

ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19: МОЖЛИВОСТІ ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ

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

Резюме. 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 дослідження особливостей імунного статусу у хворих, які нещодавно перенесли COVID-19 та можливої їх корекції під впливом реабілітаційного лікування, зокрема із застосуванням галоаерозольтерапії.

Мета роботи — дослідити вплив відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольтерапії та синглетно-кисневої терапії на рівень про- і протизапальних цитокінів, а також показники клітинного імунітету у реконвалесцентів після COVID-19 в залежності від застосованого лікувального комплексу (ЛК) та важкості перенесеного гострого респіраторного захворювання, спричиненого SARS-CoV-2.

Матеріали та методи дослідження. Обстежений 91 реконвалесцент після COVID-19 віком 21-67 років. Хворі в гострому періоді хвороби лікувалися стаціонарно, а потім були скеровані в ДУ НПМЦ «Реабілітація» для курсу реабілітаційного лікування. В якості контролю лабораторних показників обстежено 24 практично здорові особи. Цитокіновий статус вивчали шляхом визначення рівню прозапальних та протизапальних цитокінів імуноферментним методом. Показники клітинного імунітету оцінювали за допомогою реакції непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антигін (CD3+, CD22+, CD4+, CD8+, CD16+) та на цій основі розраховувались індексні показники, які характеризують взаємозв'язки досліджуваних популяцій. Відновлювальне лікування полягало у застосуванні двох ЛК з використанням галоаерозольтерапії (ГАТ). При ЛК-1 курс лікування складався з 18-20 сеансів ГАТ. При ЛК-2 курс ГАТ доповнювали синглетно-кисневою терапією (СКТ).

Результати. На момент поступлення для відновлювального лікування у всіх обстежених мали місце виражені порушення цитокінового балансу за рахунок високих рівнів прозапальних цитокінів, що поєднувалось із суттєвими змінами Т-ланки імунітету. Ці зміни спостерігались як протягом першого місяця після COVID-19, так і через 2-3 міс, що і визначило необхідність проведення відновлювального лікування в період реконвалесценції. Застосоване лікування із використанням ГАТ згідно обох ЛК сприяло певному відновленню цитокінових співвідношень та клітинного імунітету, більш виражено у хворих з легким і середньо-важким перебігом COVID-19.

Висновки. 1. У реконвалесцентів після гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, зберігаються певні порушення імунного статусу, які характеризуються достовірним зниженням показників клітинної ланки імунітету з проявами цитокінового дисбалансу, що може бути підґрунтям для розвитку постковідного синдрому та іншої хронічної патології. 2. Курс відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольтерапії у реконвалесцентів після COVID-19 сприяв зменшенню активності запального процесу за рахунок зниження вмісту прозапальних цитокінів та певному відновленню клітинної ланки імунітету, дещо більш виражено при застосуванні галоаерозольтерапії у поєднанні з синглетно-кисневою терапією, а також у хворих з легким і середньо-важким перебігом, порівняно з важким.

Ключові слова: COVID-19, цитокіновий статус, клітинний імунітет, відновлювальне лікування, галоаерозольтерапія, синглетно-киснева терапія.

Пандемія COVID-19, яка сколихнула весь світ і забрала мільйони життів, на сучасному етапі зазнала певних трансформацій, внаслідок чого перебіг захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, став більш прогнозованим і керованим.

З'явилася велика кількість досліджень, присвячених COVID-інфекції, її патогенезу, клініці і лікуванню, в результаті чого стало відомо, що імунна дизрегуляція, яка розвивається під час SARS-CoV-2-інфекції, має здатність погіршувати імунний гомеостаз на певний час після одужання [2, 7]. При цьому тривале збереження імунного

дисбалансу слугує предиктором постковіду і поліорганних уражень. Прояви постковідного синдрому — явища, коли люди продовжують відчувати низку симптомів і ускладнень навіть після того, як гостра фаза інфекції COVID-19 стихла, та збереження імунного дисбалансу можуть спостерігатися протягом 6 і більше місяців [13, 15, 19]. І навіть у реконвалесцентів з легким та безсимптомним перебігом COVID-19 зберігається тривала імуносупресія [18].

Імунний контроль над SARS-CoV-2 досягається за рахунок взаємодії клітинної і гуморальної ланок [14, 17]. Досліджено, що перенесене захворювання COVID-19 призводить до виснаження T-лімфоцитів, проявляючись функціональною недостатністю як цитотоксичних лімфоцитів, так і хелперів, з порушенням класичної противірусної Th1-клітинної відповіді [2, 20]. Тривала клітинна дисрегуляція супроводжується порушенням гуморальних реакцій і, отже, більш короткочасним імунітетом. Окрім того, у реконвалесцентів після COVID-19, як порівняно зі здоровими особами, так і пацієнтами після негоспітальних бактеріальних пневмоній, спостерігається переважання продукції прозапальних цитокінів, що зумовлює тривалі наслідки після гострого періоду хвороби з ендотеліальним запаленням та поліорганністю уражень [2, 16]. Описані імунологічні зміни можуть мати негативні наслідки щодо реагування реконвалесцентів COVID-19 на інші інфекційні виклики, які виникають у постковідний період, а також зумовлювати загострення наявних хронічних захворювань та появу нових.

Варто також зазначити, що для лікування COVID-19, особливо ускладнених форм, широко застосовують терапію, спрямовану на запобігання надмірному запаленню, однак вона може поглиблювати імунний дисбаланс у реконвалесцентів. Зокрема, застосування кортикостероїдів та тоцілізумабу може призводити до пригнічення імунітету, підвищеного ризику вторинних інфекцій і метаболічних ускладнень [13]. Тому пацієнти з постковідним синдромом зазвичай потребують імунореабілітаційного лікування [6]. Серед літературних джерел цікавим у цьому напрямку є дослідження S.I. Algitanу і співавторів, які вивчали імунокоригуючий вплив лазерної акупунктури у пацієнтів із симптомами постковіду (процедури проводились тричі на тиждень протягом 12 тижнів), що проявлялось достовірним зростанням

рівню лімфоцитів на тлі зниження прозапального інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [4]. Багатообіцяючим напрямком лікування реконвалесцентів також є використання харчових полісахаридів з імуномодулюючою, антиоксидантною, противірусною та пребіотичною дією [5]. Однак, досліджень з немідикаментозної імунореабілітації реконвалесцентів після ковіду все ще бракує.

Одним з ефективних методів респіраторної реабілітації є галоаерозольотерапія (ГАТ), яка передбачає використання сухих аерозольних середовищ (галоаерозолі) з певними параметрами концентрації та дисперсності у формі групових інгаляцій. Даний метод здобув визнання як в Україні, так і ряді країн Європи [8, 9]. Завдяки гіперосмолярному впливу галоаерозолі забезпечується бактерицидний ефект, посилюється дренажна функція бронхів, що зумовлює зниження активності місцевого та опосередковано загального запального процесу [9, 10]. ГАТ також довела свою ефективність і в реабілітації хворих після бактеріальних позалікарняних пневмоній [3]. Водночас, дослідження, отримані при імунореабілітації хворих після COVID-19, можуть бути підґрунтям для побудови реабілітаційних програм і при інших вірусних пневмоніях.

Мета роботи — дослідити вплив відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольотерапії та синглетно-кисневої терапії на рівень про- і протизапальних цитокінів, а також показники клітинного імунітету у реконвалесцентів після COVID-19 в залежності від застосованого лікувального комплексу (ЛК) та важкості перенесеного гострого респіраторного захворювання, спричиненого SARS-CoV-2.

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 хвороби, які б могли зумовити розвиток імунної дисфункції. Однак, у всіх хворих в гострому періоді COVID-19 спостерігалась ковідна пневмонія різного ступеню важкості. У зв'язку з чим всі пацієнти лікувались стаціонарно. Серед обстежених, з урахуванням клініко-рентгенологічних даних, легкий перебіг COVID-19 був діа-

гностований у 46 хворих, перебіг середньої важкості — у 31 особи, а важкий — у 14 пацієнтів. Реабілітаційне лікування проводилось в ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. Крім того, 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 — ФНПа, 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 «LabLine-022» згідно інструкцій виробника з подальшим розрахунком співвідношення про- і протизапальних цитокінів: (ФНПа+ІЛ-8)/(ІЛ-4+ІЛ-10) (в одиницях, од.).

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 ІІ», 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 $[100\% - (\%CD3^+ \text{ лімфоцитів} + \%CD22^+ \text{ лімфоцитів})]$, співвідношення вмісту в крові відносних кількостей CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺/CD22⁺, (CD3⁺+CD22⁺)/0-лімфоцити (в одиницях, од.) та суму цих індексних співвідношень (Σ індексів), які відображають характер взаємозв'язку досліджуваних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів в процесі запальної імунної відповіді. Окрім того, визначали відносний рівень CD16⁺ (%), що експресується на натуральних кілерах.

Комплексне лікування включало щадний режим з регулярним проведенням ЛФК, необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію (за показами) та фізіотерапевтичний комплекс, який проводили згідно двох ЛК. При ЛК-1 основним методом лікування було застосування ГАТ, яка здійснювалась за допомогою галогенераторів, що забезпечують утворення галоаерозолі різної інтенсивності та дисперсності. Курс ГАТ включав період адаптації до галоаерозолі — 2–3 дні, протягом яких щоденно відбувалося поступове наростання тривалості процедур від 15 до 60 хвилин (15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв)

та основний лікувальний період, що включав щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ тривалістю 60 хвилин кожен. В цілому курс лікування складався з 18–20 сеансів ГАТ. В сухому аерозолі кам'яної солі галіт (мінерал натрію хлористого) складав 98 %. Початкова концентрація цього аерозолі під час лікувального сеансу знаходилась на рівні 40–50 мг/м³, аерозольні частинки розміром до 6 мкм складали більше 70–75 %, що забезпечило інтенсивний галоаерозольний вплив на всьому протязі бронхіального дерева. Контроль концентрації та дисперсності аерозолі здійснювався лазерно-оптичною системою.

При ЛК-2 курс ГАТ, який також проводився згідно описаної вище методики, доповнювали синглетно-кисневою терапією (СКТ), яка проводилась за допомогою апарату МІТ-С (Україна) і передбачала проведення інгаляцій тривалістю 15 хв, прийом активованої води в об'ємі 100-150 мл та синглетно-кисневої пінки в об'ємі 150-200 мл, 12 щоденних сеансів СКТ на курс лікування. СКТ призначали з метою посилення лікувального впливу на оксидантний стрес, який є однією з провідних ланок розвитку запального процесу. Крім того, проведення СКТ сприяє стимуляції обмінних та регенеративних процесів в тканинах та підвищенню захисних сил організму в цілому.

Дослідження схвалені комісією з біоетичної експертизи при ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України» та проведені згідно з письмовою згодою учасників. Накопичення даних та їх математична обробка проводились з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Excel LTSC MSO. Оскільки значення показників, що вивчалися, підлягали нормальному розподілу, для опису змінних використовували параметричні методи: середнє арифметичне значення (M), його статистичну похибку (m) та середньоквадратичне відхилення (δ), а також визначали критерій Ст'юдента для незв'язаних (між різними групами обстежених) та зв'язаних (між показниками до і після відновлювального лікування) вибірок (t). Результати аналізу вважали статистично значущими при $p < 0,05$. [1].

Результати та їх обговорення

Формування адекватної противірусної відповіді вимагає злагодженого функціонування клітинної і гуморальної ланок імунної системи, що, в значній

мірі, залежить від рівня цитокінів, які є одним з провідних факторів активності запального процесу, патогенезу хвороби та визначають її важкість [11]. При поступленні на курс реабілітаційного лікування у обстежених хворих встановлено підвищення рівню прозапальних цитокінів, порівняно з контролем: ФНП α (у 1,6 рази) та ІЛ-8 (у 2,4–2,9 рази), що підтверджувало збереження активності запального процесу, незважаючи на завершення гострого періоду хвороби (табл. 1). Поряд з цим спостерігалось зниження вмісту протизапальних інтерлейкінів: ІЛ-4 (в 1,7–1,4 рази) та ІЛ-10 (в 2,5–2,2 рази) із зростанням співвідношення про- і протизапальних цитокінів у 3,3–3,7 рази, що підтверджувало наявність їх дисбалансу, який може зумовлювати персистенцію запального процесу та формування хронічної патології, що і обґрунтовувало доцільність проведення реабілітаційних заходів у даного контингенту хворих [2].

Загалом вплив обох ЛК у реконвалесцентів після COVID-19 характеризувався достовірним зниженням рівнів прозапальних цитокінів, порівняно з вихідним їх рівнем, в середньому у 1,8 рази, при цьому вміст ФНП α нормалізувався, що підтверджувало протизапальний ефект відновлювального лікування.

Водночас, спостерігалось зростання рівня протизапальних цитокінів: ІЛ-4 (в 1,4 рази і 1,8 рази, відповідно до ЛК) та ІЛ-10 (в 1,6–1,9 рази, відповідно). Слід відмітити, що після ЛК-2 позитивна динаміка протизапальних цитокінів була більш вираженою, що зумовило

нормалізацію їх рівнів. При застосуванні ЛК-1 рівні протизапальних цитокінів також достовірно зростали, але значень контролю не досягли. Внаслідок цього після обох ЛК спостерігалось достовірне зменшення у 2,7 рази співвідношення (ФНП α +ІЛ-8)/(ІЛ-4+ІЛ-10), яке залишалось лише дещо вищим, порівняно з контролем, що вказувало на значне нівелювання цитокінового дисбалансу під впливом проведеного лікування. Ці зміни були більш вираженими при застосуванні комплексного лікування за ЛК-2 і підтверджували гальмування активності запального процесу.

Провідну роль у протівірусному захисті відіграє Т-клітинна ланка імунітету. У обстежених хворих до відновлювального лікування спостерігалось достовірне зниження відносної кількості Т-лімфоцитів за рахунок субпопуляції хелперів, зі зниженням співвідношення CD4⁺/CD8⁺, порівняно з контролем (табл. 2), що свідчило про можливе виснаження імунної системи. Водночас, достовірно вищими проти контролю були рівні В-лімфоцитів та 0-лімфоцитів. Збільшення вмісту останніх було наслідком міграції високодиференційованих імуніцитів у вогнище запалення. Зростав, порівняно з контролем, також відсотковий вміст CD16⁺-лімфоцитів, що підкреслювало їх участь у протівірусному захисті при COVID-19. Величини співвідношення CD3⁺/CD22⁺ та сума індексних показників були нижчими за показники контролю ($p < 0,001$), що свідчило про порушення взаємодії імунокомпетентних клітин та зумовлювало доцільність проведення імунореабілітаційних заходів у реконвалесцентів

Таблиця 1. Вплив відновлювального лікування на показники цитокінів у реконвалесцентів після COVID-19 (M \pm m)

Показники, одиниці виміру	Контроль (n=24)	ЛК-1 (n=77)		ЛК-2 (n=14)		p'
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ФНП- α , пг/мл p	6,15 \pm 1,20	9,73 \pm 0,58*	5,22 \pm 0,33 <0,001	10,1 \pm 1,21*	5,91 \pm 0,41 <0,05	нд
ІЛ-8, пг/мл p	15,7 \pm 2,00	37,4 \pm 2,45*	21,1 \pm 1,85 <0,001	45,9 \pm 6,10*	24,6 \pm 6,54 <0,05	нд
ІЛ-4, пг/мл p	16,1 \pm 1,13	9,46 \pm 0,56*	12,8 \pm 0,81* <0,01	11,2 \pm 2,17*	19,8 \pm 2,75 <0,05	<0,1
ІЛ-10, пг/мл p	36,6 \pm 1,96	14,7 \pm 0,77*	23,5 \pm 1,32* <0,001	16,8 \pm 2,93*	31,1 \pm 4,02 <0,05	<0,1
(ФНП α +ІЛ-8)/(ІЛ-4+ІЛ-10), од. p	0,65 \pm 0,04	2,17 \pm 0,17*	0,79 \pm 0,06 <0,001	2,38 \pm 0,71*	0,90 \pm 0,45 <0,1	нд

Примітки тут і далі: n — кількість хворих; * — достовірна різниця показників хворих порівняно з контролем; p — достовірність різниці показників хворих до і після лікування; p' — достовірність різниці показників між групами хворих після лікування; нд — недостовірна різниця показників.

після COVID-19.

В цілому, відновлювальне лікування на основі ГАТ позитивно впливало на досліджувані показники клітинного імунітету (табл. 2). Загалом під впливом обох ЛК спостерігалось достовірне покращення показників стандартної імунограми, зокрема відбувалось достовірне зростання кількості Т-лімфоцитів ($p < 0,001$), переважно за рахунок субпопуляції хелперів ($p < 0,001$), що супроводжувалось зростанням співвідношень $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,001$), $CD3^+/CD22^+$ ($p < 0,001$) та суми індексних показників ($p < 0,001$).

Дані зміни супроводжувались достовірним зниженням рівнів В- та 0-лімфоцитів (табл. 2), причому кількість останніх нормалізувалась, що, ймовірно, було результатом гальмування проявів імунного запалення і свідчило про певну нормалізацію спрямованості клітинної диференціації та подальшої імунної відповіді організму в цілому. Окрім того, під впливом відновлювального лікування спостерігалось достовірне зниження до контрольних значень рівня натуральних кілерів ($CD16^+$) ($p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно до ЛК), здатних до негайної імунної відповіді, які забезпечують антитілонезалежну клітинну цитотоксичність, в тому числі, покращення противи-

русного захисту, що теж могло свідчити про згасання явищ запального процесу. Однак, варто зазначити, що рівні Т-лімфоцитів після ЛК-1 і співвідношення $CD3^+/CD22^+$ після обох ЛК залишались достовірно нижчими за контроль, тоді як рівень В-лімфоцитів — достовірно вищим, що вказувало на збереження певного імунного дисбалансу.

Однонаправленість змін клітинного імунітету під впливом обох ЛК з незначною різницею тільки за показниками Т-лімфоцитів, кількості хелперів та суми індексних показників свідчило, що провідне значення в проведеному лікуванні має ГАТ, яка при відповідній концентрації та дисперсності галоаерозолу забезпечувала сануючу дію, покращувала дренажну функцію бронхів, що веде до протизапального ефекту [8], а додаткове призначення СКТ посилювало протизапальну дію комплексного лікування, що особливо віддзеркалювалось на рівнях протизапальних цитокінів.

Таким чином, під впливом відновлювального лікування на основі ГАТ відбувалось гальмування системного запального процесу з суттєвим нівелюванням цитокінового дисбалансу. Водночас, відновлювальне лікування на основі ГАТ вело до збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів пере-

Таблиця 2. Вплив відновлювального лікування на показники клітинного імунітету у реконвалесцентів COVID-19 в залежності від ЛК (М ± m)

Показники, одиниці виміру	Контроль (n=24)	ЛК-1 (n=77)		ЛК-2 (n=14)		p'
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
CD3 ⁺ , % p	66,2±0,60	58,5±0,56*	64,3±0,29* <0,001	59,9±0,85*	65,9±0,49 <0,001	<0,05
CD22 ⁺ , % p	15,2±0,29	20,3±0,39*	17,1±0,22* <0,001	21,8±0,74*	16,8±0,39* <0,001	нд
0-лімфоцити, % p	18,6±0,65	21,2±0,79*	18,6±0,37 <0,01	18,4±1,18*	17,3±0,56 <0,05	<0,1
CD4 ⁺ , % p	38,06±0,67	31,8±0,43*	36,6±0,26* <0,001	31,7±0,59*	38,0±0,54 <0,001	<0,05
CD8 ⁺ , % p	27,2±0,39	26,2±0,31	27,1±0,17 <0,05	27,8±0,58	27,2±0,23 нд	нд
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , од. p	1,41±0,03	1,22±0,02*	1,36±0,01 <0,001	1,14±0,03*	1,39±0,02 <0,001	нд
CD3 ⁺ /CD22 ⁺ , од. p	4,39±0,11	2,71±0,09*	3,79±0,05* <0,001	2,27±0,22*	3,96±0,11* <0,001	нд
(CD3 ⁺ +CD22 ⁺)/0-лімфоцити, од. p	4,48±0,22	4,19±0,37	4,55±0,12 нд	3,15±0,53*	4,85±0,19 <0,01	нд
Σ індексів, од. p	10,3±0,26	8,12±0,39*	9,70±0,12* <0,001	6,57±0,72*	10,2±0,22 <0,001	<0,05
CD16 ⁺ , % p	17,1±0,44	20,5±0,42*	17,7±0,21 <0,001	19,5±0,84*	17,3±0,36 <0,05	нд

Таблиця 3. Вплив відновлювального лікування на показники цитокінів у реконвалесцентів після COVID-19 в залежності від важкості перебігу захворювання (M ± m)

Показники, одиниці виміру	Контроль (n=24)	Перебіг COVID-19		
		Легкий (n=46)	Середньо-важкий (n=31)	Важкий (n=14)
ФНП-α, пг/мл p	6,15±1,20	9,71±0,61*/5,49±0,48 <0,001	9,04±0,72*/5,28±0,54 <0,001	11,8±2,02*/4,99±0,91 <0,01
ІЛ-8, пг/мл p	15,7±2,00	30,5±3,35*/15,8±1,48 <0,001	39,2±3,25*/22,9±3,02* <0,001	54,8±7,89*/31,1±5,08* <0,05
ІЛ-4, пг/мл p	16,1±1,13	8,99±0,92*/16,3±1,71 <0,01	9,95±0,77*/12,4±1,11* <0,1	10,5±1,49*/10,9±0,84* н/д
ІЛ-10, пг/мл p	36,6±1,96	14,0±1,37*/25,5±1,91* <0,001	15,9±0,98*/25,3±2,05* <0,001	14,5±1,92*/19,5±3,05* <0,3
(ФНП-α+ ІЛ-8)/(ІЛ-4+ ІЛ-10), од. p	0,65±0,04	2,13±0,31*/0,57±0,05 <0,001	2,02±0,21*/0,82±0,11 <0,001	2,78±0,42*/1,35±0,29* <0,05

Примітка тут і далі: в чисельнику – показники до лікування, в знаменнику – після лікування.

Таблиця 4. Вплив відновлювального лікування на показники клітинного імунітету у реконвалесцентів COVID-19 в залежності від важкості перебігу захворювання (M ± m)

Показники, одиниці виміру	Контроль (n=24)	Перебіг COVID-19			p'
		Легкий (n=46)	Середній (n=31)	Тяжкий (n=14)	
CD3 ⁺ , % p	66,2±0,60	61,4±0,59*/65,7±0,31 <0,001	56,9±0,61*/63,7±0,42* <0,001	53,8±0,84*/62,6±0,68* <0,001	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₃ <0,3 P ₁₋₃ <0,001
CD22 ⁺ , % p	15,2±0,29	21,3±0,46*/17,3±0,29* <0,001	19,9±0,65*/16,9±0,36* <0,001	18,9±0,83*/16,7±0,30* <0,05	P ₁₋₂ н/д P ₂₋₃ н/д P ₁₋₃ <0,2
0-лімфоцити, % p	18,6±0,65	17,2±0,84/17,0±0,41* н/д	23,2±1,02*/19,4±0,52 <0,01	27,4±1,13*/20,6±0,79 <0,001	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₃ <0,3 P ₁₋₃ <0,001
CD4 ⁺ , % p	38,06±0,67	33,8±0,50*/37,7±0,31 <0,001	30,5±0,44*/36,4±0,35* <0,001	28,2±0,38*/34,9±0,59* <0,001	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₁₋₃ <0,001
CD8 ⁺ , % p	27,2±0,39	27,3±0,37/27,4±0,17 н/д	25,8±0,501*/26,7±0,29 <0,2	25,2±0,59*/26,9±0,39 <0,05	P ₁₋₂ <0,1 P ₂₋₃ н/д P ₁₋₃ <0,3
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , од. p	1,41±0,03	1,24±0,03*/1,38±0,02 <0,001	1,19±0,03*/1,37±0,02 <0,001	1,12±0,02*/1,30±0,03* <0,001	P ₁₋₂ н/д P ₂₋₃ <0,1 P ₁₋₃ <0,05
CD3 ⁺ /CD22 ⁺ , од. p	4,39±0,11	2,68±0,11*/3,84±0,06* <0,001	2,65±0,17*/3,81±0,08* <0,001	2,65±0,19*/3,76±0,07* <0,001	P ₁₋₂ н/д P ₂₋₃ н/д P ₁₋₃ н/д
(CD3 ⁺ +CD22 ⁺)/0-лімфоцити, од. p	4,48±0,22	4,96±0,58/5,03±0,16* н/д	3,28±0,25*/4,28±0,15 <0,01	2,68±0,19*/3,93±0,18 <0,01	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₃ <0,2 P ₁₋₃ <0,001
Σ індексів, од. p	10,3±0,26	8,89±0,63*/10,3±0,15 <0,05	7,12±0,33*/9,46±0,14* <0,001	6,46±0,30*/8,99±0,21* <0,001	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₃ <0,1 P ₁₋₃ <0,001
CD16 ⁺ , % p	17,1±0,44	20,3±0,57*/17,3±0,29 <0,001	19,9±0,65*/17,7±0,27 <0,01	21,4±0,71*/18,5±0,43* <0,01	P ₁₋₂ <0,3 P ₂₋₃ <0,2 P ₁₋₃ <0,05

важно за рахунок Т-хелперів, покращення співвідношення між популяціями і субпопуляціями лімфоцитів, що відображало відновлення зв'язків між ними і спрямування імунної відповіді в нормальне русло. При цьому спостерігалась нормалізація кількості 0-лімфоцитів та співвідношення $(CD3^+ + CD22^+)/0$ -лімфоцити, що могло слугувати критерієм ефективності обох досліджуваних ЛК з використанням ГАТ як методів немедикаментозної імунореабілітації у реконвалесцентів після COVID-19.

Враховуючи домінування лікувальних ефектів ГАТ та однакову спрямованість змін досліджуваних показників під впливом обох ЛК, подальший аналіз ефективності лікування залежно від важкості COVID-19 проводився без виділення підгруп за ЛК (табл.3, 4).

Так, було досліджено, що рівень ФНПа достовірно знижувався до показників контролю в усіх групах обстежених без суттєвої різниці між ними. Рівень іншого прозапального фактору ІЛ-8 знижувався до контрольних значень лише у групі з легким перебігом COVID-19, тоді як у осіб з захворюванням середньої важкості і важким перебігом сироватковий вміст ІЛ-8 залишався вищим за контроль. Різниця між кінцевими рівнями ІЛ-8 при легкому, середньо-важкому і важкому перебігу COVID-19 була достовірною ($p_{1-2} < 0,05$ та $p_{1-3} < 0,01$, відповідно).

Водночас, більш виражене зростання рівня прозапальних цитокінів, яке призвело до нівелювання цитокінового дисбалансу, оціненого за співвідношенням $(ФНПа + ІЛ-8)/(ІЛ-4 + ІЛ-10)$, спостерігалось у пацієнтів з легкими проявами та середньо-важким перебігом COVID-19, тоді як у реконвалесцентів після важкого перебігу диспропорція у рівнях цитокінів достовірно зменшувалась ($p < 0,05$), але залишалась вираженою й під кінець відновлювального лікування ($p < 0,05$) (табл. 3).

Вивчення впливу відновлювального лікування на показники клітинного імунітету у реконвалесцентів після COVID-19 різної важкості виявило покращення з подальшою нормалізацією більшості досліджуваних показників при легкому перебігу вірусного захворювання, викликаному SARS-CoV-2 (табл. 4). В той же час, у групі з середньо-важким перебігом рівні Т-лімфоцитів, субпопуляції хелперів, співвідношення $(CD3^+ + CD22^+)/0$ -лімфоцити та Σ індексів після лікування залишались достовірно нижчими за контроль та відповідних показників при

легкому перебігу.

У реконвалесцентів після важкого COVID-19 також відмічено достовірне покращення досліджуваних показників, однак менш значиме, ніж у хворих з легким і середньо-важким перебігом хвороби. Причому, порівняно з кінцевими показниками пацієнтів з легким перебігом COVID-19, ця різниця, в більшості випадків, була достовірною (табл.4). При порівнянні досягнутих кінцевих показників у хворих з перебігом середньої важкості, більшість показників Т-ланки у пацієнтів з важким COVID-19 мали тенденцію до зниження на тлі достовірно нижчого рівня $CD4^+$, що підкреслювало важливість цієї субпопуляції в протиінфекційному захисті та пролонгуванні залишкових запальних змін.

Загалом однакова спрямованість змін під впливом обох застосованих ЛК і суттєва їх вираженість свідчила про провідне значення ГАТ в імунореабілітації хворих на COVID-19, особливо у хворих з перенесеним легким та середньо-важким гострим респіраторним захворюванням, зумовленим SARS-CoV-2. Водночас, з метою більш повноцінного гальмування активності запального процесу та відновлення функціонування клітинного імунітету, доцільно доповнювати сеанси ГАТ терапією синглетним киснем.

Висновки

1. У реконвалесцентів після гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, зберігаються певні порушення імунного статусу, які характеризуються достовірним зниженням показників клітинної ланки імунітету з проявами цитокінового дисбалансу, що може бути підґрунтям для розвитку постковідного синдрому та іншої хронічної патології.
2. Курс відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольтерапії у реконвалесцентів після COVID-19 сприяє зменшенню активності запального процесу за рахунок зниження вмісту прозапальних цитокінів та певному відновленню клітинної ланки імунітету, дещо більш виражено при застосуванні галоаерозольтерапії у поєднанні з синглетно-кисневою терапією, а також у хворих з легким і середньо-важким перебігом, порівняно з важким.

IMMUNOREHABILITATION OF PATIENTS AFTER COVID-19: POSSIBILITIES OF HALOAEROSOL THERAPY

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

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

Abstract. One of the leading pathogenetic mechanisms of the disease caused by SARS-CoV-2 virus is inflammation, which is developing on the base of multicomponent immune disorders. In this regard, the topical issues are the study of the immune status peculiarities in patients who have recently suffered from COVID-19 and their possible correction under the influence of rehabilitation treatment, in particular with the use of haloaerosoltherapy (HAT).

The aim of the work is to investigate the influence of recovery treatment using HAT and singlet oxygen therapy (SOT) on the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as cellular immunity indices in COVID-19 convalescents, depending on the applied treatment complex (TC) and the severity of the acute respiratory disease caused by SARS-CoV-2.

Materials and methods. 91 convalescents after COVID-19 aged 21-67 years were examined. In the acute period of the disease, patients were treated in the hospital and then they had a course of recovery treatment in the Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation". As a control for laboratory indices, 24 practically healthy persons were examined. Cytokine status was studied by the determining the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines using immunoenzymatic method. Indices of cellular immunity were evaluated using an indirect immunofluorescence reaction with monoclonal antibodies (CD3⁺, CD22⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) and on this basis, special indices were calculated that characterize the relations between the studied populations. Recovery treatment included two TCs on the base of HAT usage. The course of treatment according to TC-1 consisted of 18-20 HAT seances. In the TC-2 the course of HAT was supplemented with SOT.

Results. At the beginning of recovery treatment, all patients had pronounced disturbances in the cytokine balance on the account of high levels of pro-inflammatory cytokines, which was combined with significant changes in the T-cell immunity. These changes were observed both during the first month after COVID-19 and after 2-3 months, which determined the necessity for recovery treatment during the convalescence period. The applied treatment with the usage of HAT according to both TCs contributed to a certain improvement of cytokine ratios and cellular immunity indices, more pronounced in patients with a mild and moderate course of COVID-19.

Conclusions. In convalescents after acute respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, certain disturbances of the immune status remain, which are characterized by a significant decrease in the cellular immunity indices, which are associated by cytokine imbalance, which can be the basis for the development of post-covid syndrome and other chronic pathologies.

The course of rehabilitation treatment using HAT in convalescents after COVID-19 promoted to the inflammatory process activity decrease due to pro-inflammatory cytokines levels reduction and certain recovery of the cellular immunity, somewhat more pronounced when using HAT in combination with SOT, as well as in patients with mild and moderate course of the disease, compared to severe.

Key words: COVID-19, cytokine status, cellular immunity, recovery treatment, haloaerosoltherapy, singlet oxygen therapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев, 2006. 558 с.
2. Вантюх НВ, Лемко ОІ, Решетар ДВ. Особливості імунної реактивності у реконвалесцентів після перенесеного COVID-19. Астма та алергія. 2023;1:36-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-1-36-43.
3. Лемко ОІ, Лемко ІС, Решетар ДВ, та ін. Диференційоване застосування методик відновлювального лікування на основі галоаерозольтерапії в етапній реабілітації хворих на негоспітальну пневмонію: методичні рекомендації. Київ, 2016. 18 с.
4. Algitany SI, Fouad SA, Nassif AA, Guirguis SA. The effect of laser acupuncture on immunomodulation and dyspnea in post-COVID-19 patients. *Advances in Rehabilitation*. 2023;37(1):33-39. doi:10.5114/areh.2023.125836.
5. Cheong K-L, Yu B, Teng B, Veeraperumal S, Xu B, Zhong S, et al. Post-COVID-19 syndrome anagement: Utilizing the potential of dietary polysaccharides. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;166:115320. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115320.
6. Hertanto DM, Wiratama BS, Sutanto H, Wungu CDK. Immunomodulation as a Potent COVID-19 Pharmacotherapy: Past, Present and Future. *J Inflamm Res*. 2021;14:3419-3428. https://doi.org/10.2147/JIR.S322831.

REFERENCES

1. Antomonov MYu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannikh (Mathematical processing and analysis of biomedical data). Kiev, 2006. 558 s.
2. Vantiukh NV, Lemko OI, Reshetar DV. Peculiarities of immune reactivity in convalescents after COVID-19. *Asthma and Allergy*. 2023;1:36-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-1-36-43.
3. Lemko OI, Lemko IS, Reshetar DV, etc. Dyferentsiiiovane zastosuvannya metodyk vidnovliuvalnoho likuvannya na osnovi haloaerazolterapii v etapnii rehabilitatsii khvorykh na nehospitalnu pnevmoniiu: metodychni rekomendatsii (Differentiated application of restorative treatment methods based on haloaerosoltherapy in staged rehabilitation of patients with community-acquired pneumonia: methodical recommendations). Kyiv, 2016. 18 p.
4. Algitany SI, Fouad SA, Nassif AA, Guirguis SA. The effect of laser acupuncture on immunomodulation and dyspnea in post-COVID-19 patients. *Advances in Rehabilitation*. 2023;37(1):33-39. doi:10.5114/areh.2023.125836.
5. Cheong K-L, Yu B, Teng B, Veeraperumal S, Xu B, Zhong S, et al. Post-COVID-19 syndrome management: Utilizing the potential of dietary polysaccharides. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;166:115320. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115320.

7. Kalicińska E, Szymczak D, Andrasiak I, Milanowska A, Kiraga A, Majeranowski A, et al. Impaired adaptive immune response in COVID-19 convalescent patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2023;110(4):396-406. doi: 10.1111/ejh.13916.
8. Lemko OI. Artificial analogies of speleotherapy and their medical use. *Techniques&Society: Proceedings of the 18th Congress of Speleology: Abstracts.* Savoie Mont-Blanc. 2022;6:365-368. https://uis-speleo.org/wp-content/uploads/2022/09/ACTES_CONGRES_UIS_WEB_VOLUME_6.pdf.
9. Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal.* 2021;12(4):365-375. doi: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2021.464>.
10. Lemko O, Reshetar D, Lukashchuk S, Vantiukh N. Haloaerosoltherapy and complex recovery treatment based on it as methods of physical rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Balneo and PRM Research Journal.* 2023;14(2):561. doi: 10.12680/balneo.2023.561.
11. Liu Y, Tan W, Chen H, Zhu Y, Wan L, Jiang K, et al. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):79. doi: 10.1186/s12879-021-05792-7.
12. Loke XY, Imran SAM, Tye GJ, Wan Kamarul Zaman WS, Nordin F. Immunomodulation and Regenerative Capacity of MSCs for Long-COVID. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12421. doi: 10.3390/ijms222212421.
13. Mohan A, Iyer VA, Kumar D, Batra L, Dahiya P. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response. *Life (Basel).* 2023;13(11):2121. doi: 10.3390/life13112121.
14. Mohn KG, Bredholt G, Zhou F, Madsen A, Onyango TB, Fjellveit EB, et al; Bergen COVID-19 research group. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PLoS One.* 2022;17(2):e0261979. doi: 10.1371/journal.pone.0261979.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
16. Ryan FJ, Hope CM, Masavuli MG, Lynn MA, Mekonnen ZA, Yeow AEL, et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2022;20(1):26. doi: 10.1186/s12916-021-02228-6.
17. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
18. Siemińska I, Weglarczyk K, Surmiak M, Kurowska-Baran D, Sanak M, Siedlar M, et al. Mild and asymptomatic COVID-19 convalescents present long-term endotype of immunosuppression associated with neutrophil subsets possessing regulatory functions. *Front Immunol.* 2021;12:748097. doi: 10.3389/fimmu.2021.748097.
19. Wu J, Tang L, Ma Y, Li Y, Zhang D, Li Q, et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio.* 2021;12(5):e0159921. doi: 10.1128/mBio.01599-21.
20. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology.* 2020;17:533-535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
6. Hertanto DM, Wiratama BS, Sutanto H, Wungu CDK. Immunomodulation as a Potent COVID-19 Pharmacotherapy: Past, Present and Future. *J Inflamm Res.* 2021;14:3419-3428. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322831>.
7. Kalicińska E, Szymczak D, Andrasiak I, Milanowska A, Kiraga A, Majeranowski A, et al. Impaired adaptive immune response in COVID-19 convalescent patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2023;110(4):396-406. doi: 10.1111/ejh.13916.
8. Lemko OI. Artificial analogies of speleotherapy and their medical use. *Techniques&Society: Proceedings of the 18th Congress of Speleology: Abstracts.* Savoie Mont-Blanc. 2022;6:365-368. https://uis-speleo.org/wp-content/uploads/2022/09/ACTES_CONGRES_UIS_WEB_VOLUME_6.pdf.
9. Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal.* 2021;12(4):365-375. doi: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2021.464>.
10. Lemko O, Reshetar D, Lukashchuk S, Vantiukh N. Haloaerosoltherapy and complex recovery treatment based on it as methods of physical rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Balneo and PRM Research Journal.* 2023;14(2):561. doi: 10.12680/balneo.2023.561.
11. Liu Y, Tan W, Chen H, Zhu Y, Wan L, Jiang K, et al. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):79. doi: 10.1186/s12879-021-05792-7.
12. Loke XY, Imran SAM, Tye GJ, Wan Kamarul Zaman WS, Nordin F. Immunomodulation and Regenerative Capacity of MSCs for Long-COVID. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12421. doi: 10.3390/ijms222212421.
13. Mohan A, Iyer VA, Kumar D, Batra L, Dahiya P. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response. *Life (Basel).* 2023;13(11):2121. doi: 10.3390/life13112121.
14. Mohn KG, Bredholt G, Zhou F, Madsen A, Onyango TB, Fjellveit EB, et al; Bergen COVID-19 research group. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PLoS One.* 2022;17(2):e0261979. doi: 10.1371/journal.pone.0261979.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
16. Ryan FJ, Hope CM, Masavuli MG, Lynn MA, Mekonnen ZA, Yeow AEL, et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2022;20(1):26. doi: 10.1186/s12916-021-02228-6.
17. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
18. Siemińska I, Weglarczyk K, Surmiak M, Kurowska-Baran D, Sanak M, Siedlar M, et al. Mild and asymptomatic COVID-19 convalescents present long-term endotype of immunosuppression associated with neutrophil subsets possessing regulatory functions. *Front Immunol.* 2021;12:748097. doi: 10.3389/fimmu.2021.748097.
19. Wu J, Tang L, Ma Y, Li Y, Zhang D, Li Q, et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio.* 2021;12(5):e0159921. doi: 10.1128/mBio.01599-21.
20. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology.* 2020;17:533-535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.

Цитування: Вантюх НВ, Лемко ОІ, Решетар ДВ. Імунореабілітація реконвалесцентів після перенесеного COVID-19: можливості галоаерозольтерапії. Астма та алергія. 2024;3:40-49. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-3-40-49.

Cited: Vantiukh NV, Lemko OI, Reshetar DV. Immunorehabilitation of patients after COVID-19: possibilities of haloaerosoltherapy. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2024;3:40-49. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-3-40-49. Ukrainian.

Відомості про авторів

Н. В. Вантюх

канд. мед. наук, доцент, науковий співробітник ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
адреса для листування: 88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород,
Закарпатська обл.,
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1609-3657>

О. І. Лемко*

доктор мед. наук, професор, головний науковий співробітник ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
адреса для листування: 88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород,
Закарпатська обл.,
електронна адреса: o.i.lemko@gmail.com
ORCID iD 0000-0001-7668-9498

Д. В. Решетар

лікар-пульмонолог ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
адреса для листування: 88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород,
Закарпатська обл.,
електронна адреса: dvreshetar@gmail.com
ORCID iD 0000-0003-4876-466X

Information about authors

N. V. Vantiukh

PhD, Associated professor, researcher of GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»
10, Velykokamyana str., Uzhgorod, 88000, Ukraine

Olha Lemko

Doctor of medical science, Professor, chief research associate of GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
Velykokamyana str., 10, Uzhgorod, Ukraine, 88000
e-mail: o.i.lemko@gmail.com

D. V. Reshetar

pulmonologist GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
e-mail: dvreshetar@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2024 р.