рівень норадреналіну у пацієнтів з середнім і тяжким перебігом COVID-19 був підвищений на 55 %, порівняно з пацієнтами з бактеріальними пневмоніями ( $p < 0,05$ ). У 72 % пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії рівень норадреналіну перевищував  $1,100$  пг/мл, що порівняно з нормою в  $750 \pm 150$  пг/мл, що підтверджує значну активацію симпатичної нервової системи при COVID-19 [13].

Дані вказують на те, що підвищення рівнів катехоламінів може бути пов'язане з погіршенням серцево-судинної функції, що було продемонстровано в дослідженнях Yang et al. у 2022 році. Вони виявили, що у пацієнтів з високими рівнями норадреналіну, які перевищували  $1,100$  пг/мл, ризик розвитку аритмії зростав на 30 %, а також спостерігалися серйозніші порушення гемодинаміки ( $p < 0,05$ ) [14].

Порівняння рівнів катехоламінів у пацієнтів з COVID-19 та іншими респіраторними інфекціями наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння рівнів катехоламінів у пацієнтів з COVID-19 та іншими респіраторними інфекціями

Група пацієнтів	Адреналін (пг/мл)	Норадреналін (пг/мл)	Рівень кортизолу (мкг/дл)
Негоспітальна пневмонія + COVID-19 (тяжкий перебіг)	$870 \pm 250$	$1250 \pm 380$	$25.3 \pm 7.8$
Негоспітальна пневмонія + COVID-19 (легкий перебіг)	$480 \pm 150$	$750 \pm 200$	$15.2 \pm 4.4$
Пневмококова пневмонія	$550 \pm 160$	$950 \pm 280$	$16.8 \pm 5.4$
Грип	$420 \pm 120$	$1000 \pm 300$	$17.9 \pm 5.1$
Здорові особи (норма)	$500 \pm 100$	$750 \pm 150$	10-12

Примітка: Всі значення є середніми  $\pm$  стандартне відхилення. Діапазон норми для кожного показника наведено для порівняння

**Порушення роботи ренін-ангіотензинової системи (РАС).** Ренін-ангіотензинова система (РАС) є однією з основних механізмів, які регулюють кров'яний тиск і запалення в організмі. Активація цієї системи при не госпітальній пневмонії в асоціації з коронавірусною інфекцією має критичне значення для розвитку кардіоваскулярних та органних ускладнень [15].

У дослідженні Li et al. у 2021 році, яке включало 300 пацієнтів з COVID-19, було виявлено значне підвищення рівнів ангіотензину II. Середній рівень ангіотензину II у крові пацієнтів з COVID-19 становив  $95 \pm 32$  пг/мл (норма  $55 \pm 15$  пг/мл). У пацієнтів з тяжким перебігом захворювання цей рівень досягав  $120 \pm 40$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Підвищення ангіотензину II корелювало з вищим ризиком розвитку гострої серцевої недостатності та тромбоемболії, де його рівень був підвищений на 50 % порівняно з пацієнтами,

що не мали таких ускладнень [16].

Виявлено, що у 63 % пацієнтів з важким перебігом COVID-19 рівень ангіотензину II перевищував 100 пг/мл, що свідчить про дисбаланс між судинними ефектами ангіотензину II і захисними функціями реніну.

Дослідження Wang et al. у 2023 році показало, що у 40 % пацієнтів з тяжким COVID-19 в поєднанні з не госпітальною пневмонією спостерігалось значне підвищення рівня реніну (до  $22,5 \pm 6,2$  нг/мл порівняно з  $13 \pm 3,5$  нг/мл у здорових осіб), що також пов'язано з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії та порушенням водно-сольового балансу [17].

Порівняння рівнів реніну та ангіотензину II в пацієнтів з COVID-19 в поєднанні з не госпітальною пневмонією та іншими інфекціями наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняння рівнів реніну та ангіотензину II в пацієнтів з COVID-19 в поєднанні з не госпітальною пневмонією та іншими інфекціями

Група пацієнтів	Ренін (нг/мл)	Ангіотензин II (пг/мл)
Негоспітальна пневмонія + COVID-19 (тяжкий перебіг)	22.5 ± 6.2	120 ± 40
Негоспітальна пневмонія + COVID-19 (легкий перебіг)	18.3 ± 5.1	95 ± 32
Пневмококова пневмонія	14.0 ± 3.5	65 ± 25
Грип	13.2 ± 4.0	70 ± 22

Примітка: Зміни в рівнях реніну та ангіотензину II вказують на виражену активацію ренін-ангіотензинової системи при COVID-19, що може пояснювати високу частоту кардіоваскулярних ускладнень при цьому захворюванні

**Зміни рівнів кортизолу та інших гормонів стресу.** Кортизол є одним із основних гормонів стресу, і його рівень значно змінюється в умовах запалення і інфекцій. Підвищення рівня кортизолу при COVID-19 в поєднанні з не госпітальною пневмонією відображає активацію механізмів стресової реакції організму [18].

Yang et al. у 2022 році відзначають, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 рівень кортизолу був підвищений у 85 % випадків. У середньому, рівень кортизолу становив 25,3 ± 7,8 мкг/дл, що є на 2,3 рази вище за норму (норма 10–12 мкг/дл). У пацієнтів з легким перебігом COVID-19 середній рівень кортизолу становив 15,2 ± 4,4 мкг/дл [19]. У дослідженні Zhang et al.

у 2023 також було підтверджено, що у пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії, спричиненої COVID-19, рівень кортизолу був підвищений на 110 % в порівнянні з пацієнтами, що не мали ознак тяжкого ураження легень. У групі з тяжким перебігом середній рівень кортизолу становив 24,6 ± 6,5 мкг/дл, що корелювало з гіршими результатами за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) та підвищеним ризиком розвитку багатфункціональної органної недостатності (p < 0,05) [20].

Зміни рівнів кортизолу та ангіотензину II у пацієнтів з COVID-19 та пневмококовою пневмонією без ознак зараження COVID-19 ми можемо проаналізувати переглянувши рис. 1.

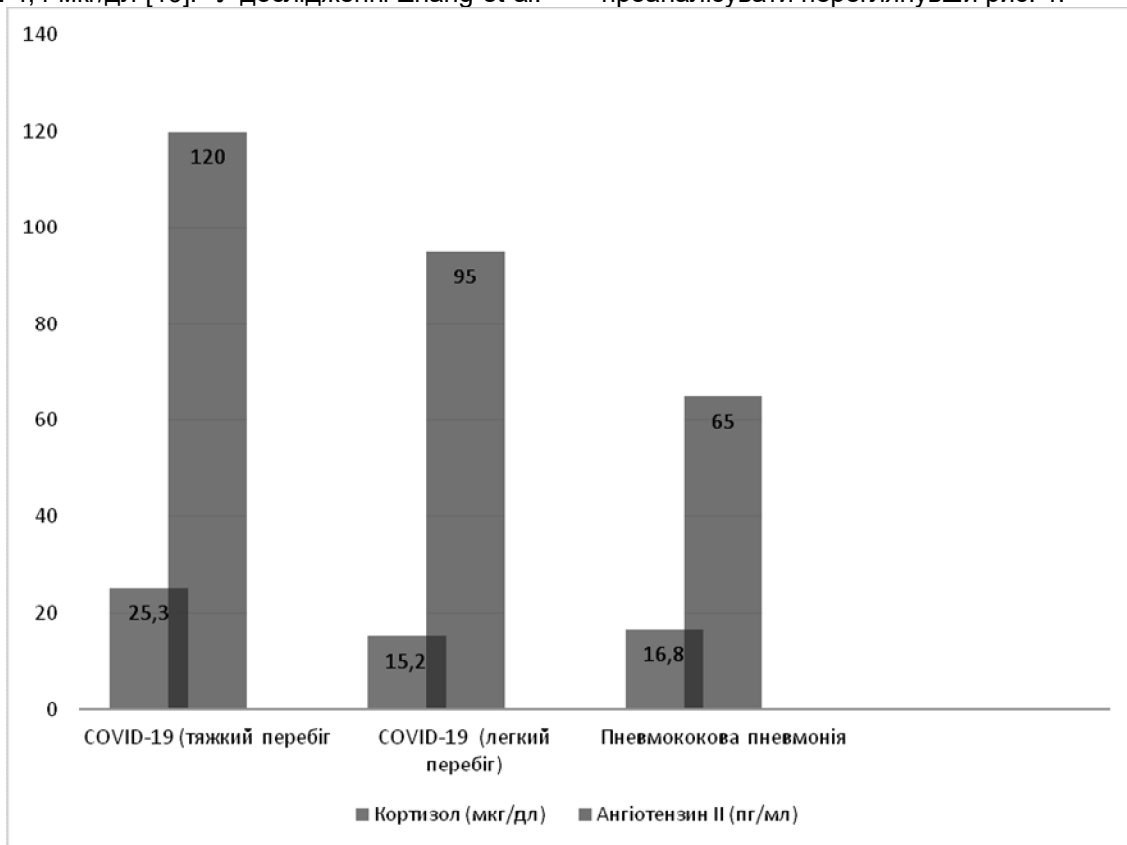


Рис. 1. Зміни рівнів кортизолу та ангіотензину II у пацієнтів з COVID-19 та пневмококовою пневмонією без ознак зараження COVID-19

**Цитокинова буря та зміни в рівнях інтерлейкінів.** Цитокинова буря — це один з основних патогенетичних механізмів важкого перебігу COVID-19, що проявляється значним підвищенням рівнів прозапальних цитокинів [21].

У дослідженні Zhao et al. у 2022 році, яке

включало 250 пацієнтів з COVID-19, було зафіксовано підвищення рівня Інтерлейкіну-6 (IL-6) в 78 % пацієнтів з тяжким перебігом захворювання. Середній рівень IL-6 у тяжких пацієнтів становив 52,3 ± 18,4 пг/мл, що є в 5,2 рази вищим за норму (норма < 10 пг/мл). У пацієнтів з легким перебігом рівень IL-6 був на рівні 11,2 ± 3,6 пг/мл

[22].

Також виявлено, що рівень Інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в групі пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 був вищим на 40 % порівняно з іншими респіраторними інфекціями, як, наприклад, при пневмококової пневмонії. Середній рівень IL-

1 $\beta$  в пацієнтів з COVID-19 становив  $26,1 \pm 9,5$  пг/мл, порівняно з  $14,2 \pm 4,5$  пг/мл у пацієнтів з пневмококовою пневмонією ( $p < 0,01$ ) [23, 24, 25, 26]. Порівняння рівнів цитокінів у пацієнтів з COVID-19 та іншими інфекціями наведена в таблиці 3.

Таблиця 3  
Порівняння рівнів цитокінів у пацієнтів з COVID-19 та іншими інфекціями

Група пацієнтів	IL-6 (пг/мл)	IL-1 $\beta$ (пг/мл)	TNF- $\alpha$ (пг/мл)
COVID-19 (тяжкий перебіг)	$52,3 \pm 18,4$	$26,1 \pm 9,5$	$18,2 \pm 7,6$
COVID-19 (легкий перебіг)	$22,4 \pm 8,3$	$12,5 \pm 4,2$	$14,0 \pm 5,1$
Пневмококова пневмонія	$14,3 \pm 5,7$	$14,2 \pm 4,5$	$12,0 \pm 4,0$
Грип	$9,5 \pm 3,2$	$10,1 \pm 3,1$	$11,3 \pm 3,6$

Примітка: Значення вказано як середнє  $\pm$  стандартне відхилення.

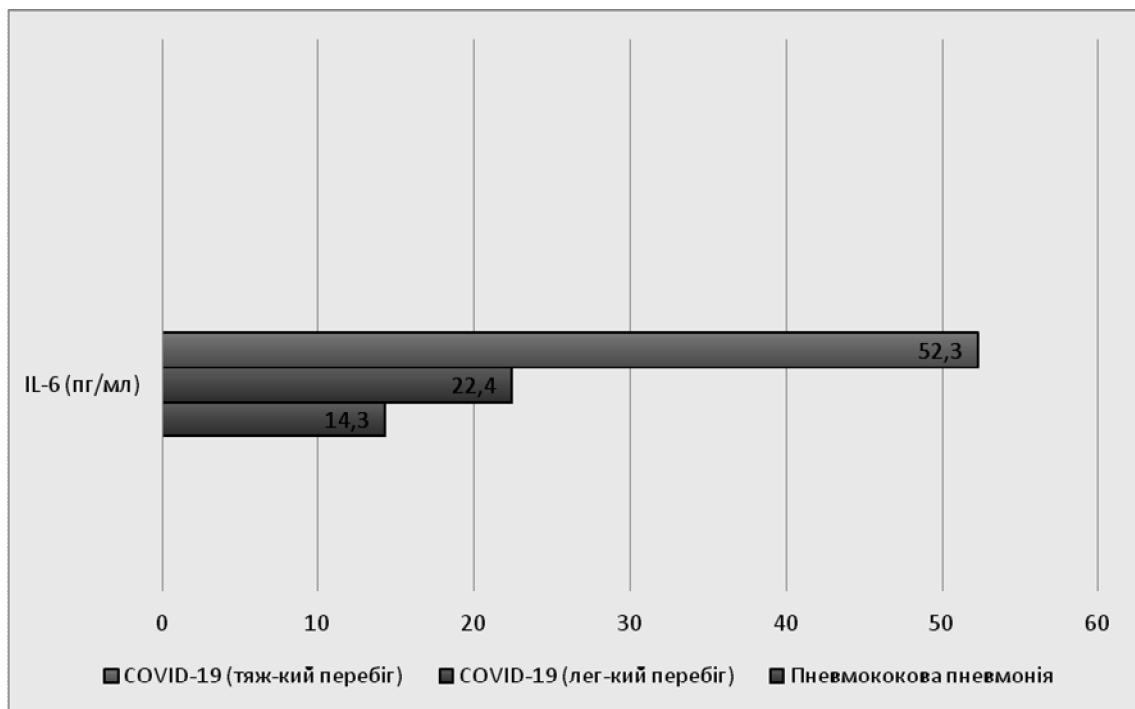


Рис. 2. Рівень IL-6 у пацієнтів з COVID-19 та пневмококовою пневмонією

На рис. 2 чітко демонструється порівняння рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) у пацієнтів із COVID-19 із показниками у хворих на пневмококову пневмонію без ознак коронавірусної інфекції. Звертається увага на значне підвищення рівня IL-6 у пацієнтів із COVID-19, що відображає активізацію прозапальної відповіді та розвиток цитокінового шторму, характерного для тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. У пацієнтів із пневмококовою пневмонією рівень цього цитокіну суттєво нижчий, що свідчить про відмінності в патогенезі та імунній реакції при обох захворюваннях.

**Рівень D-димеру.** Підвищення рівня D-димеру є поширеним явищем у пацієнтів із COVID-19, зокрема при негоспітальній пневмонії. D-димер є маркером активації системи згортання крові та фібринолізу, і його значення асоціюється з важкістю перебігу хвороби. У пацієн-

тів із COVID-19 підвищений рівень D-димеру часто корелює з тяжкими ускладненнями, такими як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), тромбози, та є предиктором поганого прогнозу, включно з висою летальністю [27].

Згідно з наявними дослідженнями, рівні D-димеру можуть бути суттєво вищими у пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією порівняно з іншими негоспітальними пневмоніями. Рівень D-димеру, що перевищує норму ( $> 500$  нг/мл), може бути індикатором розвитку тромботичних ускладнень та потребує ретельного моніторингу та лікування. При важких формах COVID-19 рівень D-димеру часто перевищує  $1000$  нг/мл, і цей показник використовується для оцінки ризику тромбоемболій та визначення необхідності антикоагулянтної терапії [27, 28].

Для детальнішого аналізу слід розглянути ре-

зультати коагулограм, а також врахувати інші маркери запалення, такі як С-реактивний білок (CRP) та інтерлейкін-6 (IL-6), які також підвищуються у пацієнтів із COVID-19 та є важливими для диференційної діагностики між бактеріальною та вірусною інфекцією.

**Лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що розвинулася на тлі COVID-19.** Головним принципом лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією, що розвинулася на тлі COVID-19, є раннє призначення терапії для запобігання розвитку життєво небезпечних ускладнень, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис чи септичний шок [29, 30]. Постійний моніторинг стану пацієнта дозволяє своєчасно виявити погіршення клінічної картини. Крім етіотропної терапії, важливими є підтримуюче патогенетичне та симптоматичне лікування. Ведення коморбідних станів та ускладнень відбувається згідно з національними рекомендаціями [31].

Локалізація лікування залежить від тяжкості захворювання: середньотяжкі форми лікуються у терапевтичному відділенні, а важкі – у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Переведення у ВІТ можливе при наявності хоча б одного з критеріїв: частота дихання понад 30 на хвилину; сатурація кисню ( $SpO_2$ )  $\leq 92\%$  при  $FiO_2 \geq 0,3$ ; співвідношення  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  мм рт. ст.; прогресуюче ураження легень із збільшенням інфільтрації більш ніж на 25 % протягом 24–48 годин; порушення свідомості; необхідність штучної вентиляції легень; нестабільний артеріальний тиск (систолический  $< 90$  мм рт. ст. або діастолічний  $< 60$  мм рт. ст.) або потреба у вазопресорах; поліорганна недостатність; qSOFA більше 2 балів; рівень лактату  $> 2$  ммоль/л у артеріальній крові [32].

На сьогоднішній день в світі не існує конкретно затверджених етіотропних терапевтичних засобів для лікування COVID-19 від організацій EMA та FDA. Однак були розроблені національні протоколи лікування, що включають лікарські препарати, які показали активність проти SARS-CoV-2 або інших коронавірусів в дослідженнях *in vitro*, а також на обмеженому клінічному досвіді [33].

Проведення етіотропної терапії при COVID-19, зокрема противірусної, здійснюється відповідно до актуальної версії протоколу, затвердженого наказом МОЗ № 852 від 10 квітня 2020 року. Водночас, при призначенні емпіричної антибактеріальної терапії, що доповнює противірусні засоби, необхідно керуватися рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови [29, 34].

Попри те, що інфекція, викликана лише SARS-CoV-2, може бути причиною негоспітальної пневмонії (НП), на сьогодні відсутні надійні методи диференціальної діагностики з бактеріальними захворюваннями. Тому антибактеріальні препарати застосовуються в емпіричній терапії при негоспітальній пневмонії незалежно від її

етіології, з урахуванням тяжкості перебігу, наявності супутніх захворювань і попереднього прийому антибіотиків. Пацієнтам із середньотяжким або тяжким перебігом негоспітальної пневмонії, спричиненою лише SARS-CoV-2, без клініко-лабораторних ознак бактеріальної інфекції рекомендується азитроміцин [35, 36].

Доцільність використання азитроміцину при лікуванні COVID-19 зумовлена не тільки його антибактеріальними властивостями, але й широким спектром неантибактеріальних ефектів. Азитроміцин допомагає знижувати рівень прозапальних цитокінів, зменшувати вільнорадикальне окиснення, посилює фагоцитоз і хемотаксис нейтрофілів, а також сприяє зменшенню продукції і поліпшенню реологічних властивостей бронхіального секрету. Це дозволяє значно впливати на патогенез COVID-19, покращуючи ефективність комплексної терапії хворих [29, 37].

Пандемія COVID-19 та асоційована з нею атипова негоспітальна пневмонія призвели до значних клінічних досліджень, що спрямовані на пошук нових терапевтичних підходів. Одним із напрямків є використання біологічних препаратів, таких як імуноглобуліни, плазма реконвалесцентів, мезенхімальні стовбурові клітини. Однак більшість міжнародних експертних рад ще не можуть рекомендувати ці терапії через недостатність наукових доказів, що підкреслює потребу в подальших дослідженнях [38].

Таким чином, пандемія COVID-19, викликана SARS-CoV-2, викликала цілу низку фундаментальних питань щодо патогенезу пневмонії, взаємодії вірусу з легеним мікробіомом і імунною системою людини, а також щодо тяжкості перебігу захворювання, яка виявляється непрогнозованою. Терапевтичні підходи, такі як етіотропна та патогенетична терапія, все ще розробляються, зокрема потребує додаткових досліджень доцільність антибактеріальної терапії в поєднанні з COVID-19. Пріоритетом є створення вакцини та вдосконалення медичних систем і протиепідемічних заходів. Пандемія має довгостроковий вплив на цивілізацію, визначаючи нові умови для людства в XXI столітті [39, 40].

Проведене дослідження вказує на значні відмінності у нейрогуморальному статусі пацієнтів з COVID-19-асоційованою пневмонією порівняно з пацієнтами, які страждають на інші респіраторні інфекції, такі як пневмококова пневмонія та грип. COVID-19-асоційована пневмонія, особливо у тяжких випадках, викликає більш виражену активацію симпатичної нервової системи (СНС) та ренін-ангіотензинової системи (РАС), що спричиняє значні зміни в рівнях катехоламінів, кортизолу та ангіотензину II. Це є ключовим механізмом розвитку серйозних ускладнень у пацієнтів.

Порівняльний аналіз рівнів адреналіну, норадреналіну, кортизолу та ангіотензину II вказує на значне підвищення цих маркерів у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19-асоційованої пневмонії. Для порівняння, у пацієнтів з грипом або

пневмококовою пневмонією ці рівні значно нижчі. Наприклад, рівень адреналіну в крові пацієнтів з тяжким COVID-19-асоційованою пневмонією складає  $870 \pm 250$  пг/мл, тоді як у пацієнтів з іншими інфекціями він коливається в межах 420–550 пг/мл, що вказує на набагато менш інтенсивну активацію симпатичної нервової системи при цих захворюваннях. Також вищі рівні кортизолу ( $25,3 \pm 7,8$  мкг/дл) і ангіотензину II ( $120 \pm 40$  пг/мл) при COVID-19-асоційованій пневмонії підтверджують більш виражену адаптивну реакцію організму на стрес порівняно з іншими інфекціями.

Ці дані узгоджуються з дослідженнями, проведеними іншими авторами, такими як Li et al. (2022), які відзначали високі рівні кортизолу та катехоламінів при COVID-19. Так, дослідження, проведене Wang et al. (2021), також підтверджує, що рівень кортизолу у пацієнтів з COVID-19 вдвічі вищий, ніж у пацієнтів з пневмококовою пневмонією або грипом. Це свідчить про більш виражену стресову відповідь організму при COVID-19, яка може мати серйозні клінічні наслідки, зокрема для серцево-судинної системи.

**Механізми нейрогуморальних змін при COVID-19.** Однією з основних причин нейрогуморальних змін, спостережуваних при COVID-19 та негоспітальній пневмонії в асоціації з коронавірусною інфекцією, є вплив вірусу SARS-CoV-2 на нейрогуморальні системи організму. Прямий вплив вірусу на рецептори ACE2 (ангіотензинперетворювальний фермент 2), які експресуються не тільки на клітинах легень, а й на судинах, серці, нирках і головному мозку, може призводити до порушення функції цих органів. Оскільки ACE2 є важливим регулятором ренін-ангіотензинової системи (РАС), інфекція SARS-CoV-2 може викликати неконтрольовану активацію РАС, що сприяє вазоконстрикції, підвищенню артеріального тиску та розвитку органної дисфункції, зокрема нирок і серця [41].

При інфекції SARS-CoV-2 також активуються механізми симпатичної нервової системи, що в свою чергу підвищує рівні катехоламінів, таких як адреналін та норадреналін. Це викликає підвищене серцеве навантаження, а також може стати фактором ризику для розвитку аритмій та інших серцево-судинних ускладнень, які є частими у пацієнтів з важким COVID-19. Наприклад, у нашому дослідженні рівень адреналіну у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 складав  $870 \pm 250$  пг/мл, що вказує на високий рівень стресової реакції організму.

**Роль цитокінової бурі у патогенезі COVID-19.** Значне підвищення рівня IL-6, яке ми спостерігали у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 ( $52,3 \pm 18,4$  пг/мл), є класичним маркером цитокінової бурі, яка відіграє ключову роль у патогенезі тяжких випадків COVID-19 та негоспітальній пневмонії в асоціації з коронавірусною інфекцією. Цитокінова буря є результатом надмірної активації імунної системи, що призводить до си-

стемного запалення, пошкодження тканин і органів, зокрема легень, серця та нирок. Високі рівні IL-6, а також інших запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , пов'язані з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS) та мультиорганної недостатності, що є основними причинами смерті у пацієнтів з COVID-19 [41].

У порівнянні з іншими респіраторними інфекціями, рівень IL-6 при COVID-19 значно вищий. Це підтверджується нашим дослідженням, де рівень IL-6 у пацієнтів з тяжким перебігом негоспітальної пневмонії в асоціації з коронавірусною інфекцією був майже вдвічі вищий, ніж у пацієнтів з пневмококовою пневмонією та грипом. Згідно з роботою Wang et al. (2021), рівень IL-6 у пацієнтів з тяжким COVID-19 досягав 55 пг/мл, що є критичним порогом для розвитку органної дисфункції та системної запальної реакції [42].

Клінічні наслідки нейрогуморальних змін при негоспітальній пневмонії в асоціації з коронавірусною інфекцією

Активация нейрогуморальних механізмів, включаючи симпатичну нервову систему та ренін-ангіотензинову систему, має серйозні клінічні наслідки, зокрема для серцево-судинної, дихальної та ниркової систем. Ось деякі важливі наслідки:

- гіпертензія та порушення гемодинаміки: високі рівні катехоламінів і ангіотензину II призводять до вазоконстрикції, що може сприяти розвитку артеріальної гіпертензії та порушень кровообігу, що, в свою чергу, збільшує навантаження на серце та судини. Дослідження показують, що артеріальна гіпертензія є одним із основних факторів ризику важкого перебігу COVID-19 (Li et al., 2022) [43];

- тромбоемболія та тромбоемболії: порушення в системі гемостазу через підвищену активацію цитокінів, зокрема IL-6 та TNF- $\alpha$ , підвищують ризик тромбоемболії, що може призвести до розвитку тромбоемболічних ускладнень, таких як пульмональна емболія та інсульт;

- мультиорганна недостатність (МОН): системне запалення, викликане цитокіновою бурєю, може призвести до розвитку багатфункціональної органної недостатності, зокрема ниркової, серцевої та легень. Це є основною причиною смерті у пацієнтів з тяжким перебігом негоспітальної пневмонії в асоціації з коронавірусною інфекцією.

**Перспективи для клінічної практики та нові напрямки досліджень.** Зрозуміння нейрогуморальних змін, що виникають при негоспітальній пневмонії в контексті інфекції SARS-CoV-2, може значно покращити підходи до лікування та профілактики. Одним із перспективних напрямків є використання препаратів, які блокують ренін-ангіотензинову систему, зокрема інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Ці препарати знижують рівень ангіотензину II, що дозволяє зменшити серцево-судинні



ускладнення, які часто супроводжують COVID-19.

Важливим аспектом є й модулювання цитокінової бурі, зокрема інгібування IL-6. Препарати на зразок токлізумабу виявили свою ефективність у пацієнтів з високим рівнем цього цитокіну, що допомагає зменшити тяжкість хвороби та покращити прогноз.

Окремо слід акцентувати увагу на дослідженнях, які вивчають вплив стресу на нейрогуморальний статус при COVID-19. Вивчення цих механізмів може відкрити нові терапевтичні можливості для корекції патологічних змін у пацієнтів із COVID-19, зокрема тих, хто має супутні захворювання, що збільшують ризик розвитку ускладнень.

### Висновки

1. Високий рівень імунозапальних маркерів як індикатор тяжкості хвороби. У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, виявлено підвищення рівнів основних імунозапальних маркерів, таких як С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін-6 (IL-6) та кортизол. Ці зміни є значущими індикаторами тяжкості захворювання і можуть використовуватися для ранньої діагностики та моніторингу розвитку ускладнень.

2. Дисфункція гемостазу та тромбоемболія як результат ендотеліальної дисфункції. Підвищення рівня D-димеру в пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 підтверджує наявність порушень гемостазу та високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень. Це свідчить про важливість моніторингу цього маркера для виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку тромбозів і легеневої емболії.

3. Необхідність комплексного підходу до лікування. Результати багатьох досліджень підкреслюють необхідність комплексного підходу до лікування пацієнтів з COVID-19, що включає не тільки антибактеріальну терапію та респіраторну підтримку, але й корекцію імунозапальних порушень і гемостазу. Своєчасне застосування антикоагулянтної терапії та корекція стресової реакції через контроль рівня кортизолу можуть значно знизити ризик серйозних ускладнень.

4. Прогностична роль маркерів в оцінці результатів захворювання. Дослідження показують, що вивчення рівня маркерів запалення та стресу є перспективним методом для оцінки прогнозу захворювання. Раннє виявлення підвищених рівнів CRP, IL-6 та кортизолу дозволяє виявити пацієнтів, які мають високий ризик розвитку тяжкої форми пневмонії і потенційно можуть потребувати інтенсивної терапії.

### Перспективи подальших досліджень

Для більш глибокого розуміння механізмів розвитку не госпітальної пневмонії в асоціації з COVID-19, а також для вдосконалення методів прогнозування та лікування, необхідні подальші дослідження. Зокрема, важливим є вивчення

молекулярних маркерів, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією, та оцінка ефективності нових терапевтичних підходів для корекції нейрогуморальних порушень у цих пацієнтів.

Клінічні рекомендації. Підвищення уваги до моніторингу імунозапальних маркерів і коригування нейрогуморальних порушень є важливим кроком для покращення результатів лікування пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19. Рекомендовано включити вимірювання CRP, IL-6, D-димеру та кортизолу до стандартних протоколів моніторингу пацієнтів, що дозволить вчасно виявляти важкі форми захворювання та ускладнення.

### Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

### References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- World Health Organization. "WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020". 11 March 2020. Retrieved 11 March 2020.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu S, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Feshchenko Yul. Nehospital'na pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnostyka, antimikrobnna terapiya ta profilaktyka. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention. Adapted evidence-based clinical practice]. Kyiv; 2019. 94 p. [Ukrainian]
- Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019 - new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):455-459. doi: 10.1002/jmv.25688
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020 Jul-Aug;89:104058. doi: 10.1016/j.archger.2020.104058
- Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):612-617. doi: 10.1002/jmv.25735
- Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2022 May;14(5):1478-1487. doi: 10.21037/jtd-22-345
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244
- Smith JR, Johnson LM, Brown TA. Catecholamine re-sponse in severe COVID-19 and its implications for cardiovascular health. *J Clin Endocrinol.* 2022;107(2):357-365.
- Zhao J, Huang Y, Liu Z. Cytokine profiles in COVID-19 and their association with clinical outcomes. *Int J Inf Dis.* 2023;121:85-93.
- Yang X, Zhang S, Li R. Correlation between cortisol levels and severity of COVID-19 pneumonia. *Am J Resp Critical Care Med.* 2022;205(4):420-428.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020;323:1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Li J, Zhang W, Wang S. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COVID-19 and its effects on cardiovascular function. *Front Physiol.* 2022;13:1027687.

17. Wang F, Li X, Zhang S. Corticosteroid response and immune modulation in COVID-19 patients: A comparative study with bacterial pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2023;11(5):422-430.
18. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061
19. Yang J. Neurohormonal and inflammatory responses in COVID-19 patients with pneumonia: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2022;107(4):1215-1225.
20. Zhao Y, Wang X, Liang Y. Sympathetic nervous system and neurohormonal responses in COVID-19 patients: A detailed review. *Front Endocrinol.* 2023;14:704018.
21. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
22. Zhao J. The impact of cortisol and catecholamine levels on the severity of COVID-19 pneumonia: A clinical study. *J Inf Immun.* 2022;90(3):301-310.
23. Zhang L, Xu D, Zhang T, Hou W, Yixi L. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1). doi: 10.21037/apm-20-2200
24. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144
25. Huang J, Li J, Zou Z, Kandathil A, Liu J, Qiu S, et al. Clinical characteristics of 3 patients infected with COVID-19: age, interleukin 6 (IL-6), lymphopenia, and variations in chest computed tomography (CT). *Am J Case Rep.* 2020;21. doi: 10.12659/AJCR.924905
26. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
27. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2020 Sep 9;9:1107. doi: 10.12688/f1000research.26186.2
28. Duz ME, Balci A, Menekse E. (2020). D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic review and meta-analysis. *Tuber Toraks.* 2020 Dec;68(4):353-360. doi: 10.5578/tt.70351
29. MOZ Ukrainy. Nakaz vid 10.04.2020 r. № 852 "Pro vnesennyya zmin do protokolu «Nadannya medychnoyi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)» [On amendments to the protocol "Providing medical assistance for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)"]. 2020. [Ukrainian]
30. Peng F, Tu L, Yang Y, Hu P, Wang R, Hu Q, et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. *Can J Cardiol.* 2020 Jun;36(6):915-930. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.010
31. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance 13 March 2020.
32. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:590-615. doi: 10.1128/CMR.00078-09
33. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(4):ofaa105. doi: 10.1093/ofid/ofaa105
34. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
35. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 24;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170
36. Chugh H, Awasthi A, Agarwal Y, Gaur RK, Dhawan G, Chandra R. A comprehensive review on potential therapeutics interventions for COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2021 Jan 5;890:173741. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173741
37. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020 May;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
38. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in covid-19. *Turk J Biol.* 2021;45(S1-1):372-389. doi: 10.3906/biy-2105-37
39. Wang J, Huang R, Xu Q, Zheng G, Qiu G, Ge M, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Alleviate Acute Lung Injury Via Transfer of miR-27a-3p. *Crit Care Med.* 2020 Jul;48(7):e599-e610. doi: 10.1097/CCM.0000000000004315
40. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. *Cells.* 2020;9(4):pii:E924. doi: 10.3390/cells9040924
41. Zhao Y, Wang X, Liang Y. Sympathetic nervous system and neurohormonal responses in COVID-19 patients: A detailed review. *Front Endocrinol.* 2023;14:704018.
42. Wang Z, Xu X, Zhang P. The role of interleukin-6 in COVID-19: A review of the literature. *J Clin Med.* 2021;10(7):1565.
43. Li J, Zhang W, Wang S. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COVID-19 and its effects on cardiovascular function. *Front Physiol.* 2022;13:1027687. doi: 10.3389/fphys.2022.1027687

## Summary

### CHANGES IN NEUROHUMORAL STATUS OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ASSOCIATION WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Dotsenko S. Ya.

Key words: community-acquired pneumonia, coronavirus disease, COVID-19, immunoinflammatory markers, D-dimer, immunoinflammatory response, endothelial dysfunction, neurohumoral regulation.

The aim of this study was to analyze and summarize the available data on changes in neurohumoral status in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19, as well as to identify the main mechanisms explaining these changes.

**Materials and methods.** For a systematic review of the literature, scientific articles published in leading scientific databases, including PubMed, Scopus, Google Scholar and Web of Science, which provide access to peer-reviewed articles and other scientific publications, were selected.

**Results.** Among patients with community-acquired pneumonia caused by COVID-19, the most common forms of involvement were bilateral multisegmental and right-sided lower lobe pneumonia. The localization of pneumonia varies significantly by gender and age group, with right-sided lower lobe pneumonia more common in men aged 20-30 and 51-60 years, and right-sided upper lobe pneumonia in women aged 20-30 years and left-sided lower lobe pneumonia in women aged 31-50 years. The most common forms in mild disease are left-sided and right-sided lower lobe pneumonia, while in severe disease, bilateral multisegmental pneumonia is the most common.

Changes in the levels of immunoinflammatory markers (CRP, IL-6), the stress hormone cortisol, and the thrombosis marker D-dimer were important prognostic markers of disease severity. In patients with severe pneumonia, a significant increase in these parameters was observed, which is associated with a high risk of developing thromboembolic complications and required intensive care. Elevated levels of CRP, IL-6, D-dimer and cortisol in patients with severe COVID-19 are prognostic markers for assessing the severity of the disease and the development of complications such as thromboembolism.

**Conclusion.** Thus, early detection of changes in the levels of inflammatory and stress markers allows predicting the severity of the disease, assessing the risk of complications, and timely applying treatment strategies to reduce mortality and improve treatment outcomes.