

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

Н. В. Вантюх^{B,C,D,E}, О. І. Лемко^{*A,B,C,E,F}, Д. В. Решетар^{B,C}

Державна установа «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», Ужгород, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія*. 2023. № 1. С. 36–43

Cited: *Asthma and allergy*. 2023; 1, P. 36–43

Резюме. Нещодавня пандемія, зумовлена вірусом SARS-CoV-2, згуртувала навколо себе дослідників з усього світу. Однак, незважаючи на їх зусилля, багато питань залишаються невирішеними: наскільки ефективно імунна система бореться з вірусною інфекцією, як довго зберігається імунітет у реконвалесцентів, якими є наслідки хвороби. Однією з провідних патогенетичних ланок захворювання, зумовленого вірусом SARS-CoV-2, є запальний процес, в основі якого лежать багатокомпонентні імунологічні порушення. У зв'язку з цим актуальними є питання ґрунтового дослідження особливостей імунного статусу у хворих, які нещодавно перенесли COVID-19 та їх можливої ролі в подальшому розвитку хронічної патології.

Мета роботи — дослідити особливості імунних порушень у реконвалесцентів після гострого респіраторного захворювання COVID-19 у взаємозв'язку з важкістю перенесеного захворювання та термінами обстеження після гострого періоду хвороби.

Матеріали та методи. Обстежено 91 реконвалесцент після COVID-19 віком 21-67 років, які в гострому періоді хвороби лікувалися стаціонарно, а потім були скеровані в ДУ НПМЦ «Реабілітація» для курсу реабілітаційного лікування, а також група порівняння із 45 хворих з бактеріальними негоспітальними пневмоніями середньої важкості. В якості контролю лабораторних показників обстежено 24 практично здорові особи. Цитокиновий статус вивчали шляхом визначення рівню прозапальних та протизапальних цитокинів імуноферментним методом. Неспецифічна резистентність досліджувалась на основі визначення фагоцитарної активності та фагоцитарного числа моноцитів. Показники клітинного імунітету оцінювали за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл (CD3+, CD22+, CD4+, CD8+, CD16+) та на цій основі розраховувались індексні показники, які характеризують взаємозв'язки досліджуваних субпопуляцій. При аналізі даних враховували важкість перебігу COVID-19 та строки обстеження після гострого періоду хвороби.

Результати. При поступленні хворих на курс відновлювального лікування виявлено виражений дисбаланс у співвідношенні про- і протизапальних цитокинів зі значним переважанням перших, що може сприяти персистенції запального процесу з формуванням хронічної патології. Даний дисбаланс не залежав суттєво від важкості перенесеного COVID-19, зберігався тривало і був в 1,9 рази більш вираженим, ніж при бактеріальній негоспітальній пневмонії. В період реконвалесценції відмічено також пригнічення фагоцитарної активності моноцитів та суттєве порушення Т-ланки імунітету. Слід відзначити, що порушення клітинного імунітету залежали від важкості COVID-19 і були найбільш вираженими при важкому його перебігу. Ці зміни зберігались тривало (обстеження проведені через 2-3 тижні та 2-3 місяці після гострого періоду), що і визначає необхідність проведення відновлювального лікування в період реконвалесценції.

Висновки. 1. У реконвалесцентів після гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, зберігаються певні порушення імунного статусу, які суттєво впливають на функціональний стан організму в цілому та можуть бути підґрунтям для персистуючого запального процесу і розвитку хронічної патології в майбутньому.

2. Імунна реактивність реконвалесцентів після COVID-19 характеризується достовірним зниженням показників неспецифічного захисту та клітинної ланки імунітету з проявами цитокинового дисбалансу, причому виявлені зміни зберігаються тривалий час, що може сприяти формуванню постковідного синдрому.

3. Отримані дані слугують патогенетичним підґрунтям для проведення комплексних імунореабілітаційних заходів у реконвалесцентів COVID-19 з метою відновлення нормального функціонування імунної системи, корекції захисних резервів організму та запобігання розвитку хронічної патології.

Ключові слова: COVID-19, цитокиновий статус, неспецифічний захист, клітинний імунітет.

Світова пандемія, зумовлена COVID-19, здатна глобально вплинути на стан здоров'я мешканців планети в подальшому [9, 12, 18]. Водночас, наперекір оптимістичним прогнозам, позбавитися найближчим часом причинного вірусу людству не вдасться внаслідок його численних мутацій і ухиляння від імунної відповіді. Науковцями досліджено, що захворювання, спричинене інфікуванням SARS-CoV-2, суттєво впливає на організм, викликаючи

важке гостре респіраторне захворювання [15]. Однак, повне одужання спостерігається не завжди і у значного відсотку перехворівших розвиваються пролонговані імунопатологічні реакції з подальшим формуванням тривалого постковідного синдрому [3, 9, 17]. Патогенетична особливість вірусу SARS-CoV-2 зумовлена його взаємодією з рецепторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, представлених у легенях, серці, нирках, органах шлунково-кишкового тракту, клітинах крові, шкіри, що зумовлює залучення в патологічний процес практично всіх

органів та систем і супроводжується тривалими вираженими імунними змінами [4, 19]. Слід відмітити, що формуванню зтяжненого запального процесу в період реконвалесценції сприяє не тільки важкий перебіг захворювання, але й легкі форми коронавірусної хвороби також можуть зумовлювати виникнення тривалого постковідного синдрому [3]. При цьому залишається багато невивчених питань і суперечливих даних щодо впливу перенесеного COVID-19 на стан імунного захисту реконвалесцентів та механізмів їх відновлення.

Симптоми, ознаки і/або порушені імунологічні параметри, що зберігаються впродовж двох і більше тижнів після COVID-19, потенційно можуть вважатися довготривалими наслідками цього захворювання [16]. Клінічні прояви постковідних розладів носять самий різноманітний характер і включають ознаки з боку багатьох органів і систем (центральної нервової системи, бронхо-легеневої та травної систем, згортання крові тощо), що, ймовірно, характеризує системність цих уражень [3, 5]. У науковій медичній літературі комплекс таких проявів після гострого епізоду COVID-19 отримав назву «постковідний синдром», який характеризується тривалим постінфекційним запальним процесом та імунними змінами. Існує гіпотеза, що в основі постковідного синдрому лежить імунна дисфункція, у результаті якої виникають тривалі запальні процеси, в тому числі, з формуванням уражень бронхо-легеневої системи та іншої коморбідної патології [3, 4, 16].

Водночас, довготривалі наслідки COVID-19 можуть виявитись більшою проблемою охорони здоров'я, ніж гострий період захворювання, що потребує проведення імунологічних досліджень у осіб реконвалесцентів після COVID-19 з подальшою розробкою і впровадженням стратегій імунореабілітації, основаних на детальній оцінці постковідних станів [10].

Мета роботи — дослідити особливості імунних порушень у реконвалесцентів після гострого респіраторного захворювання COVID-19 у взаємозв'язку з важкістю перенесеного захворювання та термінами обстеження після гострого періоду хвороби.

Матеріали та методи досліджень

Обстежено 91 хворого-реконвалесцента у віці від 21 до 67 років після перенесеної гострої респіраторної хвороби COVID-19. Середній вік пацієнтів склав $(54,1 \pm 1,39)$ роки. Серед них переважали жінки — 63,7 % (58 обстежених), а чоловіки склали 36,3 % (33 пацієнти). В анамнезі та медичних документах обстежених осіб не було даних про попередні рецидивуючі чи хронічні захворювання бронхо-легеневої системи або інші захворювання, які б могли зумовити розвиток імунної дисфункції. Однак, у всіх обстежених в гострому періоді коронавірусної хвороби мали місце ураження бронхо-легеневої системи із залученням паренхіми легень. У

зв'язку з цим, а також враховуючи епідеміологічну ситуацію, всі пацієнти в гострому періоді хвороби проходили стаціонарне лікування у відповідних відділеннях Ужгородської центральної міської клінічної лікарні (ЦМКЛ) та обласної клінічної інфекційної лікарні. З урахування клініко-рентгенологічних даних легкий перебіг COVID-19 був діагностований у 46 хворих, перебіг середньої важкості — у 31 особи, а важкий — у 14 пацієнтів. Після завершення стаціонарного лікування пацієнти скеровувалися на реабілітаційне лікування в ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. У строки до 1 місяця після стаціонарного лікування (протягом 1-3 тижнів) на курс відновлювального лікування поступило 55 пацієнтів, в більш пізні строки (2-3 місяці) — 36 обстежених.

Крім того, проведені обстеження у групі порівняння, яка включала 45 реконвалесцентів після звичайних бактеріальних негоспітальних пневмоній середньої важкості перебігу, які також в гострому періоді проходили стаціонарне лікування в Ужгородській ЦМКЛ. Дана група не відрізнялась значимо від групи дослідження за віком і статтю. Середній вік пацієнтів складав $(51,8 \pm 3,6)$ роки.

Обстежено також 24 практично здорові особи в якості контрольної групи для лабораторних показників.

Для дослідження особливостей і активності запального процесу оцінювали цитокиновий статус організму шляхом визначення рівню прозапальних (фактору некрозу пухлин альфа — ФНП α , ІЛ-8 в пг/мл) та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-10 в пг/мл) імуноферментним методом за допомогою наборів фірми «Reddot Biotech INC» (Канада) на імуноферментному аналізаторі «Lab-Line-022» згідно інструкцій виробника з подальшим розрахунком співвідношення про- і протизапальних цитокинів: $(\text{ФНП}\alpha + \text{ІЛ-8}) / (\text{ІЛ-4} + \text{ІЛ-10})$ (в одиницях, од.). Визначали також рівень загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК в ммоль/л) шляхом преципітації з поліетиленгліколем з молекулярною масою 6000 (ПЕГ6000) за Haskova [14].

Неспецифічна резистентність організму досліджувалась на основі визначення фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ — підраховували число фагоцитуючих моноцитів на 100 клітин) та їх інтенсивності, яку оцінювали за фагоцитарним числом (ФЧМ — середня кількість частинок латексу, поглинутих одним моноцитом) [6]. В якості тест-системи використовували інертні частинки латексу, розміром 1,3-1,5 мкм.

Показники клітинного імунітету вивчали за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України на люмінесцентному мікроскопі «ЛЮМАМ И1», які характеризують стандартну імунограму (CD3 $^+$, CD22 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$), що дало змогу визначити відносний вміст в крові відповідно Т-,

В-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, розрахувати кількість 0-лімфоцитів за формулою $100\% - (\% \text{CD}3^+ \text{-лімфоцитів} + \% \text{CD}22^+ \text{-лімфоцитів})$, співвідношення вмісту в крові відносних кількостей $\text{CD}4^+ / \text{CD}8^+$, $\text{CD}3^+ / \text{CD}22^+$, $(\text{CD}3^+ + \text{CD}22^+) / 0\text{-лімфоцити}$ та суму цих індексних співвідношень (Σ індексів), які відображають характер взаємозв'язку досліджуваних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів в процесі запальної імунної відповіді (в одиницях, од.). Окрім того, визначали відносний рівень $\text{CD}16^+$ (%), що експресується на натуральних кілерах.

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2010. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel, з розрахунком середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$), з наступною перевіркою достовірності відмінностей між показниками за допомогою критерію Ст'юдента. Оцінка різниці середніх вважалась значущою при $p < 0,05$ [1].

Результати та їх обговорення

Формування адекватної противірусної відповіді залежить від злагодженого функціонування усіх ланок імунної системи, що, в значній мірі, залежить від цитокинового спектру [7, 13, 18]. При поступленні на курс реабілітаційного лікування у обстежених хворих встановлено підвищення рівню ФНПа у 1,6 рази порівняно з контролем (табл. 1). Саме цей цитокін є маркером тканинних ушкоджень, активує макрофаги і нейтрофіли та зумовлює гіперпродукцію ІЛ-8, який забезпечує міграцію активованих фагоцитів і Т-лімфоцитів у вогнище запалення і, таким чином, посилює активність запального процесу [11]. Слід зазначити, що рівень ІЛ-8 в обстежених хворих зростав ще більш виражено, ніж ФНПа (у 2,4 рази), що також підтверджує збереження активності запального процесу, не дивлячись на завершення гострого періоду хвороби.

Підвищення прозапальних цитокінів проходило на фоні суттєвого зниження протизапальних ІЛ-4 (в 1,7 рази) та ІЛ-10 (в 2,5 рази), що зумовило дисбаланс та зростання співвідношення про- і протизапальних цитокінів у 3,5 рази. Надзвичайно виражений дисбаланс про- і

протизапальних цитокінів може в подальшому забезпечувати персистенцію запального процесу з можливим формуванням стійких уражень і розвитком хронічної патології різної локалізації [13, 22].

Аналіз цитокинового статусу залежно від важкості перебігу гострого періоду COVID-19 не виявив достовірної різниці між досліджуваними показниками. Це може бути зумовлено наступними чинниками. По-перше, даний факт є свідченням збереження вираженого цитокинового дисбалансу та високої активності запального процесу навіть при легкому (згідно прийнятих критеріїв) перебігу хвороби. По-друге, слід враховувати, що всі обстежені із середньоважким і важким перебігом хвороби під час стаціонарного лікування отримували системні глюкокортикоїди, спрямовані на боротьбу з «цитокиновим штормом», що, звичайно, знайшло своє відображення в результатах досліджень в період реконвалесценції.

При аналізі рівнів досліджуваних цитокінів залежно від строків поступлення на реабілітаційне лікування (до 1 місяця або через 2-3 місяці) також значимої різниці не виявлено. Тобто у випадку, якщо не проводиться відповідне реабілітаційне лікування після гострого періоду, дисбаланс про- і протизапальних цитокінів зберігається і є підґрунтям для розвитку хронічної запальної патології [3, 7]. Окрім того, у пацієнтів, які поступили на відновлювальне лікування в більш пізні строки (2-3 місяці) рівень ІЛ-8 сягав ($46,1 \pm 4,03$) пг/мл, в той час, як у пацієнтів, які звернулись протягом перших 2-3 тижнів, він був ($33,3 \pm 2,82$) пг/мл ($p < 0,05$). Тобто, в період реконвалесценції спостерігається певне збільшення рівню прозапального ІЛ-8 з плином часу, що може бути несприятливою прогностичною ознакою.

Водночас, слід зазначити, що у реконвалесцентів після звичайних бактеріальних негоспітальних пневмоній дисбаланс про- і протизапальних цитокінів був менш вираженим і складав ($1,17 \pm 0,09$) од., порівняно з ($2,25 \pm 0,18$) од. у пацієнтів після перенесеного COVID-19 ($p < 0,001$), що також підтверджує більшу активність у цьому випадку залишкових запальних проявів та може мати несприятливе прогностичне значення.

Важлива роль в протиінфекційному захисті належить мононуклеарно-фагоцитарній системі, яка повинна забезпечити антигенну презентацію для клітин набутого імунітету. У реконвалесцентів після COVID-19 спостерігається достовірне зниження як відсотку фагоцитуючих моноцитів (ФАМ ($31,6 \pm 0,41$) % при нормі ($42,8 \pm 1,06$) %, $p < 0,001$), так і середньої кількості латекс-частинок, поглинутих одним фагоцитом (ФЧМ ($2,64 \pm 0,03$) при нормі ($3,01 \pm 0,06$), $p < 0,001$), що вказує на пригнічення фагоцитозу як провідного ефекторного механізму імунного захисту у реконвалесцентів після COVID-19 і може зумовлювати подальше приєднання бактерійної флори та ускладнення перебігу хронічних запальних процесів. Водночас, слід зазначити, що значимої залежності фаго-

Таблиця 1. Особливості цитокинового статусу у реконвалесцентів після COVID-19 ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Показники хворих (n = 57)	p
ФНПа, пг/мл	$6,15 \pm 1,20$	$9,78 \pm 0,50$	$<0,05$
ІЛ-8, пг/мл	$15,7 \pm 2,00$	$38,4 \pm 2,46$	$<0,001$
ІЛ-4, пг/мл	$16,1 \pm 1,13$	$9,66 \pm 0,57$	$<0,001$
ІЛ-10, пг/мл	$36,6 \pm 1,96$	$14,9 \pm 0,76$	$<0,001$
ФНПа+ ІЛ-8/ ІЛ-4+ ІЛ-10, од	$0,65 \pm 0,04$	$2,25 \pm 0,18$	$<0,001$

Примітки тут і далі: p — достовірність різниці показників хворих і контролю; n — кількість хворих.

цитарної активності моноцитів залежно від важкості перебігу гострого періоду коронавірусної хвороби і термінів поступлення на реабілітаційне лікування не відзначено. Це свідчить про суттєві порушення цієї ланки імунітету навіть при відносно легкому перебігу хвороби та, на жаль, про стійкість цих змін після завершення гострого періоду і визначає необхідність проведення відновлювального лікування.

Водночас, найбільш значимою у противірусному захисті є Т-клітинна ланка імунітету. У обстежених хворих спостерігалось достовірне зниження відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів ($(58,7 \pm 0,49) \%$ при нормі $(66,2 \pm 0,6) \%$, $p < 0,001$), яке відбувалося переважно за рахунок субпопуляції хелперів ($(31,8 \pm 0,37) \%$ проти $(38,1 \pm 0,7) \%$ в контролі, $p < 0,001$), на тлі лише тенденції до зниження $CD8^+$, що супроводжувалось достовірним зниженням співвідношення $CD4^+/CD8^+$ ($(1,21 \pm 0,02)$ од. проти $(1,41 \pm 0,03)$ од. в контролі, $p < 0,001$) (табл. 2). Виявлені зміни свідчать про певне виснаження можливостей імунної системи зі зниженням її здатності формувати адекватну імунну відповідь на антигенний подразник, що в подальшому може сприяти підтриманню хронічного системного запального процесу з формуванням хронічної патології різної локалізації, в тому числі бронхо-легеневої системи [2].

Рівень В-лімфоцитів був достовірно вищим, порівняно з контролем ($(20,5 \pm 0,36) \%$ проти $(15,2 \pm 0,3) \%$ в контролі, $p < 0,001$), що вказує на напруженість гуморальної ланки імунітету внаслідок надмірного антигенного навантаження. Даний факт також до певної міри підтверджується збереженням високого рівню ЦІК в крові ($(41,0 \pm 1,89)$ ммоль/л проти $(15,6 \pm 1,29)$ ммоль/л в контролі, $p < 0,001$) і може слугувати маркером розвитку імунотоксичних уражень та аутоімунних процесів.

Також вищою за контроль була кількість 0-лімфоцитів ($(20,8 \pm 0,70) \%$ при нормі $(18,7 \pm 0,7) \%$, $p < 0,05$), що є наслідком міграції високодиференційованих імуніцитів у вогнище запалення, тоді як у руслі периферичної крові зростає відсоток недиференційованих й функціонально-неповноцінних лімфоцитів. Подібне явище супроводжується порушенням рецепторної здатності Т-лімфо-

Таблиця 2. Особливості показників клітинного імунітету у реконвалесцентів після COVID-19 (M ± m)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Показники хворих (n = 91)	P
CD3 ⁺ %	66,2 ± 0,6	58,7 ± 0,49	<0,001
CD22 ⁺ , %	15,2 ± 0,3	20,5 ± 0,36	<0,001
0-лімфоцити, %	18,7 ± 0,7	20,8 ± 0,70	<0,05
CD4 ⁺ , %	38,1 ± 0,7	31,8 ± 0,37	<0,001
CD8 ⁺ , %	27,2 ± 0,4	26,5 ± 0,28	<0,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , од.	1,41 ± 0,03	1,21 ± 0,02	<0,001
CD3 ⁺ /CD22 ⁺ , од.	4,39 ± 0,11	2,64 ± 0,09	<0,001
(CD3 ⁺ +CD22 ⁺)/0-лімфоцити, од.	4,48 ± 0,21	4,03 ± 0,33	<0,3
Σ індексів, од.	10,3 ± 0,26	7,88 ± 0,36	<0,001
CD16 ⁺ , %	17,06 ± 0,44	20,4 ± 0,38	<0,001

цитів периферичної крові із зниженням їх потенційної протиінфекційної активності [22]. А це, в свою чергу, може зумовлювати тривале зниження ефективності імунної відповіді у реконвалесцентів після коронавірусної хвороби.

Величини співвідношення $CD3^+/CD22^+$ та сума індексних показників ($(\Sigma$ індексів $(7,88 \pm 0,36)$ од. проти $(10,3 \pm 0,26)$ од. в контролі, $p < 0,001$), також були достовірно нижчими за показники контролю, що відображає стан імунного дисбалансу. Така ситуація може зумовлювати порушення взаємодії імунотоксичних клітин, необхідної для повноцінного імунного нагляду.

Природні кілери — популяція лімфоцитів, які здійснюють знищення уражених вірусом клітин без попередньої імунізації. У обстежених хворих було виявлено достовірне зростання відсотку $CD16^+$ -лімфоцитів в лімфограмі, порівняно з контролем ($(20,4 \pm 0,38) \%$ і $(17,1 \pm 0,44) \%$ відповідно, $p < 0,001$), що підкреслює участь цих клітин у противірусному захисті при COVID-19.

Варто додати, що порівняння імунотоксичних показників, отриманих при дослідженні рецепторів лімфоцитів у хворих реконвалесцентів COVID-19, обстежених в період до 1 місяця після перенесеного захворювання та через 2-3 місяці після одужання, не виявило жодних достовірних змін, що вказує на стійкість виявлених імунних порушень та необхідність проведення реабілітаційного лікування. Адаже, за даними науковців, певні симптоми, що зберігаються впродовж двох і більше тижнів після COVID-19, потенційно можуть вважатися довготривалими наслідками цього захворювання [16].

Водночас, відмічено значне погіршення показників клітинного імунітету в залежності від важкості перенесеного COVID-19 (табл. 3). Зокрема, виражені зміни спостерігались за рівнем $CD3^+$ -лімфоцитів ($(\text{від } 59,9 \pm 1,32) \%$ при легкому перебігу до $(53,8 \pm 0,84) \%$ при важкому, $p < 0,001$), субпопуляції хелперів ($CD4^+$) ($(\text{від } 32,8 \pm 0,81) \%$ до $(28,2 \pm 0,38) \%$, відповідно, $p < 0,05$), співвідношень $CD4^+/CD8^+$, $(CD3^++CD22^+)/0$ -лімфоцити, а також суми індексних показників як відображення вираженості порушень взаємодій клітин адаптивного імунітету. При цьому відносна кількість В-лімфоцитів з наростанням важкості захворювання коливалась незначно, що може відображати досить високу активність запального процесу вже навіть при легкому перебігу COVID-19.

Однак, найбільш суттєва різниця спостерігалась за рівнем 0-лімфоцитів, який можна вважати одним з опосередкованих лабораторних маркерів вираженості запального процесу при COVID-19. Так, при легкому перебігу COVID-19 кількість 0-лімфоцитів не відрізнялась значимо від контролю, а у хворих з важким перебігом хвороби відсоток цих недиференційованих і функціонально неповноцінних лімфоцитів зріс до $(27,4 \pm 1,13) \%$, що є достовірно вище порівняно як з контролем, так і легким

Таблиця 3. Особливості показників клітинного імунітету у реконвалесцентів після COVID-19 в залежності від важкості коронавірусної хвороби (M ± m)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Показники хворих		
		з легким перебігом COVID-19 (n = 46)	з перебігом середньої важкості (n = 31)	з важким перебігом COVID-19 (n = 14)
CD ₃ , %	66,2 ± 0,6	59,9 ± 1,31*	56,9 ± 0,61*	53,8 ± 0,84*
p'		p _{1,2} <0,05	p _{2,3} <0,01	p _{1,3} <0,001
CD22 ⁺ , %	15,2 ± 0,3	20,9 ± 0,59*	19,9 ± 0,64*	18,9 ± 0,83*
p'		p _{1,2} HA	p _{2,3} HA	p _{1,3} <0,1
0-лімф, %	18,7 ± 0,7	17,2 ± 0,85	23,2 ± 1,01*	27,4 ± 1,13*
p'		p _{1,2} <0,001	p _{2,3} <0,02	p _{1,3} <0,001
CD4 ⁺ , %	38,1 ± 0,7	32,8 ± 0,81*	30,5 ± 0,45*	28,2 ± 0,38*
p'		p _{1,2} <0,05	p _{2,3} <0,001	p _{1,3} <0,001
CD8 ⁺ , %	27,2 ± 0,4	26,8 ± 0,63	25,8 ± 0,50*	25,2 ± 0,59*
p'		p _{1,2} <0,3	p _{2,3} HA	p _{1,3} <0,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , од.	1,41 ± 0,03	1,21 ± 0,03*	1,19 ± 0,03*	1,12 ± 0,02*
p'		p _{1,2} HA	p _{2,3} <0,1	p _{1,3} <0,05
CD3 ⁺ /CD22 ⁺ , од.	4,39 ± 0,11	2,64 ± 0,12*	2,65 ± 0,17*	2,68 ± 0,19
p'		p _{1,2} HA	p _{2,3} HA	p _{1,3} HA
(CD3 ⁺ +CD22 ⁺)/0-лімфоцити, од.	4,48 ± 0,21	4,78 ± 0,54*	3,28 ± 0,25*	3,39 ± 0,24*
p'		p _{1,2} <0,05	p _{2,3} HA	p _{1,3} <0,05
Σ індексів, од.	10,3 ± 0,26	8,62 ± 0,59*	7,12 ± 0,33*	6,46 ± 0,30*
p'		p _{1,2} <0,05	p _{2,3} <0,2	p _{1,3} <0,01
CD16 ⁺ , %	17,06 ± 0,44	20,0 ± 0,65*	19,9 ± 0,65*	21,4 ± 0,71*
p'		p _{1,2} HA	p _{2,3} <0,2	p _{1,3} <0,2

Примітки: p' — достовірність різниці показників між групами хворих; * — достовірна різниця показників хворих порівняно з контролем; нд — недостовірна різниця показників.

перебігом хвороби та відображає наростання імунної дисфункції.

Варто додати, що порівняння показників клітинного імунітету у хворих реконвалесцентів COVID-19, обстежених одразу після перенесеного захворювання (до 1 місяця) та через 2-3 місяці після одужання, які не проходили відновлювального лікування, не виявило жодних достовірних змін, що вказує на стійкість виявлених імунних порушень та необхідність проведення реабілітаційного лікування [8, 20].

Порівняння показників клітинного імунітету у хворих реконвалесцентів після бактеріальних негоспітальних пневмоній та COVID-19 дозволило виявити певні імунологічні особливості пневмоній бактерійної та вірусної етіології. Так, коронавірусне ураження бронхо-легеневої системи, порівняно з негоспітальними пневмоніями, супроводжувалось вищим відсотком В-лімфоцитів ((20,5 ± 0,36) % проти (16,6 ± 0,29) % при негоспітальних пневмоніях, p < 0,001) ймовірно внаслідок необхідності синтезу великої кількості антивірусних антитіл, що супроводжувалось відповідним зменшенням відношення CD3⁺/CD22⁺ (2,64 ± 0,09) од. проти (3,39 ± 0,06) од. при негоспітальних пневмоніях), але сума індексних показників достовірно в обох випадках не відрізнялась, хоча і була значно нижче рівню контрольної групи (7,88 ± 0,36) од. проти (7,40 ± 0,14) од. при бактеріальних пневмоніях та (10,3 ± 0,26) од. в контролі.

Активация В-лімфоцитів у реконвалесцентів після COVID-19 супроводжувалась також більш високими рів-

нями ЦІК, як одного з можливих критеріїв включення аутоімунних реакцій [21] ((41,0 ± 1,89) ммоль/л проти (31,7 ± 2,13) ммоль/л при бактеріальних негоспітальних пневмоніях, p < 0,01).

Дані особливості поєднувались також з вищою кількістю природних кілерів, що притаманне для антигенного навантаження вірусної етіології ((20,4 ± 0,38) % проти (14,0 ± 0,52) % при негоспітальній пневмонії, p < 0,001).

Висновки

1. У реконвалесцентів після гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, зберігаються певні порушення імунного статусу, які суттєво впливають на функціональний стан організму в цілому та можуть бути підґрунтям для персистуючого запального процесу і розвитку хронічної патології в майбутньому.

2. Імунна реактивність реконвалесцентів після COVID-19 характеризується достовірним зниженням показників неспецифічного захисту та клітинної ланки імунітету з проявами цитокінового дисбалансу, причому виявлені зміни зберігаються тривалий час, що може сприяти формуванню постковідного синдрому.

3. Отримані дані слугують патогенетичним підґрунтям для проведення комплексних імунореабілітаційних заходів у реконвалесцентів COVID-19 з метою відновлення нормального функціонування імунної системи, корекції захисних резервів організму та запобігання розвитку хронічної патології.

PECULIARITIES OF IMMUNE REACTIVITY IN CONVALESCENTS AFTER COVID-19

N. V. Vantiukh, O. I. Lemko, D. V. Reshetar

Government Institution "The Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine", Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Recent pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has united researchers from all over the world. However, despite their efforts, many questions remain unsolved: how the immune system is effective against this viral infection, how long the immunity persists in convalescents, what are the consequences of the disease. The inflammatory process, which is based on multicomponent immunological disorders, is one of the leading pathogenetic links of the disease caused by the SARS-CoV-2 virus. In this regard, a precise study of the immune status peculiarities in patients — convalescents after COVID-19 and their possible role in the further development of chronic pathology are relevant.

The aim of the work is to investigate peculiarities of immune disorders in convalescents after acute respiratory disease COVID-19 in relation to the severity of the disease and the timing of the examination after the acute period.

Methods. We examined 91 convalescents after COVID-19, aged 21-67 years, treated as inpatients during the acute period of the disease. After the acute period these patients received a course of rehabilitation treatment in the Government Institution "The Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation"". For comparison, a group of 45 patients with bacterial community-acquired pneumonia of medium severity were examined. As a control for laboratory indices, 24 practically healthy persons were examined. Cytokine status was studied by determining the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines using immunoenzymatic method. Non-specific resistance was investigated on the base of phagocytic activity and phagocytic number of monocytes. Indicators of cellular immunity were evaluated using an indirect immunofluorescence reaction using monoclonal antibodies (CD3⁺, CD22⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) and on this basis index values were calculated that characterize the relationships of the studied subpopulations. When analyzing these data, the severity of the COVID-19 and the time of examination after the acute period of the disease were taken into account.

Results. At the beginning of the course of recovery treatment, a pronounced imbalance in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines with a significant predominance of the first one, was revealed. These changes can contribute to the persistence of the inflammatory process with further formation of the chronic pathology. This imbalance did not depend significantly on the severity of COVID-19, persisted for a long time and was 1.9 times more pronounced than in bacterial community-acquired pneumonia. In the period of convalescence, suppression of the monocytes' phagocytic activity and significant changes in the T-cells link of immunity were also revealed. It should be noted that disorders of cellular immunity depended on the severity of COVID-19 and were most pronounced in patients with its severe course. These changes persisted for a long time (examinations were carried out 2-3 weeks and 2-3 months after the acute period), which determines the need for recovery treatment during the convalescence period.

Conclusions. 1. In convalescents after acute respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, certain disturbances of the immune status remain, which significantly affect the functional state of the organism as a whole and may be the basis for a persistent inflammatory process and the development of chronic pathology in the future.

2. Immune defense of convalescents after COVID-19 is characterized by a significant decrease in non-specific protection indices and the cellular link of immunity with manifestations of cytokine imbalance and these changes persist for a long time, which can contribute to the formation of post-COVID syndrome.

3. The obtained data serve as a pathogenetic basis for carrying out complex immunorehabilitation measures in convalescents after COVID-19 in order to recover the normal functioning of immune system, correcting protective reserves of the organism and preventing the development of chronic pathology.

Key words: COVID-19, cytokine status, non-specific defense, cellular immunity.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Н. В. Вантюх, О. И. Лемко, Д. В. Решетар

Государственное учреждение «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», Ужгород, Украина

Резюме. Недавняя пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сплотила вокруг себя исследователей всего мира. Однако, несмотря на их усилия, многие вопросы остаются нерешенными: насколько эффективно иммунная система борется с вирусной инфекцией, как долго сохраняется иммунитет у реконвалесцентов, каковы последствия болезни. Одним из ведущих патогенетических звеньев заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, является воспалительный процесс, в основе которого лежат многокомпонентные иммунные нарушения. В связи с этим актуальными являются исследования особенностей иммунного статуса у больных, недавно перенесших COVID-19 и их возможной роли в дальнейшем развитии хронической патологии.

Цель работы: исследовать особенности иммунных нарушений у реконвалесцентов после острого респираторного заболевания COVID-19 во взаимосвязи с тяжестью перенесенного заболевания и сроками обследования после острого периода болезни.

Материалы и методы. Обследован 91 реконвалесцент после COVID-19 в возрасте 21-67 лет, которые в остром периоде болезни лечились стационарно, а затем были направлены в ГУ НПМЦ «Реабилитация» для курса реабилитационного лечения, а также группа сравнения из 45 больных с бактериальными негоспитальными пневмониями средней тяжести. В качестве контроля для лабораторных показателей обследовано 24 практически здоровых лица. Цитокиновый статус изучали путем определения уровня про- и противовоспалительных цитокинов иммуноферментным методом. Неспецифическая резистентность изучалась на основе определения фагоцитарной активности и фагоцитарного числа моноцитов. Показатели клеточного иммунитета оценивали с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (CD3⁺, CD22⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) и на этой основе рассчитывались индексные показатели, характеризующие взаимосвязи изучаемых субпопуляций. При анализе данных учитывалась тяжесть течения COVID-19 и сроки обследования после острого периода болезни.

Результаты. При поступлении больных на курс восстановительного лечения установлен выраженный дисбаланс в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов со значительным преобладанием первых, что может способствовать персистенции воспалительного процесса с формированием хронической патологии. Данный дисбаланс не зависел существенно от тяжести перенесенного COVID-19, сохранялся длительно и был в 1,9 раза более выраженным, чем при бактериальной негоспитальной пневмонии. В период реконвалесценции отмечено также угнетение фагоцитарной активности моноцитов и существенное нарушение Т-звена иммунитета. Следует отметить, что нарушения клеточного иммунитета зависели от тяжести COVID-19 и были наиболее выраженными при тяжелом его течении. Эти изменения сохранялись длительно (обследования проведены через 2-3 недели и 2-3 месяца после острого периода), что определяет необходимость проведения восстановительного лечения в период реконвалесценции.

Выводы. 1. У реконвалесцентов после острой респираторной болезни, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, сохраняются определенные нарушения иммунного статуса, которые оказывают существенное влияние на функциональное состояние организма в целом и могут быть основой для персистирующего воспалительного процесса и развития хронической патологии в будущем.

2. Иммунная реактивность у реконвалесцентов после COVID-19 характеризуется достоверным снижением показателей неспецифической защиты и клеточного звена иммунитета с проявлениями цитокинового дисбаланса, причем выявленные изменения сохраняются длительно, что может способствовать формированию постковидного синдрома.

3. Полученные данные служат патогенетической основой для проведения комплексных иммунореабилитационных мероприятий у реконвалесцентов после COVID-19 с целью восстановления нормального функционирования иммунной системы, коррекции защитных резервов организма и предотвращения развития хронической патологии.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый статус, неспецифическая защита, клеточный иммунитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев, 2006. 558 с.
2. Вантох НВ, Лемко ОІ, Решетар ДВ. Особливості клітинного імунітету у реконвалесцентів після негоспітальних пневмоній залежно від їх перебігу та наявності бронхообструктивного синдрому. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. А. Шупика. 2015;24(2):430–435.
3. Давидова ТВ. Постковідний синдром: імунологічні механізми розвитку і терапевтичні підходи. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2021;7–8:42–46.
4. Заиков СВ. COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання. Інфузія & Хіміотерапія. 2020;3:5–10. doi : 10.32902/2663-0338-2020-3-5-10.
5. Комісаренко СВ. Полювання вчених на коронавірус SARS-COV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. Вісн НАН України. 2020;8:29–71. doi: <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029>.
6. Лаповець АЕ, Луцик БД, Лебедь ГБ, Акімова ВМ. Посібник з лабораторної імунології. Львів, 2008. 268 с.
7. Лемко ОІ, Решетар ДВ, Кополовель ТІ, Павлович ГМ. Особливості показників цитокинового статусу та активності запального процесу у хворих на негоспітальні пневмонії. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. А. Шупика. 2014; 23(3):492–497. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_201423%283%29__75.
8. Лемко ОІ, Вантох НВ, Решетар ДВ. Імунореабілітація реконвалесцентів після негоспітальних пневмоній із супутнім бронхообструктивним синдромом. Астма та алергія. 2015;2:37–41.
9. Adab P, Haroon S, O'Hara M, Jordan R. Comorbidities and covid-19: better understanding is essential for health system planning. BMJ. 2022;377:01431. doi: 10.1136/bmj.o1431.
10. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022; 71(21):713–717. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1ex>.
11. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
12. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. J Infect Public Health. 2020;13(12):1833–1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
13. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. Inflammopharmacol. 2022;30:789–798. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00992-2>.
14. Haskova V, et al. Novy způsob stanovení cirkulujících imunokomplexů lidských serech. Chas lek ches. 1977;116:1–14.
15. Hope JL, Lind BM. Lessons in antiviral immunity. Science. 2021;371(6528):464–465. doi: 10.1126/science.abf6446.
16. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
17. Lavine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. Science. 2021;371(6530):741–745. doi: 10.1126/science.abe6522.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
19. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nature Reviews Immunology. 2020;20:355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.

REFERENCES

1. Antonov MYu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannikh (Mathematical processing and analysis of biomedical data). Kiev, 2006. 558 s.
2. Vantiukh N, Lemko O, Reshetar D. Peculiarities of cellular immunity in convalescents after community acquired pneumonia depending on the duration and presence of bronchial obstruction syndrome. Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE. 2015;24(2):430–435. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24%282%29__69.
3. Davidova TV. Postcovid syndrome: immunological mechanisms of development and therapeutic approaches. Klinichna imunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2021;7–8:42–46.
4. Zaikov SV. COVID19 and comorbid chronic diseases. Infusio & Chemotherapy. 2020;3:5–10. doi : 10.32902/2663-0338-2020-3-5-10.
5. Komisarenko SV. Scientist's pursuit for coronavirus SARS-Cov-2, which causes COVID-19: scientific strategies against pandemic. Visn Nac Acad Nauk Ukr. 2020;8:29–71. doi:<https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029>.
6. Lapovets LLe, Lutsyk BD, Lebed HB, Akimova VM. Posibnyk z laboratornoi imunolohii (Handbook of laboratory immunology). Lviv, 2008. 268 s.
7. Lemko OI, Reshetar DV, Kopolovets TI, Pavlovych HM. Peculiarities of the cytokine status and inflammatory process activity in patients with community-acquired pneumonia. Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE. 2014; 23(3):492–497. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23%283%29__75.
8. Lemko OI, Vantiukh NV, Reshetar DV. Immunorehabilitation of convalescents after community-acquired pneumonia associated with bronchial obstruction syndrome. Asthma and allergy. 2015;2:37–41.
9. Adab P, Haroon S, O'Hara M, Jordan R. Comorbidities and covid-19: better understanding is essential for health system planning. BMJ. 2022;377:01431. doi: 10.1136/bmj.o1431.
10. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022; 71(21):713–717. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1ex>.
11. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
12. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. J Infect Public Health. 2020;13(12):1833–1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
13. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. Inflammopharmacol. 2022;30:789–798. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00992-2>.
14. Haskova V, et al. Novy způsob stanovení cirkulujících imunokomplexů lidských serech. Chas lek ches. 1977;116:1–14.
15. Hope JL, Lind BM. Lessons in antiviral immunity. Science. 2021;371(6528):464–465. doi: 10.1126/science.abf6446.
16. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
17. Lavine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. Science. 2021;371(6530):741–745. doi: 10.1126/science.abe6522.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
19. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nature Reviews Immunology. 2020;20:355–362. Doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.

20. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022; 23:210–216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>.
21. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20:129. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03328-4>.
22. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. Covid-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020;50:620–632. doi: 10.3906/sag-2004-168.
20. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022; 23:210–216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>.
21. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20:129. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03328-4>.
22. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. Covid-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020;50:620–632. doi: 10.3906/sag-2004-168.

Відомості про авторів**Н. В. Вантюх**

канд. мед. наук, доцент,
старший науковий співробітник
ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
10, Великокамяна, м. Ужгород, 88000, Україна
ORCID ID 0000-0002-1609-3657
електронна адреса: natalyvan1@gmail.com

О. І. Лемко*

доктор мед. наук, професор
головний науковий співробітник
ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
10, Великокамяна, м. Ужгород, 88000, Україна
ORCID iD 0000-0001-7668-9498
електронна адреса: o.i.lemko@gmail.com

Д. В. Решетар

лікар-пульмонолог
ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
10, Великокамяна, м. Ужгород, 88000, Україна
ORCID iD 0000-0003-4876-466X
електронна адреса: dvreshetar@gmail.com

Information about authors**N. V. Vantiukh**

Candidate of Medical Sciences, docent, Senior researcher of GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
10, Velykokamyana, Uzhhorod, 88000, Ukraine

O. I. Lemko

Doctor of medical science, Professor
chief research associate of GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
10, Velykokamyana, Uzhhorod, 88000, Ukraine

D. V. Reshetar

Pulmonologist of GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
10, Velykokamyana, Uzhhorod, 88000, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 26.01.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 06.02.2023 р.