

Міністерство охорони здоров'я України  
Державна установа «Науково-практичний медичний центр “Реабілітація”  
Міністерства охорони здоров'я України»  
(ДУ «НПМЦ “Реабілітація” МОЗ України»)  
88000, м. Ужгород, вул. Великокам'яна, 10;  
тел. (0312) 63-74-62; факс 63-74-62

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор ДУ «НПМЦ “Реабілітація”  
МОЗ України»  
д.мед.н., с.н.с. І.С. Лемко



**ЗВІТ**  
**ЗГІДНО ДОГОВОРУ ПРО НАУКОВУ СПІВПРАЦЮ**

*Тема:*

**ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ У  
РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ПІСЛЯ COVID-19 З ВИКОРИСТАННЯМ  
ІМУНОМОДУЛЯТОРА БЛАСТОЛЕНУ**

Керівник НДР,  
Директор ДУ «НПМЦ “Реабілітація”  
МОЗ України»  
д.мед.н., с.н.с.

Лемко І.С.

21.01.21

2021

Рукопис закінчено 15 січня 2021 року.  
Результати цієї роботи розглянуто Вченою Радою  
ДУ «НПМЦ “Реабілітація” МОЗ України», протокол від 21.01.21 № 1

## ЗВІТ

Назва теми « Вивчення ефективності реабілітаційного лікування у реконвалесцентів після COVID-19»

Виконавці: д.мед.н., проф.. Лемко О.І., к.мед.н., н.с. Вантюх Н.В.

Спалах коронавірусної хвороби COVID-19, викликаной коронавірусом SARS-CoV-2, на думку багатьох дослідників є мультисистемним інфекційним захворюванням, яке стало глобальною проблемою для всього людства (M.Z. Temgoua et al., 2020; H. Ejaz et al., 2020; M.S. Gold, 2020). Вказується, що вірус запускає цілий каскад змін на рівні всього організму із залученням, перш за все імунної системи. Показано, що ступінь важкості COVID-19 корелює з так званим «цитокіновим штормом», який супроводжується формуванням виражених імунних змін в організмі (M. Marad et al., 2020; P. Zhou et al., 2020).

На сьогодні вже намітилися основні групи механізмів полісистемності уражень органів і систем при коронавірусній хворобі - прямий рецептор-опосередкований ушкоджуючий вплив вірусу; запалення високої інтенсивності, пов'язане з гіперцитокінемією, дисрегуляцією імунної та ендокринної систем тощо. Все це в комплексі з інтенсивною медикаментозною терапією, створює значне навантаження під час гострого періоду захворювання на людський організм (A. Tufan, 2020) і зумовлює виникнення так званого постковідного синдрому із суттєвими клінічними проявами та погіршенням якості життя. Одним з основних механізмів в розвитку постковідного синдрому є, на думку багатьох дослідників, імунні порушення, що визначає необхідність проведення відповідних досліджень і розвитку методів імунореабілітації цих пацієнтів.

**Мета.** Вивчити ефективність відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії та імуномодулятора бластомунілу у реконвалесцентів після COVID-19 на основі дослідження показників неспецифічного захисту та клітинного імунітету.

**Матеріали та методи:** Обстежено 83 реконвалесцентів після COVID-19 через 1-3 місяці після завершення гострого періоду хвороби.

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). 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, які характеризують стандартну імунограму ( $CD3^+$ ,  $CD22^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), що дало змогу визначити відносний вміст Т-, В- лімфоцитів, субпопуляцій хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, розрахувати кількість 0-лімфоцитів, співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ ,  $CD3^+/CD22^+$ ,  $(CD3^++CD22^+)/0$ -лімфоцити та суму індексних показників ( $\Sigma$ ) (за В.Г. Передерій, А.М. Земсковим, 1995), яка відображає характер взаємозв'язку досліджуваних величин в процесі запальної імунної відповіді.

Контрольну групу становили 27 практично здорових осіб.

Результати імунологічних досліджень оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Excel з використанням t-критерію Ст'юдента. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

В лікуванні хворих використовували два лікувальних комплекси (ЛК). ЛК-1 передбачав використання в якості основного лікувального чинника галоаерозольтерапії (ГАТ) 18-20 сеансів на курс, яка поєднувалась з додатковим призначенням синглетно-кисневої терапії, електрофорезом з гепарином на грудну клітку, ЛФК. При ЛК-2 до комплексу фізіотерапевтичних процедур додатково призначали бластомуніл 0,6 мг в/м 1 раз в 5 днів (1,8 мг на курс лікування).

Згідно ЛК-1 проліковано 63 пацієнти, а відповідно до ЛК-2 – 20 реконвалесцентів після COVID-19.

## Результати досліджень

### 1.1. Стан неспецифічного захисту та клітинного імунітету у реконвалесцентів після COVID-19.

Функціонування системи імунітету є ланцюгом безперервних міжклітинних

взаємодій. Тому, формування адекватної імунної відповіді можливо лише за умови повноцінного функціонування всіх її компонентів і нормальної активності імунокомпетентних клітин. Важливою ланкою становлення та подальшої напруженості інфекційно-вірусного імунітету є функціонування мононуклеарно-фагоцитарної системи. У реконвалесцентів після COVID-19 спостерігається достовірне зниження як відсотку фагоцитуючих моноцитів (ФАМ  $30,9 \pm 0,42\%$  при нормі  $42,8 \pm 1,06\%$ ,  $p < 0,001$ ), так і середньої кількості латекс-частинок, поглинутих одним фагоцитом (ФЧМ  $2,54 \pm 0,03$  при нормі  $3,01 \pm 0,06$ ,  $p < 0,001$ ), що вказує на пригнічення фагоцитозу як провідного ефекторного механізму імунного захисту під впливом COVID-19. Водночас, виявлено достовірне зниження відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів ( $58,28 \pm 0,46\%$  при нормі  $66,9 \pm 0,62\%$ ,  $p < 0,001$ ). Дане зниження відбувалося за рахунок субпопуляції хелперів ( $31,59 \pm 0,35\%$  при нормі  $38,9 \pm 0,49\%$ ,  $p < 0,001$ ), тенденції до зниження  $CD8^+$  ( $26,40 \pm 0,28\%$  при нормі  $27,3 \pm 0,48\%$ ,  $p < 0,2$ ), супроводжувалось достовірним зниженням співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  ( $1,20 \pm 0,02$  при нормі  $1,43 \pm 0,03$ ,  $p < 0,001$ ) й свідчить про переважний розвиток дефіциту субпопуляції  $CD4^+$ -лімфоцитів. Зниження відсотку  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -лімфоцитів та співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  свідчить про певне виснаження можливостей імунної системи зі зниженням її здатності формувати адекватну імунну відповідь на антигенний подразник, що може сприяти підтриманню хронічного системного запального процесу.

Рівень В-лімфоцитів був достовірно вищим, порівняно з нормою ( $20,52 \pm 0,34\%$  при нормі  $15,10 \pm 0,41\%$ ,  $p < 0,001$ ), що свідчить про певну активацію гуморального імунітету внаслідок надмірного антигенного навантаження на організм.

Кількість 0-лімфоцитів була вищою за контроль ( $21,20 \pm 0,64\%$  при нормі  $18,0 \pm 0,78\%$ ;  $p < 0,01$ ), що вказує на те, що в руслі периферичної крові зростає відсоток недиференційованих й функціонально-неповноцінних лімфоцитів. Подібне явище супроводжується порушенням рецепторної здатності Т-лімфоцитів, яка є проявом їхньої потенційної біологічної активності. А це, в свою чергу, зумовлює зниження ефективності імунної відповіді.

Величини співвідношень  $CD3^+/CD22^+$ ,  $(CD3^++CD22^+)/0$ -лімфоцити та суми

індексних показників ( $6,88 \pm 0,28\%$  при нормі  $10,57 \pm 0,25\%$ ;  $p < 0,001$ ), також були достовірно нижчими за показники контролю внаслідок імунного дисбалансу (зниження рівня Т-лімфоцитів на фоні зростання кількості В- та 0-лімфоцитів), що може призводити до порушення взаємодії імунокомпетентних клітин, необхідної для повноцінного імунного нагляду.

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 хронізації патологічного процесу.

**1.2. Динаміка показників неспецифічного захисту та клітинного імунітету під впливом лікувальних комплексів.** Відновлювальне лікування на основі ГАТ ( $n=63$ ) сприяло певному покращенню показників неспецифічного захисту та клітинного імунітету. Так, під впливом ЛК-1 спостерігалось зростання фагоцитарної функції моноцитів (ФАМ з  $31,3 \pm 0,50\%$  до  $38,6 \pm 0,28\%$ ,  $p < 0,001$  та ФЧМ з  $2,57 \pm 0,03$  до  $3,11 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ), що створює передумови для подальшої злагодженої роботи імунної системи.

Водночас, відбувалось достовірне покращення показників стандартної імунограми: зростання кількості Т-лімфоцитів (з  $58,41 \pm 0,60\%$  до  $64,22 \pm 0,31\%$ ,  $p < 0,001$ ), переважно за рахунок субпопуляції хелперів (з  $32,07 \pm 0,49\%$  до  $36,37 \pm 0,31\%$ ,  $p < 0,001$ ), що супроводжувалось зростанням співвідношень  $CD4^+/CD8^+$  (з  $1,23 \pm 0,02\%$  до  $1,36 \pm 0,01\%$ ,  $p < 0,001$ ),  $CD3^+/CD22^+$ ,  $(CD3^+ + CD22^+)/$  0-лімфоцити та суми індексних показників (з  $7,78 \pm 0,31\%$  до  $9,63 \pm 0,12$ ,  $p < 0,001$ ). Дані зміни супроводжувались достовірним зниженням рівня В- та 0-лімфоцитів, що, ймовірно, є результатом згасання залишкових проявів запалення під впливом ГАТ і свідчить про певну нормалізацію спрямованості клітинної диференціації та подальшої імунної відповіді організму. Однак, варто зазначити, що рівні більшості досліджуваних показників, які характеризують Т-імунітет ( $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -лімфоцити, співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ ,  $CD3^+/CD22^+$  та сума індексів) залишились достовірно нижчими за контроль, що вказує на необхідність доповнення базової ГАТ іншими лікувальними чинниками.

Водночас, встановлено, що при легкому перебігу COVID-19, застосування ГАТ у період реконвалесценції сприяє відновленню порушених показників клітинного імунітету, тоді як при середньо-тяжкому перебігу ГАТ необхідно доповнювати іншими імунотропними засобами. Зокрема, при доповненні ГАТ введенням бластомунілу (ЛК-2), порівняно з дією ЛК-1, спостерігається достовірне зростання рівня  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -лімфоцитів, співвідношення  $(CD3^+CD22^+)/0$ -лімфоцити, та суми індексних показників на фоні достовірно нижчих рівнів 0-лімфоцитів.

Так, вміст  $CD3^+$ -лімфоцитів після ЛК-1 нормалізувався досягши  $65,9 \pm 0,44\%$  проти  $64,2 \pm 0,31\%$  після ЛК-2 ( $p < 0,01$ ), а кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів також нормалізувалась збільшившись до  $37,8 \pm 0,51\%$  проти  $36,4 \pm 0,31\%$  відповідно ( $p < 0,05$ ) в той час як відсотковий вміст малодиференційованих 0-лімфоцитів під впливом ЛК-2 зменшився до  $17,2 \pm 0,50\%$ , а при призначенні ЛК-1 – до  $18,7 \pm 0,37\%$  ( $p < 0,05$ ). Ці зміни зумовили також більш суттєве зростання співвідношення  $(CD3^+CD22^+)/0$ -лімфоцити ( $4,91 \pm 0,17$  проти  $4,48 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ) та нормалізацію співвідношення між Т-хелперами та Т-супресорами ( $CD4^+/CD8^+$ ) та суми індексних показників, яка зросла до  $10,2 \pm 0,19$  проти  $9,63 \pm 0,12$  після ЛК-1 ( $p < 0,05$ ).

Водночас, слід вказати, що хоча досліджувані показники фагоцитарної активності моноцитів під впливом ЛК-2 достовірно зростали але не відрізнялись від їх рівня в кінці лікування після ЛК-1 і залишались зниженими, порівняно з контролем, при використанні обох ЛК.

**Висновки.** Комплекс відновлювального лікування на основі ГАТ з додатковим призначенням бластомунілу (0,6 мг 1 раз в 5 днів, №3 на курс лікування) в строки 1-3 місяці після завершення гострих проявів COVID-19, сприяє ефективному відновленню функціонального стану клітинного імунітету та взаємозв'язків між основними популяціями і субпопуляціями лімфоцитів з нормалізацією більшості досліджуваних показників.