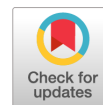


ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ



А.А. Хасанова¹, М.П. Костинов^{2,3}, И.Л. Соловьева¹, Т.Н. Никитина⁴,
Е.А. Хромова²

¹ ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Период выздоровления от COVID характеризуется сохранением ряда симптомов, также большое значение имеют и иммунологические изменения. Разработка профилактических мер с целью нормализации мукозального иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции определяет актуальность проведенного исследования. Цель — изучить в динамике клиническую симптоматику и уровень sIgA у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции и оценить эффективность применения препарата IFN α -2b. **Материалы и методы.** Проведено исследование пациентов от 18 до 60 лет ($n = 130$) с давностью после перенесенной инфекции от 1 до 9 месяцев и условно здоровых лиц, не болевших COVID-19 ($n = 15$). Факты о перенесенной коронавирусной инфекции и постковидных проявлениях установлены на основании медицинской документации, жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра и анкетирования. Концентрацию sIgA в слюне и соскобах эпителия носоглотки определяли в динамике до применения местной терапии препаратом IFN α -2b (гель, интраназально 2 раза в день в течение 30 дней) и после нее. **Результаты.** Острый период COVID-19 характеризовался повышением температуры тела, anosmией, выраженной астенией (усталостью и слабостью), болью в мышцах и суставах. В группе ранних постковидных проявлений (1–3 мес.) достоверно чаще выявлена боль в суставах и мышцах (75,0%) и повышение температуры тела (21,2%), а в группе длительных постковидных проявлений (6–9 мес.) преобладание с одинаковой частотой одышки, мышечно-суставной боли (по 75,8%). По результатам обследования группы здоровых определена условная норма показателя секреторного IgA в слюне — $6,45 \pm 1,81$ мг/мл и назальных смывах — $13,43 \pm 3,24$ мг/мл. В группе ранних постковидных проявлений отмечен достоверный, более чем в 3 раза, прирост уровня секреторного IgA в слюне (с $1,84 \pm 0,28$ до $5,78 \pm 1,96$ мг/мл) и 1,5 раза в назальных смывах (с $28,61 \pm 3,0$ до $39,83 \pm 3,85$ мг/мл) спустя месяц на фоне терапии препаратом IFN α -2b. В группе больных без интерферонотерапии стойко сохраняющиеся сниженные показатели sIgA фиксируются в течение 9 мес. после перенесенной COVID-19. Так, уровень sIgA слюны определялся в значениях от $2,36 \pm 0,56$ до $2,16 \pm 0,66$ мг/мл, а в назальных смывах от $15,66 \pm 1,32$ до $10,23 \pm 1,07$ мг/мл без достоверной разницы с исходными данными. Частота респираторных заболеваний преобладала в этой группе (27,6% случаев), при полном их отсутствии у лиц, получавших препарат IFN α -2b.

Адрес для переписки:

Хасанова Альбина Альбертовна
432049, Россия, г. Ульяновск, ул. Аблукова, 89,
Ульяновский государственный университет.
Тел.: 8 (983) 169-18-54.
E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Contacts:

Albina A. Khasanova
432049, Russian Federation, Ulyanovsk, Ablukova str., 89,
Ulyanovsk State University.
Phone: +7 (983) 169-18-54.
E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Для цитирования:

Хасанова А.А., Костинов М.П., Соловьева И.Л., Никитина Т.Н.,
Хромова Е.А. Динамика клинической симптоматики и секреторного
иммуноглобулина А у пациентов, перенесших коронавирусную
инфекцию // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 6. С. 1113–1122.
doi: 10.15789/2220-7619-DOC-2042

Citation:

Khasanova A.A., Kostinov M.P., Soloveva I.L., Nikitina T.N., Khromova E.A.
Dynamics of clinical symptoms and secretory immunoglobulin A
in COVID-19 convalescent patients // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 1113–1122.
doi: 10.15789/2220-7619-DOC-2042

Заключение. В постковидный период сохраняются полиорганные нарушения и зарегистрированы сниженные показатели sIgA. Интраназальное применение препарата IFN α -2b позволило нормализовать уровень sIgA и предупредить наложение респираторных инфекций.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b, COVID-19, мукозальный иммунитет, постковидный период, sIgA, слюна, назальные смывы.

DYNAMICS OF CLINICAL SYMPTOMS AND SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A IN COVID-19 CONVALESCENT PATIENTS

Khasanova A.A.^a, Kostinov M.P.^{b,c}, Soloveva I.L.^a, Nikitina T.N.^d, Khromova E.A.^b

^a Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^b I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^c First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^d Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. The post-COVID-19 recovery period is characterized by persistence of some symptoms, with immunological alterations being of great importance. Development of preventive measures to normalize mucosal immunity after a coronavirus infection determines the relevance of the current study. The aim was to study dynamics of clinical symptoms and level of secretory immunoglobulin A in individuals after a novel coronavirus infection as well as evaluate effectiveness of using IFN α -2b. **Materials and methods.** A study was conducted with patients aged 18 to 60 years old ($n = 130$), surveyed 1 to 9 months after post-infection, as well as in apparently healthy individuals lacking COVID-19 ($n = 15$). Previous novel coronavirus infection and post-COVID manifestations were verified based on medical documentation, complaints, anamnesis data, physical examination and questionnaires. The concentration of salivatory and nasopharyngeal mucosal sIgA was measured dynamically prior to and after administration of local therapy with IFN α -2b (gel applied intranasally twice a day for 30 days). **Results.** The acute period of COVID-19 was characterized by fever, anosmia, severe asthenia (fatigue and weakness), muscle and joint pain. Among the post-COVID manifestations at early period (1–3 months), pain in the joints and muscles (75.0%) as well as elevated body temperature (21.2%) were reliably detected, whereas in the long period (6–9 months) there were revealed dominance with the same frequency of shortness of breath, muscle and joint pain (75.8%, respectively). Based on examination data in healthy subjects, there was determined an arbitrary normal range of secretory IgA in saliva — 6.45 ± 1.81 mg/ml and nasal swabs — 13.43 ± 3.24 mg/ml. In the group of patients 1–3 months post-infection, therapy with IFN α -2b one month later resulted in significantly increased level of secretory IgA in saliva (from 1.84 ± 0.28 to 5.78 ± 1.96 mg/ml) and in nasal swabs (from 28.61 ± 3.0 to 39.83 ± 3.85 mg/ml) by more than 3- and 1.5-fold, respectively. In the group of patients without therapy was featured with stably sustained decline in sIgA level up to 9 months after COVID-19. In particular, the level of saliva sIgA ranged from 2.36 ± 0.56 down to 2.16 ± 0.66 mg/ml, and in nasal smears — from 15.66 ± 1.32 to 10.23 ± 1.07 mg/ml that differed insignificantly compared to baseline level. The rate of respiratory diseases prevailed in this group (27.6% of cases), which fully lacked in the group of topically administered IFN α -2b. **Conclusion.** In the post-COVID period, multiple organ disorders persist and reduced sIgA level is registered. Intranasally applied IFN α -2b made possible to normalize sIgA level and prevent accumulation of respiratory infectious pathologies.

Key words: interferon alpha-2b, COVID-19, mucosal immunity, post-COVID period, sIgA, saliva, nasal swabs.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на текущий момент по-прежнему остается актуальной проблемой во всем мире. До сих пор открыт вопрос о последствиях данной инфекции и о перспективах реабилитационных мероприятий на этапе реконвалесценции [3, 10, 22]. Сообщалось, что период выздоровления от COVID характеризуется сохранением ряда симптомов или появлением новых, даже среди тех, у кого изначально было легкое течение заболевания.

По данным ряда исследований определены наиболее частые симптомы периода после перенесенной коронавирусной инфекции. Так, было показано, что повышение температуры регистрировалось практически в 98% случаев, а асте-

ния, сухой кашель, боли в мышцах являлись лидирующими среди всех проявлений [15, 20, 24, 29, 31, 32]. Данные изменения были охарактеризованы как постковидный синдром [11, 17, 27]. Постковидный синдром — это мультисистемное расстройство, которое развивается после острого эпизода болезни. Информация, указывающая на точный патогенез развития данного состояния ограничена. По данным литературы симптомы могут быть легкими, такими как усталость, кашель, одышка, выпадение волос, или тяжелыми, приводящими к инсульту, почечной недостаточности, сердечным нарушениям и росту других хронических заболеваний [12, 27]. Полная клиническая картина постковидного синдрома сложна и до конца не изучена. Однако вирусный тропизм к рецептору ACE2, который экспрессируется во многих тканях организма, может

определять восприимчивость как к острым, так и к хроническим повреждениям, что еще больше усложняет клиническую картину постковидного синдрома [28]. Следовательно, дальнейшее изучение механизмов и развитие направления диагностики в постковидном периоде является важным в контроле инфекционного процесса.

Помимо клинических последствий большое значение имеют иммунологические изменения, которые интенсивно изучаются в последние годы. Особую роль отводят исследованию мукозального иммунитета. Известно, что вирус SARS-CoV-2 обладает способностью поражать эпителиальные клетки защитного слизистого барьера, содержащего большую часть клеток иммунной системы. Эти изменения могут иметь последствия в виде отсроченных симптомов, поскольку иммунитет тканей слизистых оболочек является богатым резервуаром защитных факторов, например, таких как секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [7, 25]. Данный иммуноглобулин представляет собой димер и синтезируется плазматическими клетками слизистых тканей и желез. Протективная функция заключается в способности блокировать патогены, препятствии адгезии чужеродных агентов и предотвращении опосредованных воспалительных эффектов комплемента. Из вышеизложенного следует, что sIgA является одной из первых линий защиты слизистых от негативного влияния окружающей среды [6, 19, 30].

Основываясь на данных о патогенезе коронавирусной инфекции установлено, что SARS-CoV-2 ингибирует индукцию интерферонов, в то же время отмечается выраженная чувствительность при экзогенной интерфероновой стимуляции *in vitro* [8]. Это дает основание предполагать высокую эффективность препаратов интерферона в терапии коронавирусной инфекции [23].

Проведенные исследования показали клиническую эффективность местного применения препаратов на основе IFN α -2b в активации факторов защиты слизистых оболочек, в том числе и при коронавирусной инфекции [1, 2, 4, 5, 9, 13]. Следовательно, изучение возможностей использования в профилактической терапии препаратом IFN α -2b и влияния на мукозальный иммунитет после перенесенной коронавирусной инфекции представляет особый интерес и определяет актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: изучить в динамике клиническую симптоматику и уровень sIgA у лиц, после перенесенной коронавирусной инфекции и оценить эффективность применения препарата IFN α -2b.

Материалы и методы

В проспективном открытом контролируемом исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 60 лет (группа после COVID-19, n = 130) с давностью после перенесенной коронави

русной инфекции от 1 до 9 месяцев. Группу контроля (n = 15) составили условно здоровые лица, не болевшие COVID-19, у которых исследовали только параметры мукозального иммунитета. Характеристика групп исследования представлена в табл. 1.

Информация о течении коронавирусной инфекции в группах исследования подтверждалась данными медицинской документации. Оценку постковидных проявлений проводили на основании клинического осмотра, включавшего сбор жалоб, данных анамнеза, и анкетирования. От всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинического исследования соответствует Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации о биоэтике и правах человека и одобрен локальным этическим комитетом по этике ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 11 от 03.11.2021 г.).

Для оценки симптомов течения острого периода в анамнезе и постковидного периодов коронавирусной инфекции 130 участников исследования были распределены на 3 группы в соответствии с временным интервалом, прошедшим после перенесенного заболевания: группа ранних постковидных проявлений (1–3 мес.) — I группа; группа поздних постковидных проявлений (3–6 мес.) — II группа; группа длительных постковидных проявлений (6–9 мес.) — III группа (табл. 2).

В последующем для проспективной оценки состояния мукозального иммунитета пациенты группы исследования были поровну разделены на получавших и не получавших интраназально препарат IFN α -2b (n = 65) (табл. 3).

В качестве материала для исследования мукозального иммунитета использовали образцы слюны и соскобы эпителиальных клеток со слизистой носоглотки, собранные в одноразовые

Таблица 1. Гендерный состав и возраст участников исследования

Table 1. Gender composition and age of study participants

	Группа после COVID-19 Group after COVID-19 n = 130	Группа контроля Control group n = 15
Женщины Women	78,4% (102)	86,7% (13)
Мужчины Men	21,6% (28)	13,3% (2)
Средний возраст, лет Average age, years	48,5±1,2	32±5,66

Примечание. % (n) — относительные и абсолютные показатели данных у обследованных больных.

Note. % (n) — absolute and relative data in patients examined.

Таблица 2. Распределение участников исследования в зависимости от сроков после перенесенной COVID-19 инфекции

Table 2. Distribution of study participants aligned with timeframe after COVID-19 infection

Временной интервал после COVID-19 инфекции (группа исследования) Time interval after COVID-19 infection (study group)	Число участников группы Number of group participants n = 130
1–3 месяца (I группа) 1–3 months (I group)	52 (40,0%)
3–6 месяцев (II группа) 3–6 months (II group)	45 (34,6%)
6–9 месяцев (III группа) 6–9 months (III group)	33 (25,4%)

Примечание. n (%) — абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных.
Note. n (%) — absolute and relative data indicators in the examined patients.

пробирики. Измерение концентрации sIgA в исследуемых образцах проводили с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия) до применения препарата рекомбинантного IFN α -2b и через месяц после завершения курса. Профилактическую терапию проводили с использованием препарата «ВИФЕРОН®» (концентрация действующего вещества составляет 36 000 МЕ/г), который назначался по схеме с нанесением полоски геля до 0,5 см на предварительно очищенную слизистую носовых ходов — 2 раза в день в течение 30 дней.

Статистический анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica для Windows 10.0 (StatSoft Inc., США, 2010) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Частоту встречаемости ана-

Таблица 3. Распределение пациентов групп исследования в зависимости от проводимой терапии препаратом IFN α -2b на этапе реабилитации

Table 3. Distribution of patients depending on timeframe after COVID-19 infection and therapy applied at rehabilitation stage

Группа исследования Study group	Терапия с препаратом IFN α -2b Therapy with IFN α -2b n = 65	Терапия без препарата IFN α -2b Therapy without IFN α -2b n = 65
I группа I group	27 (41,6%)	25 (38,4%)
II группа II group	21 (32,3%)	24 (37%)
III группа III group	17 (26,1%)	16 (24,6%)

Примечание. n (%) — абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных.
Note. n (%) — absolute and relative data in patients examined.

лизируемых признаков выражали в абсолютных и относительных значениях. Достоверность показателей определялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и уровнем доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ клинических проявлений острого периода коронавирусной инфекции у наблюдаемых пациентов в группах исследования. Данные ретроспективного анализа симптомов, которые регистрировались у пациентов в остром периоде после коронавирусной инфекции, представлены в табл. 4. В целом среди всех наблюдаемых 130 пациентов наиболее частыми симптомами были повышение температуры тела, аносмия, астения, боль в мышцах и суставах.

Анализ данных медицинской документации и анкетирования по группам наблюдения показал, что у пациентов I группы одышка в остром периоде коронавирусной инфекции регистрировалась в 2,3 раза чаще в сравнении с пациентами II группы (30/57,7% против 17/37,8%; $\chi^2 = 3,831$, $p = 0,05$). Также у пациентов I группы имело место головокружение, тогда как во II группе подобный симптом отсутствовал (12/23,1% против 0/0,0%; $\chi^2 = 11,851$, $p < 0,001$).

У больных III группы в разгар заболевания достоверно чаще по сравнению с пациентами I и II группы отмечался сухой кашель — 23 человека (69,7%) против 21 (40,4%; $\chi^2 = 6,947$, $p = 0,009$) и 21 (46,7%; $\chi^2 = 4,107$, $p = 0,043$) соответственно. Выделение мокроты наблюдалось у больных III группы 1,4 раза чаще, чем в I группе (11/33,3% против 8/15,4%; $\chi^2 = 3,747$, $p = 0,05$), а головокружение отмечали 11/33,3% больных III группы, в то время как у пациентов II группы подобный симптом отсутствовал (0/0,0%; $\chi^2 = 17,463$, $p < 0,001$).

Повышение температуры тела, боль в мышцах и суставах, астения определены как наиболее частые клинических проявлений в острый период инфекционного процесса, однако данные статистической значимости не достигли. Также во всех группах больных, без достоверных межгрупповых различий, присутствовала симптоматика, в целом характерная для вирусных инфекций: боль в горле, заложенность и отделяемое из носа.

Согласно данным анкетирования, было отмечено и наличие неврологических нарушений (головная боль, аносмия, дисгевзия) в группах исследования, что может указывать на вероятное поражение клеток нервной ткани вследствие тропизма вируса SARS-CoV-2 к нервным клеткам. Следует отметить, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, как диспепсия, расстройство стула выявлены у значительно меньшего числа лиц в группе исследования. В имеющейся литературе указанные симптомы в некоторых случаях были описаны как начальные при инфицировании COVID-19 [21].

Таблица 4. Ретроспективный анализ клинического течения острого периода коронавирусной инфекции у наблюдаемых групп исследования

Table 4. Retrospective analysis of clinical course for acute period of novel coronavirus infection in surveyed study groups

Клинические проявления Clinical manifestations	Группы исследования Study groups			Всего Total n = 130	p
	I группа I group n = 52	II группа II group n = 45	III группа III group n = 33		
Повышение температуры тела Body temperature rise	75,0% (39)	60,0% (27)	72,7% (24)	69,3% (90)	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{1-3} = 0,81$ $p_{2-3} = 0,24$
Чувство нехватки воздуха Feeling shortness of breath	30,8% (16)	24,4% (11)	21,2% (7)	26,1% (34)	$p_{1-2} = 0,48$ $p_{1-3} = 0,33$ $p_{2-3} = 0,73$
Одышка Dyspnoea	57,7% (30)	37,8% (17)	39,4% (13)	46,1% (60)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} = 0,88$
Боль в грудной клетке Chest pain	25,0% (13)	24,4% (11)	9,1% (3)	20,7% (27)	$p_{1-2} = 0,95$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,081$
Сухой кашель Dry cough	40,4% (21)	46,7% (21)	69,7% (23)	50,0% (65)	$p_{1-2} = 0,53$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,043$
Мокрота Sputum	15,4% (8)	20,0% (9)	33,3% (11)	21,5% (28)	$p_{1-2} = 0,55$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,183$
Боль в горле Sore throat	50,0% (26)	42,2% (19)	54,5% (18)	48,4% (63)	$p_{1-2} = 0,44$ $p_{1-3} = 0,68$ $p_{2-3} = 0,28$
Заложенность и отделяемое из носа Nasal congestion and secretion	59,6% (31)	53,3% (24)	48,5% (16)	54,6% (71)	$p_{1-2} = 0,53$ $p_{1-3} = 0,31$ $p_{2-3} = 0,67$
Аносмия Anosmia	67,3% (35)	71,1% (32)	57,6% (19)	66,1% (86)	$p_{1-2} = 0,68$ $p_{1-3} = 0,36$ $p_{2-3} = 0,21$
Дисгевзия Dysgeusia	40,4% (21)	26,7% (12)	27,3% (9)	32,3% (42)	$p_{1-2} = 0,15$ $p_{1-3} = 0,21$ $p_{2-3} = 0,95$
Головная боль Headache	38,5% (20)	26,7% (12)	24,2% (8)	30,7% (40)	$p_{1-2} = 0,21$ $p_{1-3} = 0,17$ $p_{2-3} = 0,88$
Головокружение Dizziness	23,1% (12)	0,0% (0)	33,3% (11)	17,6% (23)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} < 0,001$
Усталость, слабость Fatigue, weakness	65,4% (34)	68,9% (31)	75,8% (25)	69,3% (90)	$p_{1-2} = 0,71$ $p_{1-3} = 0,31$ $p_{2-3} = 0,5$
Снижение аппетита Loss of appetite	26,9% (14)	17,8% (8)	15,2% (5)	20,7% (27)	$p_{1-2} = 0,28$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} = 0,75$
Диспепсия Dyspepsia	9,6% (5)	8,9% (4)	15,2% (5)	10,7% (14)	$p_{1-2} = 0,9$ $p_{1-3} = 0,44$ $p_{2-3} = 0,39$
Нарушения стула Altered defecation pattern	7,7% (4)	8,9% (4)	6,1% (2)	7,7% (10)	$p_{1-2} = 0,83$ $p_{1-3} = 0,77$ $p_{2-3} = 0,64$
Боль в суставах и мышцах Joint and muscle pain	73,1% (38)	64,4% (29)	60,6% (20)	67,0% (87)	$p_{1-2} = 0,35$ $p_{1-3} = 0,23$ $p_{2-3} = 0,73$

Примечание. % (n) — абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных; статистически достоверные межгрупповые различия по критерию χ^2 : p_{1-2} — различия между группами I и II; p_{1-3} — различия между группами I и III; p_{2-3} — различия между группами II и III.
Note. % (n) — absolute and relative data in patients examined; statistically significant intergroup differences based on criterion χ^2 : p_{1-2} — differences between groups I and II; p_{1-3} — differences between groups I and III; p_{2-3} — differences between groups II and III.

Таблица 5. Ретроспективный анализ клинических проявлений в постковидном периоде в группах исследования

Table 5. Retrospective analysis of clinical manifestations in the post-COVID period in the study groups

Клинические проявления Clinical manifestations	Группы исследования Study groups			Всего Total n = 130	p
	I группа I group n = 52	II группа II group n = 45	III группа III group n = 33		
Усталость, слабость Fatigue, weakness	63,5% (33)	53,3% (24)	69,7% (23)	61,5% (80)	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,64$ $p_{2-3} = 0,14$
Головная боль Headache	34,6% (18)	37,8% (17)	45,5% (15)	38,5% (50)	$p_{1-2} = 0,83$ $p_{1-3} = 0,36$ $p_{2-3} = 0,43$
Головокружение Dizziness	36,5% (19)	37,8% (17)	57,6% (19)	42,3% (55)	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,08$
Боль в грудной клетке Chest pain	30,8% (16)	35,6% (16)	42,4% (14)	35,4% (46)	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,27$ $p_{2-3} = 0,54$
Одышка Dyspnoea	71,2% (37)	53,3% (24)	75,8% (25)	66,1% (86)	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3} = 0,64$ $p_{2-3} = 0,043$
Кашель Cough	46,2% (24)	42,2% (19)	48,5% (16)	45,4% (59)	$p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,83$ $p_{2-3} = 0,59$
Боль в суставах и мышцах Joint and muscle pain	75,0% (39)	48,9% (22)	75,8% (25)	66,1% (86)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,94$ $p_{2-3} = 0,017$
Аносмия Anosmia	26,9% (14)	26,7% (12)	18,2% (6)	24,6% (32)	$p_{1-2} = 0,97$ $p_{1-3} = 0,35$ $p_{2-3} = 0,38$
Заложенность и отделяемое из носа Nasal congestion and secretion	51,9% (27)	48,9% (22)	54,5% (18)	51,5% (67)	$p_{1-2} = 0,76$ $p_{1-3} = 0,81$ $p_{2-3} = 0,62$
Дисгевзия Dysgeusia	26,9% (14)	26,7% (12)	18,2% (6)	24,6% (32)	$p_{1-2} = 0,97$ $p_{1-3} = 0,35$ $p_{2-3} = 0,38$
Снижение аппетита Loss of appetite	26,9% (14)	22,2% (10)	21,2% (7)	23,8% (31)	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,55$ $p_{2-3} = 0,91$
Нарушения стула Altered defecation pattern	30,8% (16)	40,0% (18)	33,3% (11)	34,6% (45)	$p_{1-2} = 0,34$ $p_{1-3} = 0,8$ $p_{2-3} = 0,55$
Сухость и покраснение глаз Eye dryness and redness	28,8% (15)	26,7% (12)	21,2% (7)	26,1% (34)	$p_{1-2} = 0,81$ $p_{1-3} = 0,43$ $p_{2-3} = 0,58$
Выпадение волос Hair loss	34,6% (18)	35,6% (16)	42,4% (14)	36,9% (48)	$p_{1-2} = 0,92$ $p_{1-3} = 0,46$ $p_{2-3} = 0,54$
Снижение памяти, внимания Hypomnesia	34,6% (18)	26,7% (12)	30,3% (10)	30,7% (40)	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,68$ $p_{2-3} = 0,72$
Тревожность Anxiety	36,5% (19)	37,8% (17)	39,4% (13)	37,7% (49)	$p_{1-2} = 0,9$ $p_{1-3} = 0,8$ $p_{2-3} = 0,88$
Повышение температуры тела Body temperature rise	21,2% (11)	8,9% (4)	0,0% (0)	11,5% (15)	$p_{1-2} = 0,09$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,08$

Примечание. % (n) — абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных; статистически достоверные межгрупповые различия по критерию χ^2 : p_{1-2} — различия между группами I и II; p_{1-3} — различия между группами I и III; p_{2-3} — различия между группами II и III.
 Note. % (n) — absolute and relative data in patients examined; statistically significant intergroup differences based on criterion χ^2 : p_{1-2} — differences between groups I and II; p_{1-3} — differences between groups I and III; p_{2-3} — differences between groups II and III.

Ретроспективный анализ клинических проявлений постковидного периода у наблюдаемых пациентов в группах исследования. При анализе наиболее распространенных клинических проявлений в постковидный период на основании клинического осмотра, данных анамнеза и проведенного анкетирования выявлены наиболее часто встречающиеся симптомы в группах наблюдения (табл. 5).

Среди клинических проявлений у пациентов I группы достоверно чаще выявлена боль в суставах и мышцах (39/75,0%) в сравнении с больными II группы (22/48,9%; $\chi^2 = 7,047$, $p = 0,008$), а повышение температуры тела отмечалось у 11/21,2% больных, тогда как в III группе данный симптом отсутствовал (0/0,0%; $\chi^2 = 8,018$, $p = 0,005$).

Оценка постковидных проявлений в III группе в сравнении со II группой выявила преобладание одышки (75,8 и 53,3% соответственно; $\chi^2 = 4,099$, $p = 0,043$), а также болей в суставах и мышцах (75,8 против 48,9% соответственно; $\chi^2 = 5,739$, $p = 0,017$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в сравниваемых группах, в III группе в подавляющем большинстве случаев среди клинических проявлений также отмечены усталость и слабость, головная боль и головокружение, боль в грудной клетке, кашель, заложенность и отделяемое из носа, выпадение волос и тревожность.

Выявленные в нашем исследовании симптомы постковидного периода соответствуют данным других авторов. Так, в исследовании, проведенном группой британских ученых, было показано, что практически 70% наблюдаемых больных имели нарушения одной или нескольких систем организма. Наиболее часто отмечалась патология со стороны респираторной, кардиоваскулярной систем и желудочно-кишечного тракта. Среди всего многообразия клинических проявлений наиболее продолжительными и часто встречавшимися являлись астенические проявления, а также скелетно-мышечная боль, одышка [18]. В исследовании под руководством E. Cirulli вышеуказанные данные получили подтверждение. Также было установлено, что нарушение обоняния и вкуса, рассеянность внимания и расстройство памяти, одышка, дискомфорт в области грудной клетки с большей частотой отмечались в период реконвалесценции после коронавирусной инфекции [16].

Сопоставляя течение острого периода инфекционного процесса и клиническую симптоматику в постковидный период в группах исследования установлено, что anosmia, повышение температуры тела и нарушение стула являлись наиболее распространенными симптомами. В III группе головокружение ($\chi^2 = 3,911$, $p = 0,048$), боль в груди ($\chi^2 = 9,587$, $p = 0,002$) и одышка ($\chi^2 = 8,932$, $p = 0,003$) были зарегистрированы как в период разгара инфекции, так и после нее. Согласно

данным, имеющимся на текущий момент, сохранение ряда симптомов и поражение многих органов и систем, то есть развитие полиорганной патологии, являются следствием комплекса механизмов, вызванных вирусом SARS-CoV-2 [14, 26].

Исследование sIgA у наблюдаемых групп пациентов. Для исследования sIgA в образцах слюны и соскобах со слизистой носоглотки была определена условная норма изучаемых показателей и на основании этих данных произведена оценка иммунологических параметров в группах исследования (табл. 6).

Анализ sIgA в образцах слюны больных I группы, получавших профилактическую терапию препаратом IFN α -2b, отразил статистически значимое повышение его уровня в сравнении с исходными показателями: с $1,84 \pm 0,28$ до $5,78 \pm 1,96$ мг/мл, $p = 0,001$. Полученные данные при исследовании параметров у пациентов III группы, также находившихся на терапии интраназальным интерфероном, не показали статистически значимых отличий, при этом выявлено незначительное повышение уровня sIgA в сопоставлении с первоначальными данными.

При анализе соскобов эпителиальных клеток со слизистой носоглотки у лиц в I группе, находящихся на профилактической терапии с препаратом IFN α -2b, определено достоверное повышение уровня sIgA: с $28,61 \pm 3,0$ до $39,83 \pm 3,85$ мг/мл, $p = 0,007$.

В ходе исследования группы больных без профилактической терапии полученные результаты об уровнях sIgA в образцах слюны и назальных смывах отразили стойко сохраняющиеся сниженные показатели изучаемых параметров на протяжении 9 месяцев постинфекционного периода.

При сравнении изучаемых параметров между группами в зависимости от проведения профилактической терапии выявлено статистически достоверное увеличение показателей sIgA в назальных смывах у лиц, получавших интраназально препарат IFN α -2b во всех временных интервалах периода наблюдения в сравнении с группой лиц без терапии.

При анализе результатов проведенного анкетирования у лиц, получавших терапию препаратом IFN α -2b, со времени назначения и за весь период профилактического лечения не было зарегистрировано случаев респираторных инфекций. Напротив, среди респондентов без интерферонотерапии заболевания выявлены в 27,6% случаев (18/65), $\chi^2 = 20,893$, $p < 0,001$. Нежелательных явлений у наблюдаемых пациентов обеих групп не зафиксировано.

Таким образом, в нашем исследовании проанализирована возможность использования препарата IFN α -2b в периоде реконвалесценции после перенесенной коронавирусной инфекции. Критерием оценки местного иммунного ответа на использование препарата IFN α -2b послужил

Таблица 6. Показатели секреторного иммуноглобулина А в группах исследования, мг/мл

Table 6. Secretory immunoglobulin A level in study groups, mg/ml

Участки взятия материала; группы Material sampling sites; groups		Группа на терапии Group on therapy		Группа без терапии Group without therapy		Группа контроля Control group
		Исходно Baseline	Через 30 дней 30 days later	Исходно Baseline	Через 30 дней 30 days later	
sIgA слюны sIgA saliva	I	1,84±0,28	5,78±1,96*	3,08±0,735	2,36±0,56	6,45±1,81
	II	2,83±0,71	3,33±1,78	2,8±0,53	2,13±0,43	
	III	3,53±0,45	4,76±2,3	2,08±0,86	2,16±0,66	
sIgA назальный sIgA nasal	I	28,61±3,0	39,83±3,85*.*	28,33±2,44	15,66±1,32	13,43±3,24
	II	31,22±3,91	31,76±2,97#	16,12±1,62	10,58±1,03	
	III	37,06±5,74	36,89±4,33#	27,11±2,61	10,23±1,07	

Примечание. Статистически достоверные различия в сравнении до и после профилактической терапии внутри группы: * — $p < 0,05$; статистически достоверные межгрупповые различия: # — $p < 0,001$.

Note. In-group significant differences comparing baseline and post-prophylactic therapy timepoints: * — $p < 0.05$; significant intergroup differences: # — $p < 0.001$.

один из мукозальных параметров, а именно, концентрация sIgA в слюне и назальных соскобах у больных после коронавирусной инфекции в зависимости от времени, прошедшего после заболевания. Интраназальное применение препарата IFN α -2b в периоде реабилитации после COVID-19 продемонстрировало клиническую эффективность в виде отсутствия наслоения ОРИ. Анализ результатов оценки мукозального иммунитета показал статистически достоверный прирост более чем в 3 раза уровня sIgA в слюне и 1,5 раза в назальных смывах в группе лиц, находившихся на этапе реабилитации с IFN α -2b в первые 3 месяца, прошедшие после заболевания. Проведенные исследования показали, что при стимуляции мукозального иммунитета в ближайшие сроки после окончания заболевания, минимизируются риски развития других респираторных заболеваний. Месяц после инфекционного процесса оказался критическим по снижению уровня одного из факторов мукозального иммунитета, а именно sIgA, что подчеркивает его значимость в обеспечении защиты пациентов в самые ранние сроки.

При более поздних сроках после перенесенного COVID-19 у лиц, прошедших курс реабилитации с препаратом IFN α -2b, отмечаются умеренно повышенные показатели sIgA, в сравнении с исходными данными, практически до верхних значений условной нормы и клинически сохраняющийся защитный эффект в виде отсутствия респираторных заболеваний в постинфекционный период.

В группе лиц, не получавших профилактическую терапию препаратом IFN α -2b в период реабилитации, выявлено снижение показателей мукозального иммунитета, подтвержденного значениями sIgA, из чего можно заключить, что данная категория лиц подвержена более высокому риску других респираторных патологий, что и отмечалось в аналогичный период наблюдения.

Заключение

В период после перенесенной коронавирусной инфекции отмечают хронически протекающие полиорганные нарушения, влияющие на качество жизни. Развитие симптомокомплекса постковидного синдрома является сложным процессом, а клинические проявления достаточно разнообразны, следовательно, необходим тщательный мониторинг данной категории больных.

Лица, перенесшие коронавирусную инфекцию, имеют сниженные показатели одного из компонентов мукозального иммунитета — sIgA, что с большой вероятностью является фактором риска развития других респираторных инфекций.

В период реабилитации при интраназальном применении препарата IFN α -2b наиболее выраженное восстановление sIgA в слюне и соскобах эпителии носоглотки до нормальных значений наблюдалось у больных в первые 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции.

Назначение препарата IFN α -2b в форме геля пациентам в постковидном периоде позволяет в сроке до 9 месяцев (период наблюдения) после заболевания поддерживать нормальные значения sIgA и предупреждать развитие респираторных инфекционных патологий.

В группах лиц после COVID-19, не прошедших курсовое лечение препаратом IFN α -2b, sIgA имеет тенденцию к снижению, а также отмечено наслоение респираторных инфекций в постковидном периоде.

Установленная клинко-иммунологическая эффективность интраназального использования препарата IFN α -2b может позволить рекомендовать его в качестве нормализации мукозального иммунитета и профилактики респираторных заболеваний в периоде реабилитации лицам, перенесшим новую COVID-19 инфекцию.

Список литературы/References

1. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: рук. для врачей; 1-е изд. Под ред. М.П. Костинова, Л.В. Адамяна, А.П. Черданцева, Н.А. Озерецковского. М.: Группа МДВ, 2022. 98 с. [Vaccination and emergency immunoprophylaxis of infectious diseases in pregnant and lactating women: a guide for doctors; 1st ed. Eds. M.P. Kostinov, L.V. Adamyan, A.P. Cherdantsev, N.A. Ozeretskovsky. Moscow: MDV Group, 2022. 98 p. (In Russ.)]
2. Иммунокоррекция в педиатрии: практ. рук. для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 1997. 111 с. [Immunocorrection in pediatrics. A practical guide for doctors. Ed.: M.P. Kostinov. Moscow: Medicine for All. 1997. 111 p. (In Russ.)]
3. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // Иммунология. 2020. Т. 41, № 1. С. 83–91. [Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-COV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, vol. 41, no. 1, pp. 83–91. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
4. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020. 112 с. [Kostinov M.P. Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19). Physician's Manual. Moscow: MDV Group, 2020, 112 p. (In Russ.)]
5. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020. [Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Provisional guide for physicians. Moscow: MDV Group, 2020. (In Russ.)]
6. Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19 // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 6. С. 792–798. [Kryukova N.O., Rakunova E.B., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A. Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19. *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2021, vol. 31, no. 6, pp. 792–798 (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798
7. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация / Под ред. А.Г. Чучалина, О.А. Свитич, М.П. Костинова. М.: Группа МДВ, 2022. 128 с. [Mucosal immunity in patients with COVID-19: treatment and rehabilitation. Eds. A.G. Chuchalin, O.A. Svitich, M.P. Kostinov. Moscow: Group MDV, 2022. 128 p. (In Russ.)] doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
8. Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., Шитова А.Д., Осипцов В.Н., Арифиллина Л.Р., Крюкова Н.О., Пахомов Д.В., Хромова Е.А., Баранова И.А., Чучалин А.Г., Костинов М.П., Свитич О.А. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67, № 2. С. 142–152. [Ospelnikova T.P., Levitskaya D.S., Kolodyazhnaya L.V., Shitova A.D., Osiptsov V.N., Arifullina L.R., Kryukova N.O., Pakhomov D.V., Khromova E.A., Baranova I.A., Chuchalin A.G., Kostinov M.P., Svitich O.A. Biological activity of interferons in the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2022, vol. 67, no. 2, pp. 142–152. (In Russ.)] doi: 10.36233/0507-4088-99
9. Респираторная медицина. Руководство: в 3 томах / Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ЛитТерра, 2017. Т. 2. 544 с. [Respiratory medicine. Guidelines; in 3 vol. / Ed. A.G. Chuchalin. Moscow: LitTerra, 2017. Vol. 2. 544 p. (In Russ.)]
10. Хасанова А.А., Костинов М.П., Соловьева И.Л., Жукова Е.Ю., Лушина Е.С. Заболеваемость и популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Ульяновской области в эпидемический сезон COVID-19 // Медицинский вестник МВД. 2022. Т. 3, № 118. С. 67–71. [Khasanova A., Kostinov M., Soloveva I., Zhukova E., Lushina E. Morbidity and population immunity to SARS-CoV-2 in the population of the Ulyanovsk region in the epidemic season of COVID-19. *Meditsinskii vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*, 2022, vol. 3, no. 118, pp. 67–71. (In Russ.)] doi: 10.52341/20738080_2022_118_3_67
11. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty*, 2020, vol. 9, no. 1: 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x
12. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 100: 327. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016
13. Ben-Zuk N., Dechtman I.D., Henn I., Weiss L., Afriat A., Krasner E., Gal Y. Potential prophylactic treatments for COVID-19. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 7: 1292. doi: 10.3390/v13071292
14. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 6, pp. 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
15. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., Deng Y., Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, vol. 43, no. 3: E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
16. Cirulli E.T., Schiaboet Barrett K.M., Riffle S., Bolze A., Neveux I., Dabe S., Grzymalski J.J., Lu James T., Washington N.L. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2021, vol. 53, no. 10, pp. 737–754. doi: 10.1101/2020.10.07.20208702
17. Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020, vol. 26, no. 11, pp. 1448–1449. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.028
18. Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D., Crooks M., Gabbay M., Brady M., Hishmeh L., Attree E., Heightman M., Banerjee R., Banerjee A.; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*, 2021, vol. 11, no. 3: e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
19. Dos Santos J.M.B., do Amaral J.B., França C.N., Monteiro F.R., Alvares-Saraiva A.M., Kalil S., Durigon E.L., Oliveira D.B.L., Rodrigues S.S., Heller D., Welter E.A.R., Pinho J.R.R., Vieira R.P., Bachi A.L.L. Distinct immunological profiles help in the maintenance of salivary secretory IgA production in mild symptoms COVID-19 patients. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 890887. doi: 10.3389/fimmu.2022.890887

20. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
21. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S.I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M.A., Weldon W.C., Biggs H.M., Uyeki T.M., Pillai S.K.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
22. Hosseini Seyed E., Kashani Riahi N., Nikzad H., Azadbakht J., Hassani Bafrani H., Kashani Haddad H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 2020, vol. 551, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.virol.2020.08.011
23. King C., Sprent J. Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation. *Trends Immunol.*, 2021, vol. 42, no. 4, pp. 312–322. doi: 10.1016/j.it.2021.02.003
24. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., Xiao W., Wang Y.N., Zhong M.H., Li C.H., Li G.C., Liu H.G. C. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med.*, 2020, vol. 133, no. 9, pp. 1025–1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744
25. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal immunity in COVID-19: a neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 611337. doi: 10.3389/fimmu.2020.611337
26. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.S., Smithline H.A., Gong M.N., Aboodi M.S., Exline M.C., Henning D.J., Wilson J.G., Khan A., Qadir N., Brown S.M., Peltan I.D., Rice T.W., Hager D.N., Ginde A.A., Stubblefield W.B., Patel M.M., Self W.H., Feldstein L.R.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2020, vol. 69, no. 30, pp. 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
27. Tolba K.M., Omirah M.A., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterization of post-COVID-19 manifestations. *Int. J. Clin. Pract.*, 2021, vol. 75, no. 3: e13746. doi: 10.1111/IJCP.13746
28. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 281–292.e6 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
29. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
30. Wang Z., Lorenzi J.C.C., Muecksch F., Finkin S., Viant C., Gaebler C., Cipolla M., Hoffmann H.H., Oliveira T.Y., Oren D.A., Ramos V., Nogueira L., Michailidis E., Robbiani D.F., Gazumyan A., Rice C.M., Hatzioannou T., Bieniasz P.D., Caskey M., Nussenzweig M.C. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci. Transl. Med.*, 2021, vol. 13, no. 577: eabf1555. doi: 10.1126/scitranslmed.abf1555
31. Yang Y., Lu Q., Liu M., Wang Y., Zhang A., Jalali N., Dean E.N., Longini I., Halloran E., Xu B., Zhang X., Wang L., Liu W., Fang L. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021675
32. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y.D. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1730–1741. doi: 10.1111/all.14238

Авторы:

Хасанова А.А., аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

Костинов М.П., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Соловьева И.Л., д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

Никитина Т.Н., к.м.н., главный эксперт управления аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов, ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия;

Хромова Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Khasanova A.A., Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

Kostinov M.P., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

Soloveva I.L., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Pediatrics, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

Nikitina T.N., PhD (Medicine), Head Expert of the Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators, Department of the Center for Examination and Control of Medical Immunobiological Preparations, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Khromova E.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.