

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

Хасанова А. А.¹,
Костинов М. П.^{2,3},
Соловьева И. Л.¹,
Никитина Т. Н.⁴,
Хромова Е. А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет». г. Ульяновск, Российская Федерация.

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва, Российская Федерация.

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

**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 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ulyanovsk State University". Ulyanovsk, Russian Federation.

^b Federal State Budgetary Scientific Institution «I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow, Russian Federation.

^c Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education 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 Federal State Budgetary Institution «Scientific centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Резюме. Период выздоровления от COVID характеризуется сохранением ряда симптомов, а 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 интерферона альфа-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 проявлений 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 интерферона альфа-2b (гель, интраназально 2 раза в день в течение 30 дней) и после нее.

Результаты. Острый период COVID-19 характеризовался повышением температуры тела, anosmией, усталостью и слабостью, болью в мышцах и суставах. В числе постковидных проявлений в группе раннего периода (1-3 мес) достоверно выявлена боль в суставах и мышцах (75,0%) и повышение температуры тела (21,2%), а в группе длительного периода (6-9 мес) преобладание с одинаковой частотой одышки, мышечно-суставной боли (75,8%, соответственно). 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 больных в период 1-3 месяца от перенесенной инфекции отмечен достоверный прирост более чем в 3 раза 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 интерфероном альфа-2b. В группе больных без терапии

выявлены стойко сохраняющиеся сниженные показатели sIgA в сроке до 9 месяцев 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 в группе на топической терапии интерфероном альфа-2b.

Заключение. В постковидный период сохраняются полиорганные нарушения и зарегистрированы сниженные показатели sIgA. Интраназальное применение интерферона альфа-2b позволило нормализовать уровень sIgA и предупредить наложение респираторных инфекционных патологий.

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

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. 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 interferon alpha-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 interferon alpha-2b (gel applied intranasally twice a day for 30 days).

Results. The acute period of COVID-19 was characterized by fever, anosmia, 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 interferon alfa-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 interferon alpha-2b.

Conclusion. In the post-COVID period, multiple organ disorders persist and reduced sIgA level is registered. Intranasally applied interferon alfa-2b made possible to normalize sIgA level and prevent accumulation of respiratory infectious pathologies.

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

1 **Введение.** Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на
2 текущий момент по-прежнему остается актуальной проблемой во всем мире.
3 До сих пор открыт вопрос о последствиях данной инфекции и о перспективах
4 реабилитационных мероприятий на этапе реконвалесценции [3,10,32].
5 Сообщалось, что период выздоровления от COVID характеризуется
6 сохранением ряда симптомов или появлением новых, даже среди тех, у кого
7 изначально было легкое течение заболевания.
8 По данным ряда исследований определены наиболее частые симптомы
9 периода после перенесенной коронавирусной инфекции. Так, было показано,
10 что повышение температуры регистрировалось практически в 98% случаев, а
11 слабость и усталость, сухой кашель, боли в мышцах являлись лидирующими
12 среди всех проявлений [18,22,23,25,26,38]. Данные изменения
13 охарактеризовали как постковидный синдром [12,19,35]. Постковидный
14 синдром — это мультисистемное расстройство, которое развивается после
15 острого эпизода болезни. Информация, указывающая на точный патогенез
16 развития данного состояния ограничена. По данным литературы симптомы
17 могут быть легкими, такими как усталость, кашель, одышка, выпадение волос
18 или тяжелыми, приводящими к инсульту, почечной недостаточности,
19 сердечным нарушениям и росту других хронических заболеваний [13,35].
20 Полная клиническая картина постковидного синдрома сложна и до конца не
21 изучена. Однако, вирусный тропизм к рецептору ACE2, который
22 экспрессируется во многих тканях организма, может определять
23 восприимчивость как к острым, так и к хроническим повреждениям, что еще
24 больше усложняет клиническую картину постковидного синдрома [36].
25 Следовательно, дальнейшее изучение механизмов и развитие направления
26 диагностики в постковидном периоде является важным в контроле
27 инфекционного процесса.
28 Помимо клинических последствий большое значение имеют
29 иммунологические изменения, которые интенсивно изучаются в последние
30 годы. Особую роль придают исследованию мукозального иммунитета [6,28-

31 30]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 обладает способностью поражать
32 эпителиальные клетки защитного слизистого барьера, содержащего большую
33 часть клеток иммунной системы. Эти изменения могут иметь последствия в
34 виде отсроченных симптомов, поскольку иммунитет тканей слизистых
35 оболочек является богатым резервуаром защитных факторов, к примеру, таких
36 как секреторный иммуноглобулин А [8,31]. Данный иммуноглобулин
37 представляет собой димер и синтезируется плазматическими клетками
38 слизистых тканей и желез. Протективная функция заключается в способности
39 блокировать патогены, препятствии адгезии чужеродных агентов и
40 предотвращение опосредованных воспалительных эффектов комплемента.
41 Учитывая вышеизложенное, следует, что секреторный иммуноглобулин А
42 является одной из первых линий защиты слизистых от негативного влияния
43 окружающей среды [7,21,37].

44 Основываясь на данных о патогенезе коронавирусной инфекции установлено,
45 что SARS-CoV-2 ингибирует индукцию интерферонов, в тоже время
46 отмечается выраженная чувствительность при экзогенной интерфероновой
47 стимуляции *in vitro* [9,33]. Это дает основание предполагать высокую
48 эффективность ИФН в терапии коронавирусной инфекции [24].

49 Проведенные исследования показали клиническую эффективность местного
50 применения препаратов на основе интерферона альфа-2b в активации
51 факторов защиты слизистых оболочек, в том числе и при коронавирусной
52 инфекции [1,2,4,5,11,14,15]. Следовательно, изучение возможностей
53 использования в профилактической терапии интерферона альфа-2b и влияния
54 на мукозальный иммунитет после перенесенной коронавирусной инфекции
55 представляет особый интерес и определяет актуальность проведенного
56 исследования.

57 **Цель исследования:** изучить в динамике клиническую симптоматику и
58 уровень секреторного иммуноглобулина А у лиц, после перенесенной
59 коронавирусной инфекции и оценить эффективность применения
60 интерферона альфа-2b.

61 **Материалы и методы**

62 В проспективном открытом контролируемом исследовании приняли участие
63 пациенты в возрасте от 18 до 60 лет (группа после COVID-19, n=130) с
64 давностью после перенесенной коронавирусной инфекции от 1 до 9 месяцев.
65 Группу контроля (n=15) составили условно здоровые лица, не болевшие
66 COVID-19, у которых исследовали только параметры мукозального
67 иммунитета. Характеристика групп исследования представлена в таблице 1.
68 Информация о течении коронавирусной инфекции группы исследования
69 подтверждалась данными медицинской документации. Оценку постковидных
70 проявлений проводили на основании клинического осмотра, включающий
71 сбор жалоб, данных анамнеза и анкетирования. У всех участников было
72 получено письменное добровольное информированное согласие на участие в
73 исследовании. Протокол клинического исследования соответствует
74 Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации о биоэтике и
75 правах человека и одобрен локальным этическим комитетом по этике ФГБОУ
76 ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол №11 от
77 03.11.2021 года).

78 Для оценки симптомов течения острого периода в катамнезе и постковидного
79 периодов коронавирусной инфекции 130 участников исследования были
80 распределены по периодам наблюдения и в соответствии с временным
81 интервалом, прошедшим после заболевания на момент визита (таблица 2).

82 В последующем для проспективной оценки состояния мукозального
83 иммунитета группа исследования после COVID-19 (n=130) была распределена
84 на основании времени после инфекционного процесса и лечения на этапе
85 реабилитации: 1 группа – лица, получающие интраназально интерферон
86 альфа-2b (n=65) и 2 группа – лица без включения в терапию интерферона
87 альфа-2b (n=65) (таблица 3).

88 В качестве материала для исследования мукозального иммунитета
89 использовали образцы слюны и соскобы эпителиальных клеток со слизистой
90 носоглотки, собранные в одноразовые пробирки. Измерение концентрации

91 sIgA в исследуемых образцах проводили с использованием наборов реагентов
92 для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия) до применения
93 рекомбинантного интерферона альфа-2b и через месяц после завершения
94 курса. Профилактическую терапию проводили с использованием препарата
95 «ВИФЕРОН®» (концентрация действующего вещества составляет 36000
96 МЕ/г), который назначался по схеме с нанесением полоски геля до 0,5 см на
97 предварительно очищенную слизистую носовых ходов - 2 раза в день в
98 течение 30 дней.

99 Статистический анализ полученных результатов проводили с применением
100 пакета прикладных программ Statistica для Windows 10.0 (StatSoftInc., США,
101 2010) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Частоту встречаемости
102 анализируемых признаков выражали в абсолютных и относительных
103 значениях. Достоверность показателей определялась с использованием
104 критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и уровнем доверительной вероятности
105 $p < 0,05$

106 **Результаты исследования и их обсуждение**

107 *Ретроспективный анализ клинических проявлений острого периода* 108 *коронавирусной инфекции у наблюдаемых пациентов в группах* 109 *исследования*

110 Ретроспективный анализ симптомов, которые регистрировались у пациентов в
111 остром периоде после коронавирусной инфекции, данные представлены в
112 таблице 4. В целом, среди всех наблюдаемых 130 пациентов наиболее частыми
113 симптомами были отмечены повышение температуры тела, anosmia,
114 усталость и слабость, боль в мышцах и суставах.

115 Анализ данных медицинской документации и анкетирования по группам
116 наблюдения отразил, что одышка в остром периоде коронавирусной инфекции
117 зарегистрирована в 2,3 раза чаще в первой группе исследования (1-3 месяца
118 после COVID-19) в сравнении со второй (30/57,7% против 17/37,8%; $\chi^2=3,831$,
119 $p=0,05$). Также наиболее часто присутствовало головокружение (12/23,1%
120 против 0/0,0%; $\chi^2=11,851$, $p < 0,001$, соответственно).

121 Оценивая результаты в третьей группе, было выявлено, что сухой кашель в
122 разгар заболевания присутствовал достоверно у 23 (69,7%) больных, чем в
123 первой (21/40,4%; $\chi^2=6,947$, $p=0,009$) и второй группе (21/46,7%; $\chi^2=4,107$,
124 $p=0,043$), соответственно. Выделение мокроты в третьей группе отмечалось 1,4
125 раза чаще, чем в первой (11/33,3% против 8/15,4%; $\chi^2=3,747$, $p=0,05$).
126 Напротив, головокружение у 11/33,3% больных третьей группы достоверно
127 наблюдалось больше, чем во второй (0/0,0%; $\chi^2=17,463$, $p<0,001$,
128 соответственно).

129 Повышение температуры тела, боль в мышцах и суставах, усталость и
130 слабость определены, как лидирующие среди частых клинических проявлений
131 в острый период инфекционного процесса, однако, данные статистической
132 значимости не достигли. Также во всех группах присутствовала
133 симптоматика, характерная для общих проявлений вирусных инфекций: боль
134 в горле, заложенность и отделяемое из носа без достоверных межгрупповых
135 отличий.

136 Согласно данным анкетирования, было отмечено и наличие неврологических
137 нарушений (головная боль, аносмия, дисгевзия) в группах исследования, что
138 может указывать на вероятное поражение клеток нервной ткани, а именно на
139 тропизм вируса SARS-CoV-2 к клеткам данной системы. Следует отметить,
140 что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, как диспепсия,
141 расстройство стула выявлены у значительно меньшего количества лиц в
142 группе исследования. В имеющейся литературе перечисленные симптомы в
143 некоторых случаях были описаны как начальные при инфицировании COVID-
144 19 [27].

145

146 *Ретроспективный анализ клинических проявлений постковидного периода* 147 *у наблюдаемых пациентов в группах исследования*

148 При анализе наиболее распространенных клинических проявлений в
149 постковидный период на основании клинического осмотра, данных анамнеза

150 и проведенного анкетирования выявлены наиболее часто встречающиеся
151 симптомы в группах наблюдения (таблица 5).

152 Среди клинических проявлений в группе раннего постковидного периода
153 достоверно выявлена боль в суставах и мышцах (75,0%) в сравнении с группой
154 позднего периода (48,9%; $\chi^2=7,047$, $p=0,008$), а повышение температуры тела
155 достоверно больше, чем в группе длительного периода (21,2% против 0,0%;
156 $\chi^2=8,018$, $p=0,005$).

157 Оценка постковидных проявлений в группе длительного периода отразила
158 преобладание одышки больше, чем в группе позднего периода (75,8% и 53,3%,
159 соответственно; $\chi^2=4,099$, $p=0,043$), а также боли в суставах мышцах (75,8%
160 против 48,9%; $\chi^2=5,739$, $p=0,017$).

161 Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в сравниваемых
162 группах, в длительном постковидном периоде в подавляющем большинстве
163 случаев среди клинических проявлений также отмечены усталость и слабость,
164 головная боль и головокружение, боль в грудной клетке, кашель,
165 заложенность и отделяемое из носа, выпадение волос и тревожность.

166 Выявленные симптомы в постковидном периоде в нашем исследовании
167 перекликаются с данными других авторов. Так, в исследовании, проведенном
168 группой британских ученых, было показано, что практически 70%
169 наблюдаемых больных имели нарушения одной или нескольких систем
170 организма. Наиболее часто выделялись патологии со стороны респираторной,
171 кардиоваскулярной систем и желудочно-кишечного тракта. Среди всего
172 многообразия клинических проявлений наиболее длительными и часто
173 встречаемыми отмечались астенические проявления, а также скелетно-
174 мышечная боль, одышка [20]. В исследовании под руководством E. Cirulli
175 подтверждаются вышеуказанные данные и установлено, что нарушение
176 обоняния и вкуса, рассеянность внимания и расстройство памяти, одышка,
177 дискомфорт в области грудной клетки с большей частотой отмечались в
178 период реконвалесценции после коронавирусной инфекции [17].

179 Сопоставляя течение острого периода инфекционного процесса и
180 клиническую симптоматику в постковидный период в группах исследования
181 установлено, что anosmia, повышение температуры и нарушение стула
182 являлись наиболее распространенными симптомами. В группе длительного
183 периода определено, что головокружение ($\chi^2=3,911$, $p=0,048$), боль в груди
184 ($\chi^2=9,587$, $p=0,002$) и одышка ($\chi^2=8,932$, $p=0,003$) были зарегистрированы как
185 в период разгара инфекции, так и после нее. Согласно данным, имеющимся на
186 текущий момент, установлено, сохранение ряда симптомов и
187 продолжительное поражение многих органов и систем описывают как
188 комплекс механизмов, вызванных вирусом SARS-CoV-2, приводящий к
189 развитию полиорганных патологий [16,34].

190

191 ***Исследование секреторного иммуноглобулина А (sIgA) у наблюдаемых***
192 ***групп пациентов***

193 Для исследования sIgA в образцах слюны и соскобах со слизистой носоглотки
194 была определена условная норма изучаемых показателей и на основании этих
195 данных произведена оценка иммунологических параметров в группах
196 исследования (таблица 6).

197 Анализ sIgA в образцах слюны в группе больных на профилактической
198 терапии интерфероном альфа-2b во временном промежутке 1-3 месяца после
199 перенесенной COVID-инфекции отразил статистически значимое повышение
200 его уровня sIgA слюны в сравнении с исходными показателями: $1,84 \pm 0,28$ и
201 $5,78 \pm 1,96$ мг/мл, соответственно, $p=0,001$. Полученные данные при
202 исследовании параметров у пациентов в периоде от 6 до 9 месяцев после
203 перенесенной инфекции, также находившихся на терапии интраназальным
204 интерфероном, не показали статистически значимых отличий, при этом
205 выявлено незначительное повышение уровня sIgA, в сопоставлении с
206 первоначальными данными.

207 При анализе соскобов эпителиальных клеток со слизистой носоглотки у лиц в
208 группе до 3 месяцев периода реконвалесценции, находящихся на

209 профилактической терапии с интерфероном альфа-2b, определено
210 достоверное повышение уровня sIgA: $28,61 \pm 3,0$ и $39,83 \pm 3,85$ мг/мл,
211 соответственно, $p=0,007$.

212 В ходе исследования группы больных без профилактической терапии
213 полученные результаты об уровнях секреторного иммуноглобулина А в
214 образцах слюны и назальных смывах отразили стойко сохраняющиеся
215 сниженные показатели изучаемых параметров на протяжении 9 месяцев
216 постинфекционного периода.

217 При интерпретации изучаемых параметров между группами в зависимости от
218 проведения профилактической терапии выявлено статистически достоверное
219 увеличение показателей sIgA в назальных смывах у лиц, получавших
220 интраназально интерферон альфа-2 во всех временных интервалах периода
221 наблюдения в сравнении с группой лиц без терапии.

222 При анализе дополнительного анкетирования в первой группе наблюдения со
223 времени назначения и за весь период профилактического лечения не было
224 зарегистрировано случаев респираторных инфекций. Напротив, среди
225 респондентов в группе без терапии заболевания выявлены в 27,6% случаев
226 ($18/65$), $\chi^2=20,893$, $p<0,001$. Нежелательных явлений у наблюдаемых
227 пациентов обеих групп не зафиксировано.

228 Таким образом, в нашем исследовании проанализирована возможность
229 использования интерферона альфа-2b в периоде реконвалесценции после
230 перенесенной коронавирусной инфекции. Критерием оценки местного
231 иммунного ответа на использование интерферона альфа-2b послужил один из
232 мукозальных параметров, а именно, концентрация sIgA в слюне и назальных
233 соскобах у больных после коронавирусной инфекции в зависимости от
234 времени, прошедшего после заболевания. Интраназальное применение
235 интерферона альфа-2b в периоде реабилитации после COVID-19 отразило
236 клиническую эффективность в виде отсутствия наслоения ОРВИ. Анализ
237 результатов мукозального иммунитета показал статистически достоверный
238 прирост более чем в 3 раза уровня sIgA в слюне и 1,5 раза в назальных смывах

239 в группе лиц, находившихся на этапе реабилитации с интерфероном альфа-2b
240 в первые 3 месяца, прошедшие после заболевания. Проведенные исследования
241 показали, что при стимуляции мукозального иммунитета в ближайшие сроки
242 после окончания заболевания, минимизируются риски развития других
243 респираторных заболеваний. Месяц после инфекционного процесса оказался
244 критическим по снижению уровня одного из факторов мукозального
245 иммунитета, а именно sIgA, что подчеркивает его значимость в обеспечении
246 защиты пациентам в самые ранние сроки.

247 При более поздних сроках после перенесенной COVID-инфекции у лиц,
248 прошедших курс реабилитации с интерфероном альфа-2b, отмечаются
249 умеренно повышенные показатели sIgA, в сравнении с исходными данными,
250 практически до верхних значений условной нормы и клинически
251 сохраняющийся защитный эффект в виде отсутствия респираторных
252 заболеваний в постинфекционный период.

253 В группе лиц, не получавших профилактическую терапию интерферона альфа-
254 2b в период реабилитации выявлено снижение показателей мукозального
255 иммунитета, подтвержденного значениями sIgA, из чего можно заключить,
256 что данная категория лиц подвержена более высокому риску других
257 респираторных патологий, как и отмечалось в аналогичный период
258 наблюдения.

259 **Заключение.**

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

266 Лица, перенесшие коронавирусную инфекцию, имеют сниженные показатели
267 одного из компонентов мукозального иммунитета – sIgA, что с большой

268 вероятностью является фактором риска развития других респираторных
269 инфекций.

270 В период реабилитации при интраназальном применении интерферона альфа-
271 2b наиболее выраженное восстановление sIgA в слюне и соскобах эпителия
272 носоглотки до нормальных значений наблюдалось у больных в первые 3
273 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции.

274 Назначение интерферона альфа-2b в форме геля пациентам в постковидном
275 периоде позволяет в сроке до 9 месяцев (период наблюдения) после
276 заболевания поддерживать нормальные значения sIgA и предупреждать
277 развитие респираторных инфекционных патологий.

278 В группах лиц после COVID-19, не прошедших курсовое лечение
279 интерфероном альфа-2b, sIgA имеет тенденцию к снижению, а также отмечено
280 наложение респираторных инфекций в постковидном периоде.

281 Установленная клинко-иммунологическая эффективность интраназального
282 использования интерферона альфа-2b может позволить рекомендовать его в
283 качестве нормализации мукозального иммунитета и профилактики
284 респираторных заболеваний в периоде реабилитации лицам, перенесшим
285 новую COVID-19 инфекцию.

ТАБЛИЦЫ

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
<ul style="list-style-type: none"> • Женщины / Women • Мужчины / Men 	78,4% (102) 21,6% (28)	86,7% (13) 13,3% (2)
Средний возраст, лет Average age, years	48,5±1,2	32±5,66

Примечания: % (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 перенесенной COVID-19 инфекции

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

Временной интервал после COVID-19 инфекции Time interval after COVID-19 infection	Группа исследования Study Group n=130
I (1-3 месяца) I (1-3 months)	52 (40,0%)
II (3-6 месяцев) II (3-6 months)	45 (34,6%)
III (6-9 месяцев)	33 (25,4%)

III (6-9 months)	
------------------	--

Примечание: n (%) – абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных

Note: n (%) – absolute and relative data indicators in the examined patients

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от сроков после перенесенной COVID-19 инфекции и проводимой терапии на этапе реабилитации

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

Временной интервал после COVID-19 инфекции Time interval after COVID-19 infection	1 группа на терапии Group with therapy n=65	2 группа без терапии Group without therapy n=65
I (1-3 месяца) I (1-3 months)	27 (41,6%)	25 (38,4%)
II (3-6 месяцев) II (3-6 months)	21 (32,3%)	24 (37%)
III (6-9 месяцев) III (6-9 months)	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

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	Группа исследования Study group n=130			Всего Total n=130	p
	I (1-3 мес) I (1-3 months) n=52 (1)	II (3-6 мес) II (3-6 months) n=45 (2)	III (6-9 мес) III (6-9 months) n=33 (3)		
Повышение температуры тела Body temperature rise	75,0% (39)	60,0% (27)	72,7% (24)	69,3% (90)	1,2=0,11 1,3=0,81 2,3=0,24
Чувство нехватки воздуха Feeling shortness of breath	30,8% (16)	24,4% (11)	21,2% (7)	26,1% (34)	1,2=0,48 1,3=0,33 2,3=0,73
Одышка Dyspnoea	57,7% (30)	37,8% (17)	39,4% (13)	46,1% (60)	1,2=0,05 1,3=0,1 2,3=0,88
Боль в грудной клетке Chest pain	25,0% (13)	24,4% (11)	9,1% (3)	20,7% (27)	1,2=0,95 1,3=0,06 2,3=0,081
Сухой кашель Dry cough	40,4% (21)	46,7% (21)	69,7% (23)	50,0% (65)	1,2=0,53 1,3=0,009

					2,3=0,043
Мокрота Sputum	15,4% (8)	20,0% (9)	33,3% (11)	21,5% (28)	1,2=0,55 1,3=0,05 2,3=0,183
Боль в горле Sore throat	50,0% (26)	42,2% (19)	54,5% (18)	48,4% (63)	1,2=0,44 1,3 =0,68 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)	1,2=0,53 1,3 =0,31 2,3=0,67
Аносмия Anosmia	67,3% (35)	71,1% (32)	57,6% (19)	66,1% (86)	1,2=0,68 1,3 =0,36 2,3=0,21
Дисгевзия Dysgeusia	40,4% (21)	26,7% (12)	27,3% (9)	32,3% (42)	1,2=0,15 1,3 =0,21 2,3=0,95
Головная боль Headache	38,5% (20)	26,7% (12)	24,2% (8)	30,7% (40)	1,2=0,21 1,3 =0,17 2,3=0,88
Головокружение Dizziness	23,1% (12)	0,0% (0)	33,3% (11)	17,6% (23)	1,2<0,001 1,3=0,3 2,3<0,001
Усталость, слабость Fatigue, weakness	65,4% (34)	68,9% (31)	75,8% (25)	69,3% (90)	1,2=0,71 1,3 =0,31 2,3=0,5
Снижение аппетита	26,9% (14)	17,8% (8)	15,2% (5)	20,7% (27)	1,2=0,28 1,3 =0,2

Loss of appetite					2,3=0,75
Диспепсия Dyspepsia	9,6% (5)	8,9% (4)	15,2% (5)	10,7% (14)	1,2=0,9 1,3 =0,44 2,3=0,39
Нарушения стула Altered defecation pattern	7,7% (4)	8,9% (4)	6,1% (2)	7,7% (10)	1,2=0,83 1,3 =0,77 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)	1,2=0,35 1,3 =0,23 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	Группа исследования в постковидном периоде Study group in post-COVID period n=130			Всего Total n=130	p
	I – ранний (1-3 мес) I-early n=52 (1)	II – поздний (3-6 мес) II – late n=45 (2)	III – длительный (6-9 мес) III – long-lasting n=33 (3)		
Усталость, слабость Fatigue, weakness	63,5% (33)	53,3% (24)	69,7% (23)	61,5% (80)	1,2=0,3 1,3=0,64 2,3=0,14
Головная боль Headache	34,6% (18)	37,8% (17)	45,5% (15)	38,5% (50)	1,2=0,83 1,3=0,36 2,3=0,43
Головокружение Dizziness	36,5% (19)	37,8% (17)	57,6% (19)	42,3% (55)	1,2=1 1,3=0,06 2,3=0,08
Боль в грудной клетке Chest pain	30,8% (16)	35,6% (16)	42,4% (14)	35,4% (46)	1,2=0,6 1,3=0,27 2,3=0,54

Одышка Dyspnoea	71,2% (37)	53,3% (24)	75,8% (25)	66,1% (86)	1,2=0,07 1,3=0,64 2,3=0,043
Кашель Cough	46,2% (24)	42,2% (19)	48,5% (16)	45,4% (59)	1,2=0,7 1,3=0,83 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)	1,2=0,008 1,3=0,94 2,3=0,017
Аносмия Anosmia	26,9% (14)	26,7% (12)	18,2% (6)	24,6% (32)	1,2=0,97 1,3=0,35 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)	1,2=0,76 1,3=0,81 2,3=0,62
Дисгевзия Dysgeusia	26,9% (14)	26,7% (12)	18,2% (6)	24,6% (32)	1,2=0,97 1,3=0,35 2,3=0,38
Снижение аппетита Loss of appetite	26,9% (14)	22,2% (10)	21,2% (7)	23,8% (31)	1,2=0,6 1,3=0,55 2,3=0,91
Нарушения стула Altered defecation pattern	30,8% (16)	40,0% (18)	33,3% (11)	34,6% (45)	1,2=0,34 1,3=0,8 2,3=0,55

Сухость и покраснение глаз Eye dryness and redness	28,8% (15)	26,7% (12)	21,2% (7)	26,1% (34)	1,2=0,81 1,3=0,43 2,3=0,58
Выпадение волос Hair loss	34,6% (18)	35,6% (16)	42,4% (14)	36,9% (48)	1,2=0,92 1,3=0,46 2,3=0,54
Снижение памяти, внимания Hypomnesia	34,6% (18)	26,7% (12)	30,3% (10)	30,7% (40)	1,2=0,4 1,3=0,68 2,3=0,72
Тревожность Anxiety	36,5% (19)	37,8% (17)	39,4% (13)	37,7% (49)	1,2=0,9 1,3=0,8 2,3=0,88
Повышение температуры тела Body temperature rise	21,2% (11)	8,9% (4)	0,0% (0)	11,5% (15)	1,2=0,09 1,3=0,005 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.

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

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

Участки забора 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: # – $p < 0.001$.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Хасанова Альбина Альбертовна – аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Адрес: 432049 г.Ульяновск, ул.Аблукова, дом. 89.

Телефон: +7 (983) 169-18-54

E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Khasanova Albina A. – postgraduate student of the Department of Infectious diseases of the Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Address: 89 Ablukova str., Ulyanovsk, 432049, Russian Federation

Phone: +7 (983) 169-18-54

E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5А

Телефон: +7 (963) 782-35-23

E-mail: monolit.96@mail.ru

Kostinov Mikhail P. – Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, PhD,MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Head of the Russian Journal of Infection and Immunity

Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Address: 5A Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russian Federation

Phone: +7 (963) 782-35-23

E-mail: monolit.96@mail.ru

Соловьева Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Адрес: 432002, г.Ульяновск, ул.Радищева, д.42

Телефон: +7 (951) 096-73-23

E-mail: irsol126@mail.ru

Soloveva Irina L. – PhD (Medicine), Professor of the Department of Pediatrics of the Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Address: 42 Radishchev St., Ulyanovsk, 432002, Russian Federation

Phone: +7 (951) 096-73-23

E-mail: irsol126@mail.ru

Никитина Татьяна Николаевна - кандидат медицинских наук, главный эксперт управления аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Адрес: 127051 Москва, Петровский бульвар д. 8 стр. 2

Телефон: +7 (965) 132-38-95

E-mail: tatyana-gisk@yandex.ru

Nikitina Tatyana N.– PhD (Medicine), Chief Expert of the Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators Department of the Center for Examination and Control of Medical Immunobiological Preparations dFederal State Budgetary

Institution «Scientific centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Address: Petrovsky boulevard, 8 building 2, 127051, Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (965) 132-38-95

E-mail: tatyana-gisk@yandex.ru

Хромова Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5А

Телефон: +7 (916) 362-77-57

E-mail: kate.khromova@mail.ru

Khromova Ekaterina.A. – PhD (Medicine), Senior Researcher of the Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Address: 5A Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russian Federation

Phone: +7 (916) 362-77-57

E-mail: kate.khromova@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

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

DYNAMICS OF CLINICAL SYMPTOMS AND SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A IN PATIENTS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КЛИНИКА, ИММУНОГЛОБУЛИН А И COVID-19

CLINIC, IMMUNOGLOBULIN A AND COVID-19

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

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

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 6, количество рисунков – 0.

27.09.2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: Руководство для врачей (изд. 1-е) под ред. Костинова М.П., Адамяна Л.В., Черданцева А.П., Озерецковского Н.А. – М.: Группа МДВ, 2022. 98 с.	Vaccination and emergency immunoprophylaxis of infectious diseases in pregnant and lactating women: A guide for doctors (ed. 1st). Ed. Kostinov M.P., Adamyan L.V., Cherdantsev A.P., Ozeretskovsky N.A. – М.: MDV Group.2022. 98 p. (in Russian)	-
2	Иммуноткоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. Под	Immunocorrection in pediatrics. A practical guide for	-

	ред. Костинова М.П. М.: Медицина для всех, 1997. 111 с	doctors. Ed.: Kostinov M.P. M.: Medicine for All. 1997. 111 p. (in Russian)	
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. Immunology, 2020, vol.41, no.1, pp.83–91 (In Russian)	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.: МДВ:.2020. 112 с.	Kostinov M.P. Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19). The allowance for doctors. Moscow: MDV, 2020. 112p. (in Russian)	https://vakcina.ru/files/tmpfiles/upload-documents/COVID-19/osnovy-immunoreabilitacii-covid19--kostinov.pdf

5	<p>Костинов М.П. Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: МДВ, 2020</p>	<p>Kostinov MP, Svitich OA, Markelova EV. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Vremennoe posobie dlja vrachej. Moscow; 2020 (In Russian)</p>	<p>https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/05/im-covid.pdf</p>
6	<p>Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Винницкая А.Б., Хромова Е.А., Бишева И.В., Сходова С.А., Захарова В.В., Баранова И.А., Костинов М.П. Мукозальный иммунитет респираторной системы у медицинских работников, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № S1. С.47</p>	<p>Kryukova N.O., Abramova N.D., Vinnitskaya A.B., Khromova E.A., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Zakharova V.V., Baranova I.A., Kostinov M.P. Mucosal immunity of the respiratory system in medical workers who have undergone COVID-19. Cardiovascular</p>	<p>https://www.elibrary.ru/download/elibrary_45556786_41279122.pdf</p>

		therapy and prevention. 2021, vol. 20. no. S1. S. 47. (in Russian)	
7	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. Secretary immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19. Pul'monologiya. 2021, vol.31, no.6, pp.792–798 (in Russian)	DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798
8	Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация. Монография / 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. Monograph / under. ed. A.G.Chuchalin,	DOI:10.1080/17512433.2021.1902303

		O.A.Svitich, M.P.Kostinov. - M.: Group MDV, 2022. 128 p. (in Russian)	
9	Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., Шитова А.Д., Осипцов В.Н., Арифиллина Л.Р. и др. 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.et al. 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 Russian)	DOI: 10.36233/0507-4088-99
10	Хасанова А.А., Костинов М.П., Соловьева И.Л., Жукова Е.Ю., Лушина Е.С. Заболеваемость и популяционный иммунитет к	Khasanova A., Kostinov M.,Soloveva I., Zhukova E., Lushina E. Morbidity and	DOI: 10.52341/20738080_2022_118_3_67

	<p>SARS-COV-2 населения Ульяновской области в эпидемический сезон COVID-19. Медицинский вестник МВД.2022.Т.3, №118. С.67–71.</p>	<p>population immunity to SARS-COV-2 in the population of the Ulyanovsk region in the epidemic season of COVID-19. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. 2022, vol.3, no.118, pp. 67–71 (in Russian)</p>	
11	<p>Чучалин Респираторная медицина. Руководство. 2-е изд. Т. 2. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ЛитТерра, 2017. 544 с.</p>	<p>Respiratory medicine. Management. 2nd ed. Т. 2. / ed. A.G. Chuchalin. – М.: LitTerra, 2017. 544 p. (in Russian)</p>	
12	<p>Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H, Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and</p>	<p>-</p>	<p>DOI:10.1186/s40249-020-00646-x</p>

	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, p.29.		
13	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, p.327.	-	DOI: 10.1016/J.IJID.2020.09.016
14	Albina Khasanova, Mikhail Kostinov, Irina Soloveva, Olga Kalinovskaya, Pradeep Baghel, Maksim Abdulkin. The effect of interferon-alpha-2b therapy on humoral immunity after COVID-19 infection. ERJ Open Research, 2022, vol.8, p.223	-	DOI: 10.1183/23120541.LSC-2022.223.
15	Ben-Zuk N, Dechtman ID, Henn I, Weiss L, Afriat A, Krasner E, Gal Y. Potential Prophylactic	-	DOI:10.3390/v13071292

	Treatments for COVID-19. Viruses. 2021, vol.13, no.7, pp.1292.		
16	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.603–5	-	DOI: 10.1001/jama.2020.12603
17	Cirulli E.T., Schiaboet Barrett K.M., Riffle S., Bolze A., Neveux I., Dabe S. Grzymski 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
18	D.Wang, 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	-	DOI: 10.1001/jama.2020.1585

	Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA.2020, vol.323, no.11, pp.1061–1069		
19	Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity?, Clin. Microbiol. Infect. 2020, vol.26, p.1448	-	DOI:10.1016/J.CMI.2020.07.028
20	Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, 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, p.e048391.	-	DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391

21	Dos Santos JMB, do Amaral JB, França CN, Monteiro FR, Alvares-Saraiva AM, Kalil S, Durigon EL, Oliveira DBL, Rodrigues SS, Heller D, Welter EAR, Pinho JRR, Vieira RP, Bachi ALL. Distinct Immunological Profiles Help in the Maintenance of Salivary Secretory IgA Production in Mild Symptoms COVID-19 Patients. Front Immunol. 2022,vol.13, pp.890887	-	DOI:10.3389/fimmu.2022.890887
22	Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for	-	DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

	Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020, vol.382, no.18, pp.1708–1720.		
23	J.J. Zhang, X.Dong, Y.Y.Caoet, YD Yuan, YB Yang, YQ Yan, CA Akdis, YD Gao.Clinical characteristics of 140 patients infected by SARSCoV-2 in Wuhan, China.Allergy. 2020, vol.75, no.7, pp.1730–1741	-	DOI: 10.1111/all.14238.
24	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
25	L Chen, HG Liu, W Liu, J Liu, K Liu, J Shang, Y Deng, S Wei. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. 2020, vol.43, no.3, pp.203–208	-	DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005

26	L.Kui, Y.Y.Fang, Y.Deng, W Liu, MF Wang, JP Ma, W Xiao, YN Wang, MH Zhong, CH Li, GC Li, HG Liu.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
27	M.L.Holshue, C.De Bolt, S.Lindquistet, KH Lofy, J Wiesman, H Bruce, C Spitters, K Ericson, S Wilkerson, A Tural, G Diaz, A Cohn, L Fox, A Patel, SI Gerber, L Kim, S Tong, X Lu, S Lindstrom, MA Pallansch, WC Weldon, HM Biggs, TM Uyeki, SK Pillai; 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

28	N.Kryukova, N.Abramova, E.Khromova, S.Skhodova, I.Bisheva, D.Pakhomov, A.Vinnitskaya, M.Kostinov, I.Baranova, O.Svitich. Assessment of mucosal and systemic phagocytosis in Health Care Professionals (HCPs) in the post COVID-19 period. ERJ Open Research 2022, vol.8, p.208	-	DOI: 10.1183/23120541.LSC-2022.208
29	N.Kryukova, N.Abramova, E.Khromova, V.Zakharova, S.Skhodova, I.Bisheva, A.Vinnitskaya, M.Kostinov, I.Baranova, O.Svitich, A.Chuchalin.The mucosal immunity of the respiratory tract in COVID-19 convalescent healthcare professionals. European Respiratory Journal Sep 2021,vol.58 (suppl 65) OA4307	-	DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4307

30	O.A.Svitich, N.D,Abramova, I. V.Bisheva, E.A.Khromova, S.A.Skhodova, N.O.Kryukova, I.A.Baranova, A.G.Chuchalin,V.B.Polishchuk, D.V.Pakhomov, V.N.Osiptsov, V.R.Tatevosov, M.L.Yurinskaya, M.P. Kostinov. The level of sIgA in nasal secretions and the incidence of complications in hospitalized patients with COVID-19 against an immunotropic drug. ERJ Open Research 2022, vol.8, p.258	-	DOI: 10.1183/23120541.LSC-2022.258
31	Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARSCoV-2 Infection. Front. Immunol. 2020, vol.11, p.611337	-	DOI:10.3389/fimmu.2020.611337
32	Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H,	-	DOI:10.1016/j.virol.2020.08.011

	Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. Virology. 2020, vol.551, pp.1–9		
33	T.P.Ospelnikova, D.S.Levitskaya, L.V.Kolodyazhnaya, A.D.Shitova, V.N. Osiptsov, N.O.Kryukova, D.V.Pakhomov, E.A.Khromova, L.Arifullina, I.A. Baranova, A.G.Chuchalin, M.P.Kostinov, O.A.Svitich. The biological activity of interferons in post-COVID syndrome. ERJ Open Research 2022, vol.8, p.240	-	DOI: 10.1183/23120541.LSC-2022.240
34	Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN,	-	DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1

	<p>Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR; 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.993–8</p>		
35	<p>Tolba K.M., Omirah M.A., Hussein A., Saeed H. Assessment and Characterization of Post-COVID-19 manifestations, Int.</p>	-	DOI:10.1111/IJCP.13746

	J. Clin. Pract.2021, vol.75, no.3, p.e13746		
36	Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler 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
37	Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Viant C, Gaebler C, Cipolla M, Hoffmann HH, Oliveira TY, Oren DA, Ramos V, Nogueira L, Michailidis E, Robbiani DF, Gazumyan A, Rice CM, Hatziioannou T, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. Sci Transl Med. 2021, vol.13, no.577, p.eabf1555	-	DOI: 10.1126/scitranslmed.abf1555
38	Yang Y.,Lu Q., Liu M., Wang Y. Zhang A, Jalali N, Dean EN,	-	DOI:10.1101/2020.02.10.20021675

	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		
--	---	--	--