НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова»

УДК: 616.98:578.834.1-036.8:615.371(574) (043.3) На правах рукописи

МАДЕНБАЕВА АҚЖАН МҮСІЛІМБЕККЫЗЫ

Клинико-иммунологические особенности состояния после COVID-19 и факторы риска его развития у пациентов, вакцинированных вакциной QazCovid-in

8D10102 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
к.м.н., ассоц. проф. Курмангалиева С.С.
к.м.н., проф. Базаргалиев Е.Ш.

Зарубежный консультант
PhD, MPhil, проф. Гржибовский А.М.
(Российская Федерация)

Республика Казахстан
Актобе, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ 3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ 4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 7
ВВЕДЕНИЕ 9
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1 Распространенность состояния после COVID-19: глобальные эпидемиологические тенденции 15
1.2 Клинические проявления и органоспецифические варианты течения состояния после COVID-19 16
1.3 Влияние вакцинации против SARS-CoV-2 на риск развития и клиническое течение состояния после COVID-19 27
1.4 Особенности гуморального и клеточного иммунитета при состоянии после COVID-19 с учетом вакцинации против SARS-CoV-2 30
1.5 Факторы риска развития состояния после COVID-19: предшествующие инфицированию и связанные с инфекцией SARS-CoV-2 34
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 38
2.1 Объект и дизайн исследования 38
2.2 Объем выборки и формирование групп 38
2.3 Клинико-анамнестические методы исследования 41
2.4 Лабораторные методы исследования 42
2.4.1 Оценка гуморального иммунитета 43
2.4.2 Оценка клеточного иммунитета 45
2.5 Статистические методы исследования 48
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 49
3.1 Сравнительная демографическая и клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп 49
3.2 Клинические варианты и структура симптомов состояния после COVID-19 в зависимости от вакцинального статуса 56
3.3 Сравнительная характеристика показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от вакцинального статуса 67
3.4 Факторы, ассоциированные с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in 70
3.5 Разработка и оценка прогностической модели риска развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in 77
4 ОБСУЖДЕНИЕ 82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 89
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 90
ПРИЛОЖЕНИЯ 101

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления (изменения от 2006 г.).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.01.2022 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении государственных общеобязательных стандартов образования всех уровней образования от 31 октября 2018 года №604 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 1 ноября 2018 года, №17669).

ГОСТ 7.32-2017. (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования и правила

Клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19». РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК). Клинические протоколы МЗ РК от 15 июля 2020 года№106.

Клинический протокол диагностики и лечения «Состояние послеCOVID-19(постковидный синдром) у взрослых». РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Клинические протоколы МЗ РК от 30 января 2023 года №178.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Аденовирусная векторная вакцина – вакцина, в которой используется вирусный вектор для доставки генетического материала, кодирующего требуемый антиген, в клетки-хозяева реципиента.

Антитела класса IgG – иммуноглобулины, обеспечивающие длительную специфическую защиту организма и являющиеся основным показателем сформированного гуморального иммунного ответа после инфекции или вакцинации.

Бустерная вакцинация – это введение дополнительной дозы вакцины после завершения первичного курса вакцинации с целью восстановления или усиления иммунной защиты, которая может снижаться с течением времени. Срок введения бустерной дозы определяется действующими рекомендациями и зависит от типа вакцины и эпидемиологической ситуации.

Гибридный иммунитет – форма специфического приобретённого иммунитета, формирующаяся в результате сочетания перенесённой инфекции и вакцинации независимо от их последовательности. Характеризуется сочетанием постинфекционного и поствакцинального иммунных ответов и, как правило, обеспечивает более широкий и устойчивый иммунный ответ по сравнению только с вакцинацией или только с перенесённой инфекцией.

Гуморальный иммунитет – компонент адаптивного иммунитета, опосредованный В-лимфоцитами, их дифференцировкой в плазматические клетки и выработкой антител, специфически распознающих антигены и участвующих в их нейтрализации и элиминации.

Иммунный ответ – комплекс последовательных реакций иммунной системы, возникающих в ответ на воздействие инфекционного агента или вакцинации и направленных на его устранение.

Клеточный иммунитет – совокупность защитных механизмов организма, реализуемых преимущественно Т-лимфоцитами, натуральными киллерными клетками и другими иммунокомпетентными клетками, обеспечивающими распознавание и уничтожение инфицированных клеток.

Клинический вариант течения состояния после COVID-19 – совокупность симптомов с преимущественным поражением определённой системы органов, формирующая самостоятельный фенотип заболевания (неврологический, респираторный, кардиальный, ревматический, гастроинтестинальный и другие варианты).

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи.

мРНК-вакцины – вакцины, содержащие молекулу матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), которая кодирует определённый антиген возбудителя.

Напряженность гуморального иммунитета – степень выраженности специфического антительного ответа, оцениваемая по концентрации иммуноглобулинов к антигенам SARS-CoV-2.

Персистенция симптомов – сохранение или повторное возникновение клинических проявлений после завершения острой фазы инфекционного заболевания.

Поствакцинальный иммунитет – это специфический иммунитет, формирующийся в организме после введения вакцины, обусловленный развитием гуморального и/или клеточного иммунного ответа к антигенам возбудителя, обеспечивающий защиту от инфекции или снижение тяжести заболевания при последующем контакте с патогеном.

Постинфекционный иммунитет – это иммунитет, формирующийся после перенесенной естественной инфекции в результате взаимодействия организма с возбудителем, характеризующийся развитием специфического гуморального (антитела) и клеточного (Т-клетки памяти) иммунного ответа.

Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) – это состояние, при котором симптомы возникают вовремя или после перенесенной инфекции и сохраняются более двенадцати недель, не поддающиеся объяснению через другие диагнозы. Это состояние может проявляться различными симптомами, поражающими разные системы организма и изменяющимися со временем.

Статус вакцинации – характеристика пациента, отражающая факт проведения вакцинации против COVID-19, её полноту, тип применённой вакцины и сроки иммунизации.

Субпопуляционный состав лимфоцитов – группы иммунокомпетентных клеток, различающиеся по фенотипическим и функциональным характеристикам и идентифицируемые с использованием кластеров дифференцировки (CD-маркеров).

Т-лимфоциты – популяция лимфоцитов, обеспечивающая клеточный иммунный ответ, включающая Т-хелперы, цитотоксические Т-клетки и регуляторные Т-клетки.

Факторы риска – демографические, клинические, антропометрические, иммунологические и иные характеристики, статистически ассоциированные с повышенной вероятностью развития состояния после COVID-19.

γδ-Т-лимфоциты − субпопуляция CD3+ Т-клеток, экспрессирующая рецептор TCRγδ и участвующая в раннем распознавании и уничтожении инфицированных или повреждённых клеток, а также в регуляции воспалительного и противовирусного иммунного ответа.

$CD3^+$Т-лимфоциты − общая популяция Т-лимфоцитов, экспрессирующих на поверхности комплекс CD3, который участвует в распознавании антигена и передаче сигнала внутрь клетки.

$CD3^-CD19^+$ В-лимфоциты – клетки иммунной системы, отвечающие за синтез антител и формирование гуморального иммунитета.

$CD3^+HLA\text{-}DR^+$ − популяция активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточный маркер CD3 и молекулу HLA-DR, появление

которой на поверхности клеток отражает их позднюю или продолжающуюся активацию.

$CD3^+CD4^+$ Т-хелперы − субпопуляция Т-лимфоцитов, регулирующая иммунный ответ посредством продукции цитокинов и активации В-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток.

$CD3^+CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты − субпопуляция Т-лимфоцитов, распознающая и уничтожающая инфицированные, опухолевые и иные изменённые клетки организма, а также участвующая в формировании клеточной иммунологической памяти.

$CD3^-CD16^+CD56^+$ NK-клетки − лимфоциты врождённого иммунитета, обладающие способностью уничтожать инфицированные вирусом и опухолевые клетки без предварительной сенсибилизации.

$CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клетки − популяция лимфоцитов, одновременно экспрессирующая Т-клеточный маркер CD3 и маркеры NK-клеток CD16 и CD56. Эти клетки обладают цитотоксическими и иммунорегуляторными свойствами и участвуют во взаимодействии врождённого и адаптивного иммунитета.

$CD3^+CD25^+$ − субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующих α-цепь рецептора интерлейкина-2 (CD25), включающая активированные Т-лимфоциты и часть регуляторных Т-клеток.

$CD4^+CD8^+$ − субпопуляция двойных позитивных Т-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих корецепторы CD4 и CD8.

CD4/CD8 − иммунорегуляторный индекс, отражающий соотношение содержания CD4+ Т-хелперов и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов.

HLA-DR − молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, участвующая в представлении антигенов Т-лимфоцитам. Экспрессия HLA-DR на Т-лимфоцитах служит показателем их поздней или продолжающейся активации.

QazCovid-in (QazVac) – это инактивированная цельновирионная вакцина против SARS-CoV-2, разработанная на основе убитого вируса, предназначенная для формирования специфического гуморального и клеточного иммунного ответа и профилактики COVID-19.

SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Coronaviridae, являющийся возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АПФ2	-	ангиотензин превращающий фермент 2
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	-	доверительный интервал
ИЛ-2	-	интерлейкин-2
ИЛ-6	-	интерлейкин-6
ИМТ	-	индекс массы тела
ИФА	-	иммуноферментный анализ
КДЛ	-	клинико-диагностическая лаборатория
КП	-	клинический протокол
КТ	-	компьютерная томография
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
МЗ РК	-	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
мРНК	-	матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
ОПП	-	острое повреждение почек
ОР	-	относительный риск
ОШ	-	отношение шансов
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РК	-	Республика Казахстан
рСКФ	-	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД	-	сахарный диабет
СПОТ	-	синдром постуральной ортостатической тахикардии
СРБ	-	С-реактивный белок
США	-	Соединенные Штаты Америки
ФНО-α	-	фактор некроза опухоли альфа
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
aOR	-	adjusted Odds Ratio – скорректированное отношение шансов
CD	-	кластер дифференцировки
COVID-19	-	коронавирусная инфекция 2019 года
D-димер	-	продукт распада фибрина, лабораторный показатель активации свертывания крови и фибринолиза
DLCO	-	диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода
HLA-DR	-	антиген главного комплекса гистосовместимости II класса; на Т-лимфоцитах является маркером активации
IFN-γ	-	интерферон гамма
IgA	-	иммуноглобулин класса А
IgG	-	иммуноглобулин класса G

IgG1	-	иммуноглобулин G подкласса 1
IgG3	-	иммуноглобулин G подкласса 3
NK	-	натуральные киллерные клетки
NKT	-	естественные киллерные Т-клетки
OR	-	Odds Ratio (отношение шансов)
S-белок	-	спайковый, или шиповидный, белок SARS-CoV-2
SARS-CoV-2	-	англ. Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
Th1	-	Т-хелперы 1-го типа
β-клетки	-	инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы
γδ-Т-лимфоциты	-	Т-лимфоциты, экспрессирующие γδ-вариант Т-клеточного рецептора

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала одной из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем XXI века. По данным официального онлайн-мониторинга, на 24 июня 2026 года в мире было зарегистрировано 540 777 529 случаев заражения новой коронавирусной инфекцией и 6 331 966 летальных исходов. В Республике Казахстан за период пандемии выявлено 1 305 649 случаев заболевания, погибли от COVID-19 – 13 661 человек [1]. Несмотря на существенное снижение заболеваемости, частоты госпитализаций и смертности благодаря массовой вакцинации населения и совершенствованию лечебно-диагностических подходов, долгосрочные последствия перенесённой инфекции SARS-CoV-2 сохраняют высокую актуальность.

Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) – признаки и симптомы, которые развиваются после инфекции COVID-19, продолжаются свыше 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [2]. По данным двух крупных метаанализов, распространённость состояния после COVID-19 во всем мире составляет от 36 до 42%, достигая в отдельных регионах мира 51%, что подтверждает глобальный масштаб данной проблемы [3,4].

Характерной особенностью состояния после COVID-19 является выраженная клиническая гетерогенность. Описано более 200 симптомов, затрагивающих практически все органы и системы. Наиболее распространены астения, хроническая усталость, нарушения памяти и концентрации внимания, тревожно-депрессивные расстройства, головная боль, нарушения сна, миалгии, артралгии, одышка, кашель, сердцебиение и выпадение волос [5,6]. Многообразие проявлений свидетельствует о системном характере патологического процесса и определяет необходимость выделения клинических вариантов его течения.

Несмотря на активное изучение данной проблемы, патогенетические механизмы формирования состояния после COVID-19 в настоящее время остаются мало изученными. Особый интерес представляют иммунологические нарушения, сохраняющиеся спустя месяцы после инфекции [7]. У пациентов выявляются изменения содержания $CD4^+$ Т-хелперов, $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK и NKT-клеток, а также признаки хронической активации иммунной системы. Длительная активация Т-лимфоцитов и нарушение регуляции иммунного ответа рассматриваются как возможные механизмы поддержания воспаления и персистенции симптомов [8]. Одновременно у части пациентов сохраняются повышенные уровни антител к SARS-CoV-2, тогда как у других наблюдается снижение напряжённости постинфекционного гуморального иммунитета [9]. Дисбаланс клеточного и гуморального иммунного ответа может играть важную роль в развитии состояния после COVID-19.

По данным литературы, состояние после COVID-19 имеет многофакторную природу. К наиболее значимым факторам риска относятся женский пол, старший

возраст, ожирение, коморбидная патология, тяжёлое течение острой инфекции, длительная госпитализация и интенсивная терапия [10]. Вакцинация против COVID-19 может снижать вероятность его развития [11]. Согласно метаанализу Tsampasian et al., получение двух доз вакцины ассоциировалось со снижением риска по сравнению с отсутствием вакцинации (ОШ 0,57; 95% ДИ: 0,43–0,76) [12]. Однако большинство исследований посвящено мРНК- и векторным вакцинам, тогда как долгосрочные эффекты инактивированных вакцин изучены недостаточно [13–15].

Особый интерес представляет отечественная инактивированная вакцина QazCovid-in (QazVac), применявшаяся в национальной программе иммунизации. В рамках долгосрочной стратегии развития фармацевтической отрасли Казахстана предусмотрено доведение доли отечественных лекарственных средств до 50% к 2029 году [16], что подчёркивает необходимость научного сопровождения отечественных разработок. Несмотря на установленную эффективность QazCovid-in в профилактике COVID-19, составившую 82,0% (95% ДИ: 71,1–88,5) [17], её влияние на клинические проявления состояния после COVID-19, клеточный и гуморальный иммунный ответ мало изучено.

В связи с этим актуальной задачей является комплексное исследование клинических и иммунологических показателей с учётом вакцинального статуса, а также определение факторов, ассоциированных с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in. Полученные результаты позволят охарактеризовать клинические варианты и структуру симптомов, установить особенности клеточного и гуморального иммунитета и выделить группы повышенного риска. Результаты представляют интерес для терапевтов, врачей первичной медико-санитарной помощи, иммунологов, инфекционистов и специалистов по реабилитации и могут использоваться для совершенствования раннего выявления, диспансерного наблюдения, профилактики и реабилитации пациентов после COVID-19. Кроме того, полученные данные расширят научные представления о долгосрочных клинико-иммунологических эффектах вакцинации отечественной вакциной и могут быть учтены при дальнейшем совершенствовании программ вакцинопрофилактики и организации медицинской помощи пациентам с состоянием после COVID-19.

Цель исследования. Изучить клинические варианты течения, иммунологические особенности состояния после COVID-19 и определить факторы риска его развития у пациентов, вакцинированных вакциной QazCovid-in.

Задачи исследования

1. Определить частоту клинических вариантов течения состояния после COVID-19 с учетом вакцинального статуса пациентов;

2. Сравнить показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с состоянием после COVID-19, вакцинированных QazCovid-in, и невакцинированных;

3. Определить независимые факторы, ассоциированные с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, и на их основе

разработать и оценить прогностическую модель для индивидуальной стратификации риска развития данного состояния.

Научная новизна

1. Впервые проведена комплексная сравнительная оценка клинических вариантов и отдельных проявлений состояния после COVID-19 у пациентов, вакцинированных QazCovid-in, и невакцинированных пациентов; установлена меньшая частота ряда клинических вариантов данного состояния среди вакцинированных лиц.

2. Впервые у пациентов с состоянием после COVID-19 в зависимости от вакцинации QazCovid-in проведена комплексная оценка клеточного и гуморального иммунитета; выявлены различия в содержании $CD3^{-}CD19^{+}$ B-лимфоцитов и $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ NKT-клеток при сопоставимом распределении уровней IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2.

3. Впервые определены независимые факторы, ассоциированные с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, и разработана прогностическая модель, позволяющая проводить индивидуальную стратификацию риска развития данного состояния.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты расширяют современные представления о клинических и иммунологических особенностях состояния после COVID-19 у пациентов в зависимости от вакцинации QazCovid-in.

Выявленные прогностические факторы и разработанная прогностическая модель позволяют стратифицировать лиц, вакцинированных QazCovid-in, по риску развития состояния после COVID-19 и выделять пациентов, нуждающихся в углублённом обследовании и наблюдении.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова», а также в практическое здравоохранение.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Состояние после COVID-19 характеризуется клинической поливариантностью независимо от вакцинального статуса. Вакцинация QazCovid-in ассоциирована с более благоприятным клиническим профилем данного состояния: у вакцинированных пациентов статистически значимо реже регистрируются неврологический, ревматический, респираторный, гастроинтестинальный и ренальный варианты по сравнению с невакцинированными.

2. У пациентов с состоянием после COVID-19 независимо от вакцинального статуса сохраняется напряжённый гуморальный иммунный ответ. Иммунный профиль пациентов, вакцинированных QazCovid-in, характеризуется более низким содержанием $CD3^{-}CD19^{+}$ B-лимфоцитов и $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ NKT-клеток по сравнению с невакцинированными пациентами.

3. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами, ассоциированными с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, являются ПЦР-подтверждённое инфицирование

SARS-CoV-2, возраст и индекс массы тела. Разработанная на их основе прогностическая модель обладает высокой дискриминационной способностью и позволяет проводить индивидуальную стратификацию риска развития данного состояния.

Апробация работы. Результаты проведенного исследования доложены на:

1.Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология в условиях войны: новые требования и достижения», 6-8 марта 2025 г., Украина, г.Харьков, с докладом на тему: «Impact of QazCovid-in vaccination on clinical manifestations and immune responses in post-COVID syndrome».

2.III научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарные аспекты аллергологии, иммунологии и пульмонологии» в г.Актобе, 14.03.2025 г. Тема: «Клинические особенности состояния после COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных пациентов».

3.Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология в условиях войны: новые требования и достижения», 5-6 марта 2026 г., Украина, г.Харьков, с докладом на тему: «Risk factors for the development of post-COVID condition».

4.Международной научно-практической конференции «Медицина труда, гигиена и общественное здравоохранение», Западно-Казахстанский медицинский университет им.Марата Оспанова 15 мая 2026 года, Республика Казахстан, г.Актобе с докладом на тему: «Оценка факторов риска развития состояния после COVID-19 на фоне вакцинации отечественной вакциной QazCovid-in».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ: 4 (четыре) статьи в международных научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus; 5 (пять) статей в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНиВО РК, 1 (один) патент на полезную модель:

1. Saulesh S. Kurmangaliyeva, Akzhan M. Madenbayeva, Saltanat T. Urazayeva, Yerlan Sh. Bazargaliyev, Khatimya I. Kudabayeva, Kairat B. Kurmangaliyev. The Role of Memory T-Cell Mediated Immunity in Long-term COVID-19: Effects of Vaccination Status. IJMS Vol 50, No 2, February 2025, p. 61-68 - DOI: 10.30476/ijms.2024.104003.3744.

2. Akzhan M. Madenbayeva, Saulesh S. Kurmangaliyeva, Saltanat T. Urazayeva, Kairat B. Kurmangaliyev, Yerlan Sh. Bazargaliyev, Khatimya I. Kudabayeva. Impact of QazVac Vaccination on Clinical Manifestations and Immune Responses in Post-COVID syndrome: A Cross-Sectional Study. Front. Med. 12:1556623 - DOI: 10.3389/fmed.2025.1556623.

3. Saulesh S. Kurmangaliyeva, Akzhan M. Madenbayeva*, Saltanat T. Urazayeva, Kairat B. Kurmangaliyev, Yerlan Sh. Bazargaliyev, and Khatimya I. Kudabayeva, Kristina V. Baktikulova. A bibliometric analysis of the impact of COVID-19 vaccines

on the immune system (2020-2024). Acta Biomed 2025; Vol. 96, N. 3: 17035 - DOI: 10.23750/abm.v96i3.17035.

4. Yerlan Sh. Bazargaliyev, Saulesh S. Kurmangaliyeva, Khatimya I. Kudabayeva, Talgar S. Abilov, Akzhan M. Madenbayeva. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of long COVID: An umbrella review of meta-analyses. Acta Biomed 2026; VOL. 97, N. 2: 17936 - DOI: 10.23750/ABM.2026.17936.

5. А.М. Маденбаева,с. С. Курмангалиева,с. Т. Уразаева, Е.Ш. Базаргалиев, Х.И. Кудабаева, З.А. Жаксыбай. Клинические особенности течения состояния после COVID-19: обзор литературы. Фармация Казахстан. DOI: 10.53511/pharmkaz.2024.77.87.009

6. Saulesh S. Kurmangaliyeva, Saltanat T. Urazayeva, Yerlan Sh. Bazargaliyev, Khatimya I. Kudabayeva, Kairat B. Kurmangaliyev, Saule K. Balmagambetova, Akzhan M. Madenbayeva. Risk Factors Associated with Long COVID-19: A Narrative Review. West Kazakhstan Medical Journal 2024; vol. 66(3): 239–254. DOI 10.18502/wkmj.v66i3.16572.

7. Saulesh S. Kurmangaliyeva, Akzhan M. Madenbayeva, Saltanat T. Urazayeva, Yerlan Sh. Bazargaliyev, Khatimya I. Kudabayeva, Kairat B. Kurmangaliyev. Comparative Analysis of Vaccine-induced Immunity and Natural Immunity in Post-COVID Patients. West Kazakhstan Medical Journal 2024; vol. 66(4): 387–400. DOI 10.18502/wkmj.v66i4.17770.

8. Saulesh S. Kurmangaliyeva, Akzhan M. Madenbayeva, Saltanat T. Urazayeva, Kairat B. Kurmangaliyev, Yerlan Sh. Bazargaliyev, Khatimya I. Kudabayeva, Aisha B. Urazayeva, Gaukhar B. Kumar. Effects of QazVac Vaccination on Immune and Clinical Characterics in Patients with and without Long COVID-19. West Kazakhstan Medical Journal 2025; vol. 67(1): 24–41. DOI 10.18502/wkmj.v67i1.17538.

9. Kairat B.Kurmangaliyev, Akzhan M. Madenbayeva, Saulesh S. Kurmangaliyeva, Yerlan Sh.Bazargaliyev, Saltanat T. Urazayeva, Bakhyt S. Atzhaxynova. Risk Factors for Post-COVID Conditions in QazVac-vaccinated Individuals: A Cross-Sectional Study. West Kaz Med J 2025;67:391-403. DOI: 10.4103/wkmj.wkmj_17_26.

10. Патент Республики Казахстан на полезную модель № 9077 от 16.01.2024 г. «Способ диагностики изменений клеточного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом» Курмангалиева Саулеш Сейтжановна, Маденбаева Ақжан Мүсілімбекқызы, Уразаева Салтанат Тураковна, Курмангалиев Кайрат Булатович, Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, Бактикулова Кристина Владимировна, Жақсыбай Зарина Ақатқызы (Приложение В).

Внедрение результатов исследования

Материалы научного исследования были внедрены в практическое здравоохранение и учебный процесс:

- Акт внедрения научно-исследовательской работы № 49 от 26.03.2024 г. в ГКП «Aktobe Medical Center» на ПХВ ГУ УЗ Актюбинской области: «Внедрение анализа иммунного статуса у больных с состоянием после COVID-19 вакцинированных вакциной QazCovid-in и невакцинированных» (Приложение Г).

- Акт внедрения научно-исследовательской работы № 50 от 26.03.2024 г. в Медицинский центр ЗКМУ имени Марата Оспанова: «Внедрение анализа иммунного статуса у больных с состоянием после COVID-19 вакцинированных вакциной QazCovid-in и невакцинированных» (Приложение Г).

- Акт внедрения научно-исследовательской работы № 91 от 29.10.2024г. в Медицинский центр ЗКМУ имени Марата Оспанова: «Внедрение оценки иммунного статуса в клиническую лабораторную практику медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова» (Приложение Г).

-Акт внедрения научно-исследовательской работы в учебный процесс №26 от 12.01.2026г. в виде интегрированной лекции на тему: «Формирование адаптивного иммунитета. Т- и В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. Антигены бактерий и вирусов. Антитела: строение и виды. Противобактериальный и противовирусный иммунитет» для обучающихся 3 курса ОП «Медицина» (Приложение Д).

- Акт внедрения научно-исследовательской работы в учебный процесс №27 от 12.01.2026г. в виде интегрированной лекции на тему: «Формирование адаптивного иммунитета. Т- и В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. Антигены бактерий и вирусов. Антитела: строение и виды. Противобактериальный и противовирусный иммунитет» для обучающихся 3 курса ОП «Педиатрия» (Приложение Д).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, разработан план исследования, проведены сбор клинического материала, формирование базы данных, статистическая обработка и комплексный анализ полученных результатов. Самостоятельно выполнены научная интерпретация данных, их сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований, обобщение полученных сведений и формулирование основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы. По материалам исследования автором подготовлены и опубликованы научные статьи, тезисы докладов, представлены результаты исследования на международных и республиканских научно-практических конференциях, а также подготовлены материалы для внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение и образовательный процесс.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 108 страницах компьютерного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиография включает 154 источника. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами и 19 рисунками, которые отражают суть проделанной работы.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность состояния после COVID-19: глобальные эпидемиологические тенденции

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что состояние после COVID-19 характеризуется высокой распространенностью в популяции реконвалесцентов после инфекции SARS-CoV-2. Согласно метаанализу Hou et al., в котором были проанализированы результаты 429 исследований, глобальная распространённость состояния после COVID-19 среди лиц, перенёсших коронавирусную инфекцию, составила 36% (95% ДИ: 33–40%), при этом наиболее высокий показатель был установлен в Южной Америке – 51% (95% ДИ: 35–66%). Авторы также выявили сохранение высокой распространённости во времени: 35% (95% ДИ: 31–39%) при продолжительности наблюдения менее одного года и 46% (95% ДИ: 37–57%) при наблюдении от одного года до двух лет [3,p. 3].

Похожие результаты были получены в другом метаанализе, где распространённость состояния после COVID-19 составила 41,79% (95% ДИ: 39,70–43,88%). Анализ по континентам показал относительно сопоставимые значения: в Европе − 46,28%, Америке − 46,29%, Азии − 49,79% и Австралии − 42,41%. Распространённость также существенно не снижалась по мере увеличения продолжительности наблюдения и составила 45,06% через три месяца и более, 41,30% через шесть месяцев и более и 41,32% через 12 месяцев и более после острой инфекции [4,p. 10].

В странах Африки распространённость состояния после COVID-19 варьирует в широких пределах: от 2% в Гане до 86% в Египте [18]. В метаанализе исследований, проведённых в Китае и включившем 53 234 пациента, наличие как минимум одного длительно сохраняющегося симптома было установлено приблизительно у 50% обследованных (95% ДИ: 42–58%) [19]. Такой широкий диапазон может быть обусловлен различиями в дизайне исследований, характеристиках обследуемых популяций, диагностических подходах и доступности медицинской помощи.

При использовании более строгих методологических подходов, характерных для проспективных когортных исследований с длительным периодом наблюдения, показатели распространённости оказываются ниже. Так, по данным Halas et al., среди пациентов, наблюдавшихся не менее 6 месяцев после острой инфекции, распространённость состояния после COVID-19 составила 18,0% (95% ДИ: 12,5–23,5%) [20]. Данное расхождение подчеркивает значительное влияние дизайна исследования и критериев включения на итоговые эпидемиологические оценки, однако даже при таких условиях распространённость остается клинически значимой и отражает существенное популяционное бремя заболевания.

Важные данные для Казахстана получены в рамках международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» – АКТИВ SARS-CoV-2, в котором наряду с

другими странами Евразийского региона участвовали клинические центры Республики Казахстан. В объединённую когорту были включены 9364 госпитализированных пациента, наблюдавшихся через 3, 6 и 12 месяцев после выписки. У 63% участников симптомы сохранялись до одного года, а около двух третей пациентов были вынуждены обращаться за внеплановой медицинской помощью. Следует учитывать, что эти показатели рассчитаны для всей международной когорты и не являются отдельной национальной оценкой распространённости состояния после COVID-19 в Казахстане [21].

Более конкретные региональные данные из Казахстана представлены в исследовании Dosbayeva et al., проведённом в области Абай. В ретроспективно-проспективную когорту были включены 639 лиц, перенесших COVID-19: состояние после COVID-19 выявлено у 300 участников, что соответствовало распространённости 47% [22]. Данное исследование имело региональный характер, поэтому полученный показатель не следует экстраполировать на все население Казахстана. В настоящее время национальные репрезентативные оценки распространённости состояния после COVID-19 в Республике Казахстан остаются ограниченными, что подтверждает необходимость дальнейших многоцентровых эпидемиологических исследований.

Таким образом, несмотря на неоднородность результатов исследований, общепризнано, что состояние после COVID-19 развивается у значительной части пациентов, перенёсших инфекцию SARS-CoV-2, и является одним из наиболее распространённых её долгосрочных последствий.

1.2 Клинические проявления и органоспецифические варианты течения состояния после COVID-19

Состояние после COVID-19 характеризуется выраженной клинической гетерогенностью и может проявляться более чем 200 симптомами, затрагивающими практически все органы и системы. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на утомляемость, ухудшение самочувствия после физической или умственной нагрузки, одышку, кашель, сердцебиение, головную боль, нарушения сна, памяти и концентрации внимания, миалгии, артралгии, тревожно-депрессивные проявления, расстройства обоняния и вкуса, желудочно-кишечные нарушения и выпадение волос [6,p. 5-11]. Согласно клиническому определению ВОЗ, симптомы могут сохраняться после острой инфекции или впервые возникать после первоначального восстановления, а их выраженность может изменяться со временем с периодами улучшения и рецидивов. Длительное сочетание симптомов ограничивает повседневную активность, снижает трудоспособность и качество жизни пациентов [23].

Было установлено, что длительное сохранение клинических проявлений состояния после COVID-19 возможно не только после тяжёлого, но и после лёгкого течения острой инфекции. В японском исследовании Morioka et al. у большинства обследованных острая фаза заболевания протекала в лёгкой форме. Несмотря на это, хотя бы один симптом сохранялся у 32,3% пациентов через 6 месяцев, у 30,5% - через 12 месяцев, у 25,8% - через 18 месяцев, у 33,3% - через

24 месяца после начала заболевания [24]. По данным систематического обзора и метаанализа Han et al., включившего 18 исследований и 8591 пациента, через 12 месяцев после COVID-19 наиболее распространёнными симптомами были утомляемость и общая слабость (28%), артромиалгия (26%), депрессивные проявления (23%), тревожные расстройства (22%), нарушения памяти (19%), одышка (18%), снижение концентрации внимания (18%) и бессонница (12%) [5,p. 3].

Обзор имеющихся литературных данных показывает, что симптомы часто образуют устойчивые клинические фенотипы. Например, исследование Zhang et al., включившее более 34 тыс. пациентов, позволило выделить четыре основных фенотипа: кардиоренальный, респираторный, скелетно-мышечный и гастроинтестинальный [25].

В другом исследовании были определены пять вариантов с преобладанием нарушений обоняния и вкуса, хронического кашля, когнитивных расстройств, сердцебиения либо сочетания головокружения, желудочно-кишечных симптомов и ухудшения самочувствия после нагрузки. При этом наиболее выраженное снижение качества жизни наблюдалось у пациентов с одновременным поражением нескольких систем [26].

Систематический обзор 2025 года, объединивший 108 исследований и данные 63 771 пациента из разных регионов мира, обнаружил интересную тенденцию, что клиническая картина меняется со временем. Если в первые месяцы чаще преобладают респираторные и неврологические симптомы, то в дальнейшем одышка и кашель постепенно уменьшаются, тогда как утомляемость, головокружение, когнитивные и болевые нарушения могут сохраняться длительно [27]. По данным Shen et al., опубликованным в 2026 году, пациенты также различаются по общей тяжести состояния: выделяются варианты с низкой, умеренной и высокой симптомной нагрузкой. В наиболее тяжёлой группе наблюдаются смешанный, психоневрологический и физическо-респираторный фенотипы [28].

Таким образом, по современным данным можно условно выделить системно-астенический, неврологический, респираторный, кардиальный, скелетно-мышечный, гастроинтестинальный, сенсорный и смешанный клинические фенотипы. Они могут сочетаться у одного пациента и изменяться со временем, поэтому их следует рассматривать как преобладающие варианты клинического течения, а не как отдельные заболевания.

В Республике Казахстан клинические проявления состояния после COVID-19 систематизированы в Клиническом протоколе диагностики и лечения «Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых», одобренном Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 30 января 2023 года, протокол № 178 [2,с. 6]. В данном клиническом протоколе представлена рабочая классификация с выделением клинических вариантов. Такое деление имеет практическое значение для определения преобладающего органного поражения, выбора объема обследования и маршрутизации пациента. При этом клинические

варианты не являются взаимоисключающими: у одного пациента могут одновременно наблюдаться проявления нескольких вариантов.

Согласно клиническому протоколу выделяются следующие варианты и соответствующие им ведущие клинические проявления:

1. Респираторный вариант: дыхательный дискомфорт (ограничение вдоха, ощущение тяжести в груди), одышка, кашель, боль в груди.

2. Кардиальный вариант: стеснение в груди, боли или дискомфорт в грудной клетке, постуральная тахикардия.

3. Гастроинтестинальный вариант: боль в животе, тошнота, диарея, снижение аппетита, снижение веса.

4. Ренальный вариант: олигурия, полиурия, никтурия, явления почечной недостаточности – сочетание симптомов: изменения цвета кожных покровов (землистый оттенок), кожный зуд, тошнота, рвота.

5. Эндокринный вариант: впервые возникшая гипергликемия, дебют или декомпенсация сахарного диабета, а также нарушение функции щитовидной железы.

6. Неврологический вариант: головная боль, нарушения сна, расстройства обоняния и вкуса, полинейропатия и другие периферические невропатии, парестезии, мышечная слабость, головокружение и нарушения равновесия.

7. Психопатологический вариант: когнитивные нарушения, включая «мозговой туман», ухудшение памяти, внимания и умственной работоспособности; депрессивные, тревожные и посттравматические стрессовые расстройства.

8. Ревматический вариант: артралгии, миалгии, утренняя скованность, поствирусный артрит.

9. Дерматологический вариант: кожная сыпь, зуд, сосудистые и воспалительные кожные проявления, выпадение волос и изменения ногтевых пластин.

10. Нутритивная недостаточность: недостаточное питание, связанное с перенесённым COVID-19, белково-энергетическая недостаточность различной степени, дефицит витаминов и микроэлементов.

Как известно, лёгкие являются одним из основных органов-мишеней при COVID-19. Респираторный вариант состояния после COVID-19 проявляется одышкой, кашлем, ощущением нехватки воздуха или стеснения в грудной клетке, у некоторых пациентов даже эпизодами десатурации. При функциональном обследовании наиболее часто выявляется снижение диффузионной способности лёгких, реже – рестриктивные вентиляционные нарушения. По данным компьютерной томографии (КТ) могут сохраняться участки по типу «матового стекла», интерстициальные изменения, бронхоэктазы и фиброзоподобные изменения. Было установлено, что наиболее выраженные функциональные и структурные нарушения наблюдаются у пациентов, перенёсших тяжёлую пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром и длительную респираторную поддержку [29]. При этом, выраженность респираторных жалоб не всегда соответствует результатам инструментального обследования, что имеет

подтверждение в исследовании Beaudry et al., где у пациентов с сохраняющейся одышкой показатели функции лёгких, диффузионной способности, насыщения крови кислородом и сердечно-сосудистой реакции на физическую нагрузку существенно не отличались от нормальных значений [30]. Следовательно, отсутствие значимых изменений по данным КТ и стандартных функциональных исследований не исключает наличия респираторного варианта состояния после COVID-19.

По данным двух проспективных исследований через 3-6 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 у части пациентов сохранялись рестриктивные вентиляционные нарушения, характеризующиеся снижением общей и/или форсированной жизненной ёмкости лёгких [31,32]. В еще одном исследовании Huang et al. через 6 месяцев после выписки остаточные изменения на КТ органов грудной клетки сохранялись у 53% пациентов, причём наиболее частой находкой были участки по типу «матового стекла», выявленные у 44% обследованных [33]. В работе Benedetto et al. через 4 месяца после тяжёлого COVID-19 рестриктивные нарушения функции лёгких были выявлены у 42 из 95 пациентов (44%); у них также отмечались снижение диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода (DLCO), более выраженная одышка и кислородная десатурация при физической нагрузке [34].

Динамика респираторных проявлений неодинакова. К примеру, через год после коронавирусной инфекции тяжесть острого заболевания сохраняла связь с фиброзными изменениями лёгких, однако показатели DLCO и общей ёмкости лёгких у некоторых пациентов улучшались, что свидетельствует о возможности постепенного восстановления [35]. В итальянской когорте через 6 месяцев одышка сохранялась у 36% пациентов, но к 12 месяцам её частота снижалась; при этом интерстициальные изменения продолжали определяться при визуализации [36]. Во французском исследовании через 4 месяца впервые возникшая одышка отмечалась у 16% обследованных, фиброзные изменения - у 19,3%, а изменения по типу «матового стекла» – у 42,4% [37]. В другой когорте через 6 месяцев одышка и кашель регистрировались соответственно у 70 и 61% пациентов после стационарного лечения [38]. Следовательно, выраженность жалоб, функциональных нарушений и рентгенологических изменений не всегда совпадает, поэтому респираторный вариант требует комплексной клинико-функциональной оценки.

Кардиальный вариант состояния после COVID-19 проявляется сердцебиением, болью или дискомфортом в грудной клетке, перебоями в работе сердца, снижением переносимости физической нагрузки и ортостатической непереносимостью. В отдельных случаях выявляются миокардит, перикардит, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность и тромботические осложнения. Возможными механизмами этих проявлений считают повреждение миокарда в остром периоде заболевания, эндотелиальную дисфункцию, сохраняющееся воспаление и нарушение вегетативной регуляции. В морфологических исследованиях пациентов, умерших в остром периоде COVID-19, были обнаружены РНК SARS-CoV-2 в ткани сердца, интерстициальная

макрофагальная инфильтрация и признаки воспалительного повреждения миокарда [39,40].

Кардиальные жалобы не всегда обусловлены структурным поражением сердца, симптомы могут возникать вследствие дисфункции автономной нервной системы. Так, в исследовании Huang et al. через 6 месяцев после появления первых симптомов COVID-19 сердцебиение сохранялось у 9%, а боль в грудной клетке – у 5% пациентов [33,p. 26]. Одним из проявлений поствирусной дисавтономии является синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), сопровождающийся выраженным учащением сердечного ритма при переходе в вертикальное положение, головокружением, слабостью, головной болью, нарушением зрения и предобморочным состоянием. СПОТ чаще описывается у женщин молодого и среднего возраста и может развиваться даже после нетяжёлого течения острой инфекции. Также было обнаружено, что СПОТ может развиваться у 2–14% лиц, перенесших COVID-19, тогда как отдельные СПОТ-подобные проявления в течение 6–8 месяцев после инфекции отмечаются у 9–61% пациентов [41].

Значение автономных нарушений подтверждается более новыми исследованиями. В многоцентровой работе Lee et al., включавшей 277 пациентов из 8 британских клиник длительного COVID-19, симптомы ортостатической непереносимости возникли у 52% обследованных, тогда как диагностическим критериям СПОТ соответствовали 7%, а ортостатической гипотензии – 8% пациентов [42]. Hira et al. также выявили у пациентов с состоянием после COVID-19 снижение вариабельности сердечного ритма и чувствительности барорефлекса, а также нарушение вегетативной регуляции артериального давления. При этом характер автономных изменений различался у пациентов со СПОТ и ортостатической гипотензией, что свидетельствует о патофизиологической неоднородности постковидной дисавтономии [43].

Наряду с автономными нарушениями важное значение имеют аритмии. Согласно метаанализу 14 когортных исследований, выполненному Boskabadi et al., после перенесённого COVID-19 общий риск нарушений сердечного ритма был выше, чем в контрольных группах (ОШ 1,74; 95% ДИ: 1,39-2,10). В частности, повышался риск фибрилляции предсердий (ОШ 1,49), синусовой тахикардии (ОШ 1,69) и желудочковых аритмий (ОШ 1,72) [44]. Таким образом, кардиальный вариант состояния после COVID-19 является клинически неоднородным и может быть связан как со структурными и функциональными изменениями сердца и нарушениями его ритма, так и с расстройствами автономной регуляции.

Клинический спектр гастроинтестинального варианта включает снижение аппетита, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, диарею, запор и потерю массы тела. Кроме желудочно-кишечных жалоб наблюдаются лабораторные признаки поражения печени, такие как повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), увеличение уровня билирубина и снижение концентрации альбумина.

В проспективном наблюдении 203 пациентов через 3 месяца после выписки желудочно-кишечные жалобы сохранялись у 15,7%; наиболее часто отмечались боль или дискомфорт в животе, нарушения стула, тошнота, рвота и стойкое снижение аппетита [45]. В ретроспективном исследовании Rizvi et al., включившем 17 462 госпитализированных пациента, желудочно-кишечные проявления в остром периоде были выявлены у 18,5% больных, которые через 3-6 месяцев наблюдения разрешались более чем в 90% случаев [46]. В другой когорте Blackett et al. через 6 месяцев желудочно-кишечные жалобы сохранялись у 29% обследованных, включая изжогу у 16%, запор у 11%, диарею у 10%, боль в животе у 9% и тошноту и/или рвоту у 7%, что свидетельствует о неодинаковой динамике гастроинтестинальных проявлений [47]. Было установлено, что после перенесённого COVID-19 возрастает риск впервые выявленных заболеваний пищевода, дисфагии, абдоминальной боли и нарушений моторики кишечника [48,49].

Кроме желудочно-кишечных симптомов у некоторых пациентов сохранялись изменения биохимических показателей печени, при этом их частота постепенно снижалась: в проспективном исследовании Liu et al. нарушения функции печени выявлялись у 11,2% пациентов через 3 месяца, у 9,5% - через 6 месяцев и у 7,6% - через 12 месяцев после выписки. Спустя год данные нарушения чаще сохранялись у пациентов, перенёсших критическую форму COVID-19, чем у лиц с тяжёлым и среднетяжёлым течением заболевания - 14,5, 6,6 и 7,7% соответственно [49,p. 1953]. Rajaram et al. установили, что среди пациентов, у которых изменения печеночных показателей возникли еще в остром периоде, у 47,7% они сохранялись через 6 месяцев; следует учитывать, что эта выборка характеризовалась высокой частотой хронических и метаболически ассоциированных заболеваний печени, поэтому полученный показатель нельзя распространять на всех реконвалесцентов [50]. Таким образом, гастроинтестинальный вариант обычно характеризуется постепенным ослаблением симптомов, однако длительное сохранение желудочно-кишечных жалоб или лабораторных отклонений требует обследования для исключения самостоятельных заболеваний пищеварительного тракта и печени.

Ренальный вариант состояния после COVID-19 может проявляться неполным восстановлением после острого повреждения почек (ОПП), впервые возникшим стойким снижением расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или прогрессированием ранее существовавшей хронической болезни почек (ХБП). В основе могут лежать перенесённое канальцевое и сосудистое повреждение, эндотелиальная дисфункция и тромбовоспалительные изменения. Наличие ХБП до инфицирования может повышать риск развития состояния после COVID-19, а перенесённая инфекция, в свою очередь, способствовать дальнейшему ухудшению функции почек и прогрессированию ХБП. Это подтверждается в метаанализе Tsampasian et al., где наличие ХБП сопровождалось тенденцией к повышению риска развития состояния после COVID-19 [12,p. 575]. Более новое исследование показало, что предшествующая ХБП независимо ассоциировалась с повышением вероятности длительного

COVID-19 на 48% [51]. Таким образом, ХБП целесообразно рассматривать как клинически значимый фактор риска, предшествующий инфицированию, хотя сила этой связи различается в зависимости от критериев диагностики состояния после COVID-19 и характеристик обследуемой популяции.

Имеющиеся данные обзора свидетельствуют о том, что в острой фазе заболевания заместительная почечная терапия требовалась приблизительно 5% всех госпитализированных и 20–31% пациентов с критическим течением COVID-19. Согласно обобщенным в этом же обзоре результатам ранних исследований, к 28-му дню наблюдения или моменту выписки из отделения интенсивной терапии 27–64% пациентов, получавших заместительную почечную терапию, уже не нуждались в диализе [52]. Результаты отдельных исследований различаются в зависимости от тяжести заболевания, продолжительности наблюдения и критериев восстановления функции почек. Например, в исследовании Stevens et al. восстановление функции почек было зарегистрировано у 84% выживших пациентов с тяжёлым ОПП [53]. Ученые из Китая обнаружили, что через 6 месяцев рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² определялась у 35% обследованных, причём у 13% пациентов снижение возникло при отсутствии ОПП и нормальной рСКФ в остром периоде [33,p. 27-31].

Более современные исследования также подтверждают возможность отсроченного ухудшения почечной функции. В исследовании, проведенном в Швеции, среднегодовое снижение рСКФ после COVID-19 составило 3,4%, достигая 5,4% среди госпитализированных больных [54]. В обзоре, включавшем более 1,3 млн человек: частота впервые выявленной ХБП после COVID-19 варьировала от 0,4 до 45%, а прогрессирование ранее существовавшей ХБП - от 8 до 49% [55]. В исследовании Lu et al. среди пациентов с ранее установленной ХБП, госпитализированных по поводу COVID-19, риск перехода заболевания в более тяжелую стадию оставался повышенным через 12 месяцев (скорректированное ОР 1,62; 95% ДИ: 1,24–2,13) и 24 месяца (скорректированное ОР 1,76; 95% ДИ: 1,30–2,40) [56]. Следовательно, ХБП является не только возможным фактором риска формирования состояния после COVID-19, но и состоянием, течение которого может ухудшаться после перенесённой инфекции. Это обосновывает динамический контроль креатинина, рСКФ и показателей мочи, включая протеинурию или альбуминурию, особенно у пациентов с исходной ХБП, перенесенным ОПП, тяжелым COVID-19, сахарным диабетом или артериальной гипертензией.

Эндокринный вариант состояния после COVID-19 в основном включает нарушения углеводного обмена и функции щитовидной железы. Как известно, гипергликемия может проявляться жаждой, сухостью во рту, полиурией, слабостью и необъяснимым изменением массы тела, однако часто на практике выявляется только при лабораторном обследовании. При тиреоидной дисфункции возможны утомляемость, сердцебиение, нарушения сна и терморегуляции, а также изменение массы тела. Развитие эндокринных нарушений связывают с воспалительной и стрессовой реакцией организма,

изменением иммунной регуляции, инсулинорезистентностью, применением глюкокортикостероидов в острой фазе заболевания и декомпенсацией ранее существовавших, но не диагностированных метаболических нарушений [57].

В итальянском исследовании впервые возникшая гипергликемия после COVID-19 сопровождалась инсулинорезистентностью и нарушением функции β-клеток. Среди пациентов с впервые выявленной гипергликемией у 35% нарушения углеводного обмена сохранялись в течение последующих шести месяцев, а примерно у 2% был диагностирован сахарный диабет (СД) [58]. Эти результаты подтверждаются данными национального когортного исследования, проведенного в Республике Корея среди 348 180 пациентов без предшествующего сахарного диабета: после COVID-19 риск впервые диагностированного СД 2-го типа был выше, чем в контрольной группе, причем вероятность его развития возрастала по мере увеличения тяжести острой инфекции [59]. Согласно более позднему метаанализу, охватившему более 60 млн человек, перенесённый COVID-19 был ассоциирован с повышением риска впервые выявленного СД в 1,46 раза, при этом наиболее высокие показатели отмечались у госпитализированных пациентов и больных, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии [60].

Изменения функции щитовидной железы после COVID-19, напротив, чаще имеют преходящий характер. Так, в проспективном исследовании у 82,4% пациентов с отклонениями тиреоидных показателей в острой фазе заболевания они нормализовались в течение шести месяцев. Среди пациентов с исходно нормальной функцией щитовидной железы новые лабораторные отклонения возникли только у 4,5%, при этом клинически выраженной тиреоидной дисфункции не наблюдалось [61]. Кроме того, крупное популяционное исследование, включавшее 84 034 пациента после COVID-19 и такое же число лиц контрольной группы, не выявило статистически значимого повышения риска впервые возникших заболеваний щитовидной железы в постковидном периоде [62]. Таким образом, в структуре эндокринного варианта более убедительные данные получены в отношении нарушений углеводного обмена, тогда как изменения тиреоидных показателей у большинства пациентов постепенно регрессируют.

Пациенты с неврологическим вариантом могут предъявлять жалобы на головную боль, головокружение, нарушения сна, обоняния и вкуса, парестезии, снижение чувствительности, мышечную слабость, неустойчивость при ходьбе и симптомы периферической невропатии. Когнитивные нарушения, часто обозначаемые термином «мозговой туман», проявляются замедлением мышления, ухудшением памяти, внимания, концентрации и способности выполнять несколько задач одновременно.Нередко они сочетаются с выраженной утомляемостью и ухудшением самочувствия после физической или умственной нагрузки. Эти проявления могут быть связаны с нейровоспалением, нарушением церебральной микроциркуляции, дисфункцией автономной нервной системы и последствиями гипоксии, однако единый механизм их развития пока не установлен. В исследовании Greene et al. 2024 года у пациентов с состоянием

после COVID-19 и когнитивными нарушениями с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием были выявлены признаки повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера и сохраняющегося системного воспаления [63].

Длительное сохранение неврологических проявлений подтверждается результатами проспективного исследования, где через год после COVID-19 симптомы сохранялись у 59% обследованных, наиболее частыми из них были утомляемость (38%), трудности с концентрацией внимания и забывчивость (по 25%), нарушения сна (22%), миалгия и слабость в конечностях (17%), головная боль и нарушения чувствительности (16%), а также гипоосмия (15%). При объективном неврологическом обследовании отклонения выявлялись у 64% пациентов, причем значительную их часть составляло нарушение обоняния [64]. В ретроспективном исследовании, включавшем пациентов специализированной постковидной клиники, ведущими жалобами были утомляемость (86,5%), постнагрузочное ухудшение самочувствия (82,8%), «мозговой туман» (81,2%) и неосвежающий сон (76,7%) [65].

Объективное подтверждение когнитивных нарушений получено в крупном английском исследовании с помощью онлайн-тестирования памяти, внимания, мышления и исполнительных функций. У лиц с сохранявшимися постковидными симптомами общий когнитивный показатель был на 0,42 стандартного отклонения ниже, чем у участников без подтверждённого COVID-19. При этом у пациентов, у которых длительные симптомы разрешились, результаты тестирования были лучше, что указывает на возможность постепенного восстановления когнитивных функций [66].

По данным метаанализа 2025 года наиболее распространенными длительными проявлениями были утомляемость – 43,3%, нарушения памяти - 27,8%, когнитивные расстройства - 27,1%, нарушения сна – 24,4%, снижение концентрации внимания – 23,8%, головная боль – 20,3% и головокружение – 16,0% [67]. В многоцентровом исследовании COVID-BRAIN (2026) у 102 пациентов через два года после COVID-19 сохранялись когнитивные нарушения, головная боль, мышечная слабость, утомляемость и расстройства сна. Выраженность симптомов не зависела от госпитализации в острой фазе, однако была связана с более значительным снижением когнитивных функций и качества жизни [68].

Таким образом, неврологический вариант состояния после COVID-19 характеризуется сочетанием субъективных жалоб и объективно определяемых когнитивных, сенсорных и неврологических нарушений, выраженность которых не всегда зависит от тяжести острой инфекции.

Психопатологический вариант состояния после COVID-19 проявляется тревожными и депрессивными симптомами, эмоциональной неустойчивостью, снижением мотивации, нарушениями сна и признаками посттравматического стресса. Эти проявления часто сочетаются с когнитивными нарушениями: «мозговым туманом», ухудшением памяти и концентрации внимания, замедлением мышления и снижением умственной работоспособности. Они

могут сохраняться после острой инфекции или впервые возникать в период восстановления, ограничивая повседневную активность пациентов [69]. В одном исследовании тревожно-депрессивные жалобы отмечались у 55,1% из 439 ранее госпитализированных пациентов при медиане периода наблюдения 138 дней [70]. Однако речь шла о субъективных жалобах, а не о подтвержденных психиатрических диагнозах. Напротив, ученые Mazza et al. установили, что через месяц после COVID-19 у 56% из 402 обследованных показатели хотя бы по одной шкале тревоги, депрессии, бессонницы, посттравматического стресса или обсессивно-компульсивных симптомов превышали клинически значимый уровень [71]. В США в течение 14–90 дней после COVID-19 впервые выявленные или повторно зарегистрированные психические расстройства встречались у 18,1% обследованных. Среди пациентов без психиатрического анамнеза новый диагноз был установлен у 5,8%; чаще всего выявлялись тревожные расстройства, расстройства настроения и нарушения сна [72]. Более поздние исследования подтверждают, что эти нарушения могут сохраняться в течение нескольких лет. В исследовании через 2–3 года после COVID-19 депрессивные симптомы отмечались у 47%, утомляемость – у 40%, тревожные симптомы – у 27%, а объективные когнитивные нарушения – у 33% из 475 обследованных [73]. Согласно обзору Aretouli et al. 2025 года, примерно у каждого пятого пациента с состоянием после COVID-19 сохранялись когнитивные нарушения либо выраженные тревожные и депрессивные симптомы [74]. Таким образом, психопатологические и когнитивные проявления нередко сочетаются, сохраняются длительно и снижают качество жизни пациентов.

Ревматический вариант состояния после COVID-19 проявляется артралгиями, миалгиями и утренней скованностью. Боли могут иметь распространённый или мигрирующий характер, затрагивать несколько суставов и сочетаться с выраженной утомляемостью. В серии наблюдений Yadav et al. воспалительные изменения суставов возникли через несколько недель после COVID-19 у пяти женщин в возрасте от 19 до 61 года, ранее не имевших подобных проявлений [75]. По данным турецких авторов ревматические симптомы отмечались у 74,6% пациентов через 3 месяца и у 43,2% – через 6 месяцев после инфекции; при шестимесячном наблюдении артралгии сохранялись у 18,6%, а миалгии – у 15,1% обследованных [76]. Также было установлено, что вероятность ревматического варианта выше у женщин и лиц старшего возраста и не зависела от тяжести острой инфекции.

В крупном исследовании, проведённом на основе национальных баз данных Южной Кореи и Японии, перенесённый COVID-19 ассоциировался с повышением риска впервые выявленных аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваний по сравнению с неинфицированными лицами [77], в российском когортном исследовании суставные и мышечные боли после инфекции отмечали 43,4% опрошенных [78]. Таким образом, ревматический вариант может включать как распространённые артралгии и миалгии, так и

постинфекционный артрит или обострение ранее существовавшего ревматического заболевания.

Основными проявлениями дерматологического варианта являются кожная сыпь, зуд, крапивница, сосудистые и воспалительные изменения кожи, выпадение волос и поражение ногтевых пластин. Дерматологические симптомы могут возникать во время острой инфекции, появляться спустя несколько недель или месяцев. Наиболее характерным отдалённым проявлением является телогеновое выпадение волос, развитию которого могут способствовать инфекция, лихорадка, системное воспаление и стресс.

В систематическом обзоре показано, что дерматологические нарушения после выздоровления наблюдаются почти у 20% пациентов, при этом наиболее часто описываются выпадение волос и неспецифические кожные высыпания [79]. Иранскими исследователями обнаружено, что через три месяца после выписки выпадение волос отмечали 76,3%, а изменения пигментации кожи – 15,3% пациентов; выпадение волос чаще наблюдалось у женщин [80]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку оценка проводилась преимущественно с помощью опроса и самостоятельного выполнения теста натяжения волос.

В российском исследовании среди лиц с дерматологическими проявлениями постковидного периода диффузная алопеция отмечалась в 60,3% случаев, ксероз кожи, сопровождавшийся зудом и парестезиями, в 48,5%, онихопатии в 23,5%, а впервые возникшие дерматозы в 14,7% [81]. В наблюдении Т.В. Проценко и О.А. Проценко, включавшем 67 пациентов, обратившихся за дерматологической помощью в течение трех месяцев после COVID-19, телогеновое выпадение волос было выявлено у 80,6%, ониходистрофия – у 34,2%, кандидозный онихомикоз – у 17,9%, а поверхностный аллергический ангиит – у 14,1% [82].

Согласно клиническому протоколу нутритивная недостаточность выделяется как самостоятельный клинический вариант состояния после COVID-19 и включает недостаточность питания, связанную с перенесённой инфекцией, белково-энергетическую недостаточность I-III степени, а также дефицит витаминов и микроэлементов [2,с. 8]. Клиническими проявлениями могут быть стойкое снижение аппетита, непреднамеренная потеря массы тела, уменьшение мышечной силы и массы, общая слабость, замедленное восстановление после нагрузки и ухудшение функционального состояния. Риск нутритивных нарушений особенно высок после тяжёлого течения COVID-19, продолжительной госпитализации и лечения в отделении интенсивной терапии, а также при сохраняющихся нарушениях вкуса, обоняния, глотания или функции желудочно-кишечного тракта. Поскольку данные симптомы пересекаются с гастроинтестинальным и неврологическим вариантами, оценка пищевого статуса должна рассматриваться как часть комплексного наблюдения пациента.

Таким образом, состояние после COVID-19 представляет собой мультисистемное состояние с изменчивыми и часто перекрывающимися клиническими проявлениями. Рабочая классификация, принятая в Республике Казахстан, позволяет систематизировать симптомы по ведущему органному

варианту, однако в клинической практике у большинства пациентов формируется сочетание нескольких вариантов. Поэтому оценка должна основываться не только на выявлении отдельных симптомов, но и на определении их динамики, влияния на повседневную активность и наличия объективных функциональных или органных нарушений.

1.3 Влияние вакцинации против SARS-CoV-2 на риск развития и клиническое течение состояния после COVID-19

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что вакцинация против SARS-CoV-2 снижает риск тяжёлого течения COVID-19, госпитализации и смерти, а также может уменьшать вероятность развития состояния после COVID-19.

Так, в метаанализе Peine et al., охватившего более 5,7 млн человек, вакцинация до инфицирования была связана со снижением риска состояния после COVID-19 в среднем на 41%. При этом был выявлен четкий дозозависимый эффект: однократная вакцинация не обеспечивала статистически значимого защитного эффекта, введение двух доз снижало риск на 43,2% [83]. Сходные результаты представлены в метаанализе Green et al., согласно которому вакцинация также сопровождалась снижением риска постковидного синдрома: ОШ составило 0,77 для любой вакцинации, 0,81 для завершенного первичного курса и 0,74 для бустерной дозы. При сравнении бустерной вакцинации с первичным курсом ОШ составило 0,77, что указывает на возможную дополнительную защиту после повторной иммунизации [84].

Дозозависимый эффект вакцинации прослеживается и в крупных когортных исследованиях. В шведской когорте вакцинация до инфицирования была связана со снижением риска диагностированного состояния после COVID-19 на 58%. Расчетная эффективность составила 21% после одной дозы, 59% после двух и 73% после трех и более доз [85]. Похожее исследование было проведено в Стокгольме, где оценивалось стойкое состояние после COVID-19 продолжительностью более года. По сравнению с невакцинированными лицами скорректированный ОР составил 0,81 после одной дозы, 0,42 после двух и 0,37 после трех доз [86].

Отдельного внимания заслуживает влияние типа вакцинных платформ. Наиболее обширная доказательная база сформирована для мРНК-вакцин BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) и mRNA-1273 (Moderna). В проспективной когорте Mak et al. три дозы мРНК-вакцины были связаны с меньшей вероятностью гастроинтестинальных, неврологических и общих постковидных проявлений. Скорректированное ОШ составило соответственно 0,37, 0,56 и 0,48 [87]. Следовательно, вакцинация может влиять не только на общий риск развития состояния после COVID-19, но и на структуру его клинических проявлений.

Аденовирусные векторные вакцины, включая ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) и Gam-COVID-Vac, также изучались в отношении долгосрочных последствий инфекции. В исследовании, основанном на данных из Великобритании, Испании и Эстонии,

первая доза вакцины была связана со снижением риска длительных симптомов на 29–52%. При прямом сравнении BNT162b2 в отдельных базах данных демонстрировала более выраженный защитный эффект, чем ChAdOx1 nCoV-19, однако различия не всегда достигали статистической значимости [88]. Поэтому имеющиеся результаты не позволяют говорить о безусловном преимуществе мРНК-платформы перед векторными вакцинами.

Инактивированные цельновирионные вакцины, к которым относятся CoronaVac, BBIBP-CorV, BBV152 и QazCovid-in, изучены значительно меньше. В отличие от мРНК- и векторных препаратов, они содержат инактивированный вирус и способны формировать иммунный ответ против нескольких вирусных антигенов. В поперечном исследовании Zheng et al., включавшем 1542 жителя Гонконга, три дозы мРНК- или инактивированной вакцины были связаны с меньшей вероятностью длительных симптомов по сравнению с двумя дозами. При этом статистически значимых различий между тремя дозами CoronaVac и тремя дозами BNT162b2 не установлено [89].

Особое значение для Республики Казахстан имеет отечественная инактивированная цельновирионная вакцина QazCovid-in, содержащая адъювант на основе гидроксида алюминия. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы с участием 3000 взрослых были подтверждены ее безопасность, иммуногенность и эффективность в профилактике COVID-19 [17,p. 1-2]. Однако состояние после COVID-19 не являлось конечной точкой данного исследования, поэтому его результаты не позволяют непосредственно оценить влияние QazCovid-in на риск долгосрочных последствий инфекции.

Белковые субъединичные вакцины, включая NVX-CoV2373 (Novavax), в отношении состояния после COVID-19 также изучены недостаточно. В одном исследовании вакцина NVX-CoV2373 снижала риск симптоматического и бессимптомного инфицирования SARS-CoV-2 среди подростков, однако длительные постковидные проявления отдельно не оценивались [90].

Отдельным направлением исследований является вакцинация после перенесенной инфекции, в том числе у пациентов с уже сформировавшимся состоянием после COVID-19. Одной из наиболее крупных работ по этому вопросу является французское исследование Tran et al., включавшее 910 пациентов с длительно сохранявшимися симптомами. Из них 455 человек были вакцинированы после перенесенной инфекции и сопоставлены с таким же числом невакцинированных пациентов. В вакцинированной группе 78,9% участников получили BNT162b2, 10,5% - ChAdOx1 nCoV-19 и 10,3% - mRNA-1273. Через 120 дней среднее количество симптомов было меньше среди вакцинированных - 13,0 против 14,8, а полная ремиссия наблюдалась у 16,6% пациентов по сравнению с 7,5% в контрольной группе. Кроме того, уменьшилось отрицательное влияние заболевания на повседневную, профессиональную и социальную активность [91].

Похожие результаты получили Rjoob et al. в Великобритании при сравнении 1679 вакцинированных пациентов с постковидным синдромом с таким же числом невакцинированных лиц. После первой дозы вакцины против SARS-CoV-2

утомляемость и миалгия уменьшались быстрее, чем при естественном течении заболевания, при этом статистически значимого ухудшения изученных симптомов не наблюдалось. Результаты не были представлены отдельно для конкретных вакцин, поэтому выявленный эффект нельзя связать с определенным видом вакцины [92].

Был проведен международный опрос, в котором оценивались изменения после применения вакцин ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 и mRNA-1273. Улучшение общего состояния отметили 57,9% участников, ухудшение - 17,9%, тогда как остальные не заметили изменений. Более выраженная положительная динамика утомляемости, «мозгового тумана» и миалгии наблюдалась после mRNA-1273 [93]. В проспективном канадском исследовании введение мРНК-вакцин BNT162b2 или mRNA-1273 пациентам с уже сформировавшимся состоянием после COVID-19 сопровождалось снижением среднего количества симптомов с 6,56 до 3,92, а числа вовлечённых систем организма - с 3,19 до 1,89 [94].

Вместе с тем положительная клиническая динамика подтверждалась не во всех исследованиях. Quach et al. проанализировали две независимые группы пациентов, получивших мРНК-вакцины (BNT162b2 и mRNA-1273) и аденовирусные векторные вакцины (Ad26.COV2.S и ChAdOx1 nCoV-19) после развития состояния после COVID-19. В клинической когорте из 128 человек улучшение отметили 17,2%, ухудшение - 22,7%, отсутствие изменений - 60,2% пациентов. Статистически значимой связи между типом вакцины и изменением симптомов не выявлено [95]. В схожем исследовании, включавшем 453 пациента с постковидными проявлениями, применялись мРНК-вакцины (Pfizer-BioNTech и Moderna), а также векторная вакцина (Johnson & Johnson/Janssen). Значимых различий между вакцинированными и невакцинированными пациентами по динамике аносмии, респираторных симптомов, тревоги, депрессии, посттравматических проявлений и качества жизни обнаружено не было [96].

Таким образом, большинство исследований связывает вакцинацию до инфицирования со снижением риска состояния после COVID-19, причем более выраженный защитный эффект наблюдается после завершенного первичного курса и введения бустерных доз. Вакцинация после перенесенной инфекции у части пациентов с уже сформировавшимся состоянием после COVID-19 может сопровождаться уменьшением утомляемости, миалгии, когнитивных нарушений, одышки и расстройств вкуса. Однако во многих исследованиях у большинства участников заметной клинической динамики не наблюдалось, а у небольшой части отмечалось временное ухудшение. Основная доказательная база относится к мРНК- и аденовирусным векторным вакцинам, тогда как влияние инактивированных цельновирионных вакцин, включая QazCovid-in, на риск развития и клиническое течение данного состояния остается изученным недостаточно.

1.4 Особенности гуморального и клеточного иммунитета при состоянии после COVID-19 с учетом вакцинации против SARS-CoV-2

Иммунный ответ на SARS-CoV-2 представляет собой сложное взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета, включающего клеточные и гуморальные механизмы, которые обеспечивают уничтожение инфицированных клеток, нейтрализацию вируса и формирование иммунологической памяти. Гуморальный ответ, реализуемый антителами, преимущественно направлен против спайкового белка вируса, в то время как клеточный иммунитет, опосредованный $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитами, играет ключевую роль в элиминации инфицированных клеток и формировании иммунологической памяти. Характер и продолжительность этих реакций зависят от тяжести перенесённой инфекции, вакцинального статуса, вида вакцины, повторного инфицирования и времени, прошедшего после последнего контакта с вирусным антигеном. При этом выраженность иммунного ответа не всегда соответствует клиническому течению состояния после COVID-19, высокий уровень антител или наличие SARS-CoV-2-специфических Т-клеток не исключают длительного сохранения симптомов.

При естественном заражении инфекцией SARS-CoV-2 организм формирует многокомпонентный иммунный ответ. Сначала активируется врожденный иммунитет, который выступает в роли первой линии защиты, за которым следует активация адаптивного иммунитета. Адаптивный иммунный ответ включает как гуморальный, так и клеточный компоненты, направленные на распознавание и нейтрализацию вируса [97,98]. При естественном инфицировании происходит выработка антител, преимущественно иммуноглобулинов G (IgG) и A (IgA). IgG обеспечивает долговременный системный иммунитет, тогда как IgA играет ключевую роль в защите слизистых оболочек, особенно дыхательных путей, через которые вирус преимущественно проникает в организм [99,100].

Рассматривая постинфекционный клеточный иммунитет, следует отметить, что после заражения SARS-CoV-2 активируются $CD4^+$ Т-хелперы, $CD3^+CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты, $CD3^-CD16^+CD56^+$ NK-клетки и $CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-подобные клетки. $CD4^+$ Т-лимфоциты координируют иммунный ответ и поддерживают активацию В-клеток, тогда как $CD3^+CD8^+$ клетки распознают и уничтожают инфицированные клетки. Часть активированных лимфоцитов впоследствии превращается в клетки памяти, обеспечивающие более быстрый ответ при повторном контакте с вирусом [101].

При состоянии после COVID-19 описаны изменения содержания и функциональной активности Т-лимфоцитов. Yin et al. через восемь месяцев после инфекции обнаружили у пациентов с длительными симптомами нарушение согласованности между Т- и В-клеточным ответом и признаки функционального истощения SARS-CoV-2-специфических $CD8^+$ Т-клеток, хотя их общее количество не отличалось от показателей полностью восстановившихся лиц [102]. Guerrera et al. выявили снижение содержания $CD4^+$, $CD8^+$ и регуляторных Т-клеток, а также низкую пролиферативную активность отдельных популяций $CD8^+$ и γδ-Т-лимфоцитов [103]. После тяжёлого COVID-

19 особенно часто выявлялось повышение $CD8^+$ Т-лимфоцитов, что может отражать их терминальную дифференцировку и снижение функционального резерва [104]. Следовательно, нормальное содержание $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов не исключает качественных нарушений цитотоксического звена иммунитета.

Продолжающаяся активация Т-лимфоцитов может оцениваться по экспрессии HLA-DR. Santopaolo et al. через три месяца после тяжёлого COVID-19 обнаружили повышение количества активированных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток, включая $HLA\text{-}DR^+CD38^+$ популяции. К двенадцатому месяцу эти различия преимущественно исчезали, а первоначальная связь $HLA\text{-}DR^+$ $CD8^+$ клеток с длительными симптомами утрачивала статистическую значимость после поправки на возраст, пол и тяжесть инфекции [105]. Поэтому повышение $CD3^+HLA\text{-}DR^+$ клеток следует интерпретировать как показатель продолжающейся иммунной активации, а не как специфический маркер состояния после COVID-19.

Изменения постинфекционного клеточного иммунитета затрагивают также NK- и NKT-подобные клетки. Исследования 2026 года выявили снижение $CD3^-CD16^+CD56^+$ NK-клеток у пациентов с постковидным синдромом по сравнению со здоровыми лицами, результат был подтвержден методом одноклеточного РНК-секвенирования [106]. Другие авторы обнаружили более сложное перераспределение NK-клеток: повышение содержания терминально дифференцированных NK-клеток сопровождалось уменьшением ранних и эффекторных субпопуляций [107]. Таким образом, определение только общего содержания $CD3^-CD16^+CD56^+$ NK-клеток не всегда отражает их функциональное состояние.

NKT-подобные клетки сочетают свойства Т-лимфоцитов и NK-клеток и участвуют в цитотоксических и иммунорегуляторных реакциях. Ray et al. выявили снижение $CD3^+CD56^+$ клеток у пациентов с состоянием после COVID-19 [106,p. 11-12]. Снижение NKT-подобных клеток может свидетельствовать о нарушении взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета, но клиническое значение этого показателя пока изучено недостаточно.

Постинфекционный гуморальный иммунитет обеспечивается $CD3^-CD19^+$ В-лимфоцитами и продуцируемыми ими антителами. После естественной инфекции образуются антитела к спайковому белку, его рецептор-связывающему домену и нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2. Уровень циркулирующих антител постепенно снижается, однако В-клетки памяти сохраняются дольше и обеспечивают ускоренный ответ при повторном инфицировании.

Phetsouphanh et al. установили, что через 3 месяца у пациентов с состоянием после COVID-19 сохранялись более высокие уровни IgG, а повышенная нейтрализующая активность определялась до восьмого месяца. Через 24 месяца существенные различия между пациентами с длительными симптомами и полностью восстановившимися лицами исчезали [108]. Было отмечено, что у пациентов изменения гуморального ответа могут сопровождаться нарушением В-клеточного гомеостаза. Newell et al. обнаружили обратную связь между продолжительностью симптомов после COVID-19 и количеством В-клеток

памяти [109], тогда как Sommen et al. выявили уменьшение переходных B-клеток и B-клеток маргинальной зоны [107,p. 9]. Следовательно, снижение общего содержания $CD3^{-}CD19^{+}$ B-лимфоцитов может отражать перераспределение их субпопуляций.

Переходя к поствакцинальному иммунитету, необходимо учитывать различия между вакцинными платформами. мРНК-вакцины (BNT162b2 и mRNA-1273), векторные вакцины (ChAdOx1 nCoV-19 и Ad26.COV2.S), а также белковые субъединичные вакцины вызывают преимущественно спайк-специфический иммунный ответ. Инактивированные цельновирионные вакцины, включая QazCovid-in, представляют иммунной системе несколько структурных белков вируса и потенциально способны формировать более широкий антигенный репертуар.

Поствакцинальный иммунитет включает взаимосвязанные клеточный и гуморальный компоненты. Его выраженность и продолжительность зависят от вакцинной платформы, количества и интервала между дозами, перенесенной ранее инфекции, возраста, сопутствующих заболеваний и иммуносупрессивной терапии. Основными платформами вакцин против COVID-19 являются мРНК-вакцины BNT162b2 и mRNA-1273, аденовирусные векторные вакцины ChAdOx1 nCoV-19 и Gam-COVID-Vac, инактивированные цельновирионные вакцины CoronaVac и QazCovid-in, а также белковые субъединичные вакцины, включая NVX-CoV2373.

мРНК-вакцины вызывают образование антител к S-белку SARS-CoV-2 и формирование S-специфических $CD4^{+}$ и $CD8^{+}$ Т-лимфоцитов, Т-клеток памяти, фолликулярных Т-хелперов и В-клеток памяти. В клеточном ответе преимущественно наблюдается Th1-направленность с продукцией ИФН-γ, ИЛ-2 и ФНО-α. Пролиферативный ответ $CD4^{+}$ Т-лимфоцитов после вакцинации BNT162b2 был сопоставим с показателями пациентов, перенесших COVID-19 с пневмонией, и сохранялся в течение шести месяцев. $CD8^{+}$ Т-клеточный ответ у вакцинированных был менее выраженным и со временем снижался, тогда как бустерная доза восстанавливала уровень антител, но не усиливала пролиферацию CD8+ Т-клеток [110].

Аденовирусные векторные вакцины используют нереплицирующийся аденовирус для доставки в клетки гена S-белка SARS-CoV-2. Ewer et al. показали, что вакцина ChAdOx1 nCoV-19 формировала Th1-направленный $CD4^{+}$ Т-клеточный ответ с продукцией ИФН-γ и ФНО-α, а также монофункциональные, полифункциональные и цитотоксические $CD8^{+}$ Т-лимфоциты. Гуморальный ответ характеризовался преимущественным образованием IgG1 и IgG3 к S-белку [111]. В похожем исследовании Т-клеточный ответ также достигал максимума через 14 дней после первой дозы, а после повторной вакцинации нейтрализующие антитела выявлялись более чем у 99% участников. При этом выраженность гуморального и клеточного ответа существенно не различалась между лицами 18–55, 56–69 и 70 лет и старше [112]. Таким образом, аденовирусные векторные вакцины способны формировать согласованный антительный и Th1-направленный Т-клеточный ответ. Однако перечисленные

исследования преимущественно проводились среди здоровых добровольцев и оценивали ранние сроки после вакцинации.

Инактивированные цельновирионные вакцины содержат целый инактивированный вирус и поэтому могут формировать иммунный ответ не только к S-белку, но и к другим структурным белкам SARS-CoV-2. В сравнительном исследовании BNT162b2 индуцировала более выраженный гуморальный ответ, тогда как после CoronaVac определялся более широкий $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеточный ответ на структурные белки вируса [113]. Клинические исследования QazCovid-in подтвердили формирование нейтрализующих антител после двух доз вакцины, Th1-направленного клеточного ответа, а также приемлемый профиль безопасности и защитную эффективность [114]. Вместе с тем в этих исследованиях не проводилось подробного сравнения содержания $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$ NK-клеток, $CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-подобных клеток и $CD3^+$HLA-DR^+ активированных Т-лимфоцитов с показателями после применения других вакцин.

Белковая субъединичная вакцина NVX-CoV2373 формирует преимущественно S-специфический $CD4^+$ Т-клеточный и гуморальный ответ. Moderbacher et al. выявили после вакцинации образование Th1-клеток и циркулирующих фолликулярных Т-хелперов, поддерживающих активацию В-лимфоцитов, созревание антительного ответа и формирование В-клеток памяти. $CD8^+$ Т-клеточный ответ также определялся, но был умеренным и регистрировался только у части вакцинированных [115].

Большинство исследований поствакцинального иммунитета проводилось среди здоровых лиц, поэтому их результаты нельзя полностью переносить на пациентов с уже сформировавшимся состоянием после COVID-19. В проспективном исследовании Grady et al., включавшем 16 ранее невакцинированных пациентов с длительными симптомами, вакцинация сопровождалась повышением уровня специфических IgG и количества SARS-CoV-2-реактивных Т-клеток. Через 12 недель улучшение состояния отметили десять пациентов, отсутствие изменений - три и ухудшение - еще три участника [116]. Малый объем выборки не позволяет установить причинную связь между иммунологическими изменениями и динамикой симптомов, однако полученные результаты подтверждают, что вакцинация может изменять клеточный и гуморальный ответ при состоянии после COVID-19.

Гибридный иммунитет формируется при сочетании перенесенной инфекции и вакцинации. Его гуморальный компонент обычно характеризуется более высоким уровнем нейтрализующих антител, расширенным репертуаром В-клеток памяти и более широким распознаванием вариантов SARS-CoV-2. Voss et al. связывают эти особенности с повторной активацией В-клеточных клонов, сформированных после предшествующего контакта с вирусными антигенами [117].Клеточный компонент гибридного иммунитета объединяет преимущественно S-специфический ответ, индуцированный вакцинацией, и Т-клеточные реакции против других вирусных антигенов, сформированные после

инфекции. Однако наличие выраженного гибридного ответа не исключает развития или сохранения длительных симптомов.

Таким образом, постинфекционный, поствакцинальный и гибридный иммунитет различаются по широте распознаваемых антигенов и особенностям клеточного и гуморального ответа. При состоянии после COVID-19 изменения отдельных показателей имеют неодинаковое направление и зависят от тяжести инфекции, вакцинальной платформы, времени обследования и повторных контактов с SARS-CoV-2. Поэтому наибольшую информативность представляет комплексная оценка антител и субпопуляционного состава лимфоцитов, а недостаток данных о пациентах, вакцинированных QazCovid-in, обосновывает необходимость дальнейшего исследования.

1.5 Факторы риска развития состояния после COVID-19: предшествующие инфицированию и связанные с инфекцией SARS-CoV-2

Современные исследования описывают многофакторную природу состояния после COVID-19, развитие которого определяется совокупным влиянием демографических, клинических, метаболических, иммунологических и социально-экономических факторов. При этом указанные факторы целесообразно разделить на две основные категории: факторы, предшествующие инфицированию (возраст, пол, исходное состояние здоровья и наличие сопутствующих заболеваний), и факторы, обусловленные течением самой инфекции (такие как тяжесть заболевания, клинические проявления в острой фазе, изменения лабораторных показателей, а также необходимость госпитализации и лечения в отделении интенсивной терапии).

Согласно метаанализу 211 исследований, охватившему более 13 млн человек, наиболее ассоциированными факторами риска являются женский пол, старший возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), наличие нескольких сопутствующих заболеваний, тяжёлое течение острой инфекции и длительная госпитализация в стационаре [10,p. 328].

Среди факторов, предшествующих инфицированию SARS-CoV-2, женский пол является одним из наиболее устойчиво подтверждённых предикторов развития состояния после COVID-19. По данным систематических обзоров и метаанализов, вероятность его формирования у женщин в 1,48–1,56 раза выше, чем у мужчин. В обновлённом метаанализе Hou et al., включившем 429 исследований, женский пол был ассоциирован с увеличением риска на 56% (ОШ 1,56; 95% ДИ: 1,32–1,84). Несмотря на неоднородность результатов отдельных исследований, совокупность имеющихся доказательств подтверждает повышенную предрасположенность женщин к долгосрочным последствиям COVID-19 [118].

Влияние возраста на риск развития состояния после COVID-19 остаётся неоднозначным. В метаанализе Tsampasian et al. старший возраст был ассоциирован с повышением риска (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,11–1,33), однако результаты отдельных популяционных исследований различались [12,p. 574]. Так, Martínez-Ayala et al. не обнаружили статистически значимой связи между

возрастом и сохранением симптомов через 6 месяцев (ОР 0,999; 95% ДИ: 0,996–1,002) [119]. В исследовании Subramanian et al., напротив, после учёта сопутствующих факторов риск последствий снижался с увеличением возраста: у лиц 70 лет и старше он был на 25% ниже, чем в группе 18–30 лет (aHR 0,75; 95% ДИ: 0,70–0,81) [120]. В национальном исследовании Shi et al. выявлена обратная U-образная зависимость: наиболее высокая распространённость отмечалась среди лиц 45–54 лет, после 65 лет показатель снижался [121]. Таким образом, возраст не может рассматриваться как универсальный линейный предиктор состояния после COVID-19: характер его связи зависит от состава выборки, тяжести острой инфекции, сопутствующих заболеваний, критериев диагностики, продолжительности наблюдения и особенностей регистрации симптомов.

Отдельное значение среди факторов, предшествующих инфицированию, имеет ожирение. Например, в метаанализе, объединившем 41 исследование, оценка данных 16 исследований показала, что ожирение, определяемое как ИМТ ≥30 кг/м², ассоциировано с увеличением риска развития состояния после COVID-19 на 15% (ОШ 1,15; 95% ДИ: 1,08–1,23) [12,p. 569].

Наряду с демографическими характеристиками существенное значение имеет исходный коморбидный фон. По данным исследования Tsampasian et al., сахарный диабет (ОШ 1,06; 95% ДИ: 1,03–1,09), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,08–1,78) и ишемическая болезнь сердца (ОШ 1,28; 95% ДИ: 1,19–1,38) ассоциированы с повышением вероятности развития состояния после COVID-19 [12,p. 576]. В метаанализе Hou et al. наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания увеличивало шансы его развития на 52% (ОШ 1,52; 95% ДИ: 1,27–1,82), тогда как для сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии соответствующие показатели составляли 1,5 (95% ДИ: 1,24–1,81) и 1,37 (95% ДИ: 1,08–1,74) [3,p. 4]. Вероятность развития данного состояния возрастала по мере увеличения коморбидной нагрузки: в исследовании Alghamdi et al., включавшем 504 пациента, наличие трёх и более сопутствующих заболеваний повышало её более чем в два раза (ОШ 2,37; 95% ДИ: 1,19–4,75; p=0,014) [122]. Сходная тенденция установлена в казахстанском исследовании Dosbayeva et al.: среди пациентов с состоянием после COVID-19 артериальная гипертензия встречалась чаще, чем среди лиц без него (47,0 против 23,5%; p=0,003), как и сахарный диабет (10,3 против 6,7%; p=0,032) [22,p. 187]. Все эти данные свидетельствуют о кумулятивном влиянии исходной клинической уязвимости на вероятность долгосрочных последствий COVID-19.

Завершая рассмотрение факторов, предшествующих инфицированию SARS-CoV-2, отдельное внимание следует уделить вакцинальному статусу как потенциально модифицируемой характеристике. По данным метаанализа Tsampasian et al., получение двух доз вакцины до инфицирования ассоциировалось со снижением шансов развития состояния после COVID-19 по сравнению с отсутствием вакцинации (ОШ 0,57; 95% ДИ: 0,43–0,76) [12,p. 576]. В более позднем метаанализе Chow et al., включившем 25 наблюдательных исследований с участием 14 128 260 человек, две дозы вакцины, полученные до

заболевания, снижали шансы его развития на 24% (ОШ 0,76; 95% ДИ: 0,65–0,89) [123]. В метаанализе Hou et al. отсутствие вакцинации, напротив, было связано с более чем двукратным повышением вероятности состояния после COVID-19 (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,55–2,81) [3,p. 4]. Аналогичная тенденция установлена в казахстанском исследовании Dosbayeva et al., в котором увеличение количества полученных доз вакцины было обратно связано с вероятностью развития данного состояния (p=0,002) [22,p. 187].

Переходя ко второй категории факторов, связанных с течением острой инфекции, особое внимание следует уделить тяжести COVID-19. Выраженная системная воспалительная реакция и органное повреждение в острой фазе могут создавать предпосылки для длительного сохранения клинических проявлений. Согласно метаанализу госпитализация по поводу COVID-19 повышала шансы развития состояния после COVID-19 в 2,48 раза (ОШ 2,48; 95% ДИ: 1,97–3,13), а лечение в отделении интенсивной терапии — в 2,37 раза (ОШ 2,37; 95% ДИ: 2,18–2,56) [12,p. 576]. В схожем метаанализе госпитализация в отделение интенсивной терапии также была ассоциирована с повышением вероятности данного состояния (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,02–2,02) [3,p. 4]. Прогностическое значение имеет и симптомная нагрузка в острой фазе: по данным Sudre et al., наличие более пяти симптомов в течение первой недели заболевания увеличивало шансы длительного течения COVID-19 в 3,53 раза (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,76–4,50) [124,125].

В исследовании Bovil et al., проведённом среди лиц в возрасте 50 лет и старше в странах Европы и Израиле, у госпитализированных пациентов шансы развития состояния после COVID-19 были почти в 26 раз выше, чем у негоспитализированных участников (ОШ 25,9) [125,p. 69]. В крупном исследовании N3C и RECOVER госпитализация повышала шансы диагностики данного состояния в 3,8 раза (ОШ 3,80; 95% ДИ: 3,05–4,73). При этом прослеживалась зависимость от продолжительности стационарного лечения: при госпитализации на 8–30 дней ОШ составляло 1,69 (95% ДИ: 1,31–2,17), а при пребывании более 30 дней – 3,38 (95% ДИ: 2,45–4,67) [126]. Сходные результаты получены Martínez-Ayala et al.: лечение в стационаре общего профиля (ОР 1,247; 95% ДИ: 1,090–1,427) и в отделении интенсивной терапии (ОР 1,490; 95% ДИ: 1,221–1,818) было связано с сохранением симптомов через шесть месяцев после острой инфекции [119,p. 132].

Связь между тяжестью острой инфекции и последующим развитием состояния после COVID-19 прослеживается не во всех исследованиях. Например, Townsend et al. не выявили зависимости между тяжестью острого COVID-19, оцениваемой по необходимости госпитализации, кислородной поддержки и интенсивной терапии, и сохранением утомляемости после выздоровления [127]. Кроме того, длительные симптомы зарегистрированы у пациентов, перенёсших заболевание в лёгкой форме и не нуждавшихся в госпитализации [128-129]. Следовательно, тяжесть острого COVID-19 следует рассматривать как значимый фактор риска на популяционном уровне, но не как обязательное условие развития состояния после COVID-19.

Помимо клинических характеристик, изучается прогностическое значение лабораторных показателей, определяемых преимущественно в острой фазе заболевания. В отдельных исследованиях состояние после COVID-19 ассоциировалось с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и изменением концентрации D-димера [130]. Повышенные показатели D-димера и азота мочевины крови связывали с риском нарушения функции легких в первые три месяца после выписки [131]. У пациентов с последующим формированием фиброзных изменений лёгких выявлялись более высокие уровни СРБ и D-димера, а также более выраженная лимфопения [132]. Длительное повышение уровня ИЛ-6 ассоциировалось с сохранением поражения лёгочной ткани по данным КТ [133].

В ряде работ не обнаружено значимых различий в уровнях СРБ, D-димера, ИЛ-6, CD25, нейтрофилов и лимфоцитов между пациентами с состоянием после COVID-19 и полностью восстановившимися лицами [134,135]. Selvakumar et al. также не установили связи изученных биологических маркеров с данным состоянием [136].

Проведенный обзор литературы показывает, что состояние после COVID-19 представляет собой клинически неоднородное и многофакторное состояние, развитие которого связано с демографическими и клиническими характеристиками пациента, тяжестью перенесённой инфекции, вакцинальным статусом и особенностями иммунного ответа. Остаются недостаточно изученными различия в клинических вариантах и структуре длительно сохраняющихся симптомов между вакцинированными и невакцинированными пациентами, а также изменения клеточного и гуморального иммунитета после применения инактивированных цельновирионных вакцин. Особенно ограничены сведения о содержании цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK- и NKT-клеток, активированных Т-лимфоцитов и уровне специфических IgG у пациентов с состоянием после COVID-19, вакцинированных отечественной вакциной QazCovid-in. В связи с этим настоящее исследование направлено на комплексную оценку клинических проявлений и иммунологических показателей с учетом вакцинального статуса, а также на определение факторов риска развития данного состояния у вакцинированных лиц.

Полученные результаты расширят представления о взаимосвязи вакцинации, клинического течения постинфекционного периода и иммунного ответа, будут способствовать выделению групп повышенного риска и совершенствованию подходов к раннему выявлению, динамическому наблюдению и реабилитации пациентов. Кроме того, исследование позволит дополнить доказательную базу о долгосрочных клинико-иммунологических эффектах QazCovid-in и может быть использовано при дальнейшем совершенствовании программ вакцинопрофилактики и организации медицинской помощи пациентам, перенёсшим COVID-19.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и дизайн исследования

Данная научно-исследовательская работа выполнена на базе Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии, а также на базе Медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова и клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) «ИНВИВО» и является фрагментом научного проекта «Влияние вакцинации на иммунитет у больных с состоянием после COVID-19 среди населения Казахстана», финансируемым Министерством Науки и Высшего Образования (ИРН AP14870878) 2022–2024 гг. приказ №178/30-22-24 от 18.10.2022 г.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, установленными локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол №1 от 24 ноября 2023 г.).

Дизайн исследования - одномоментное поперечное исследование (рисунок 1).

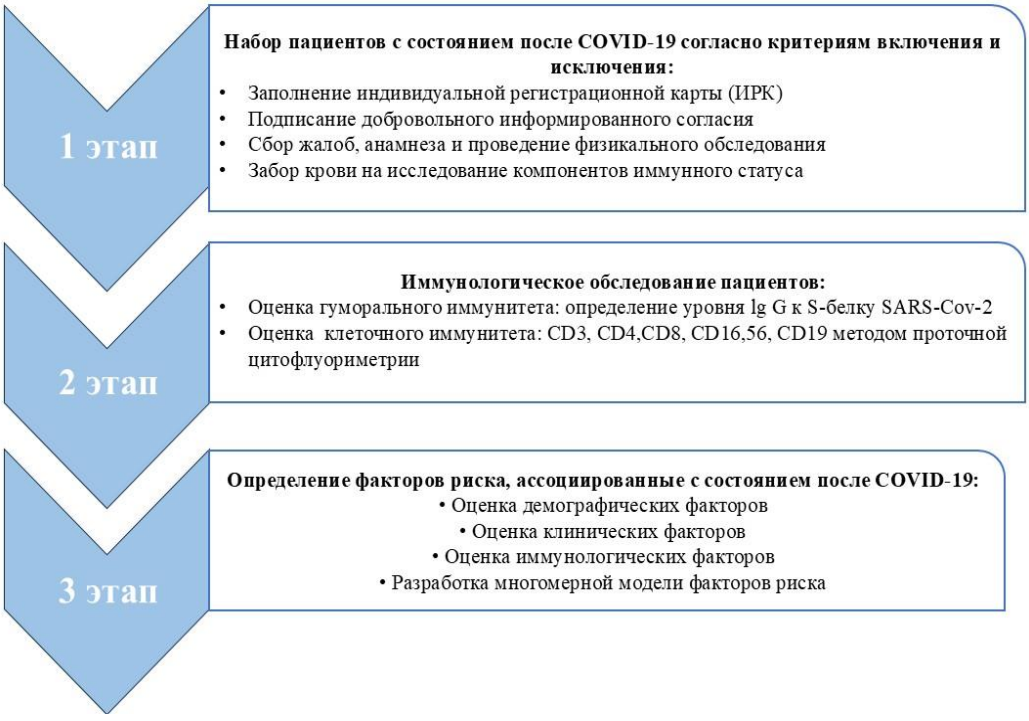


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Объем выборки и формирование групп

Применялась последовательная выборка пациентов.

Общий объем выборки составил 423 участника, распределенных на три группы:

1 группа − 90 пациентов с состоянием после COVID-19, вакцинированные QazCovid-in;

2 группа − 217 пациентов с состоянием после COVID-19, невакцинированные;
3 группа − 116 участников, вакцинированных QazCovid-in без состояния после COVID-19.

Исследование включало два аналитических направления.

1. Сравнение вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19. Популяцию составили 307 пациентов с установленным состоянием после COVID-19 − 90 вакцинированных QazCovid-in и 217 невакцинированных. Исследуемой экспозицией являлась вакцинация QazCovid-in, проведенная после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, а группой сравнения являлось отсутствие вакцинации. В качестве исходов оценивали клинические варианты и структуру симптомов состояния после COVID-19, содержание основных субпопуляций лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета.

2. Анализ факторов, ассоциированных с состоянием после COVID-19, среди вакцинированных лиц. В анализ включили 206 лиц, вакцинированных QazCovid-in: 90 пациентов с состоянием после COVID-19 и 116 вакцинированных участников без данного состояния. Исследуемыми экспозициями являлись потенциальные факторы риска: возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, лабораторно подтверждённая инфекция и характеристики острого периода COVID-19. Ассоциации потенциальных факторов с исходом оценивали с помощью однофакторной и многофакторной логистической регрессии.

Обоснование объема выборки

Расчет объема выборки проводился с использованием программного обеспечения G*Power (версия 3.1.9.7). Для решения задач, связанных со сравнением 1-й и 2-й групп, был рассчитан необходимый объём выборки с учетом того, что планируется использование критерия Манна–Уитни, предполагающего отклонение распределения признаков будет отличаться от нормального. В расчетах были заданы уровень значимости (α) 5%, вероятность ошибки второго рода (β) 20% и статистическая мощность 80%. Таким образом, для двустороннего теста при размере эффекта по Коэну 0,5 и более, а также при соотношении численности второй группы к первой 2:1, требуемый объем выборки составляет 50 человек в первой группе и 100 человек во второй группе. Фактически в исследовании включено 90 человек в первой группе и 217 - во второй, что позволяет считать объём выборки достаточным для решения задач по сравнению непрерывных показателей, отличных от нормального распределения. Для задач, связанных со сравнением 1-й и 2-й групп по категориальным (дихотомическим) переменным, также был проведен расчет объёма выборки. При тех же параметрах (α = 5%, β = 20%, мощность = 80%) и соотношении групп 2:1 было определено, что при различии долей признака в группах в 1,5 раза требуется не менее 76 человек в меньшей группе и 152 - в большей. С учетом фактического объема выборки (90 и 217 человек соответственно) можно заключить, что имеющийся объём является достаточным для анализа категориальных переменных.

Для третьей задачи расчёт выполнялся для двустороннего теста с целью выявления отношения шансов (ОШ) не менее 3 при распространённости исхода 50%, уровне значимости 5%, β = 20% и статистической мощности 80%. Для модели с коэффициентом детерминации не менее 0,30 и независимыми предикторами, встречающимися с частотой 50%, необходимый объём выборки составил не менее 170 человек. Следует отметить, что при увеличении коэффициента детерминации требуемый объём выборки снижается. Таким образом, имеющееся количество участников в группах 1 и 3 (n = 206) является достаточным для анализа категориальных предикторов.

Для оценки объёма выборки при построении модели логистической регрессии с непрерывными предикторами (такими как индекс массы тела, возраст и другие параметры) в расчёт была включена модель с предиктором, имеющим нормальное распределение. При уровнях α = 5%, β = 20% и мощности 80% было установлено, что для построения модели с прогностической способностью ($R^2 \geq 0,30$) и выявления отношения шансов ≥ 3 требуется не менее 60 наблюдений. Таким образом, имеющийся объем выборки является достаточным как для анализа непрерывных, так и категориальных предикторов.

Характеристика дизайна исследования (модель исследования)

Настоящее исследование выполнено в дизайне аналитического поперечного (cross-sectional) исследования. Набор пациентов осуществлялся последовательно в течение 12 месяцев до достижения запланированного объема выборки. Общая численность включённых участников составила 423 человека, которые были распределены на три группы (n = 90, n = 217 и n = 116). Для каждого пациента проводилось однократное обследование, включающее сбор клинико-анамнестических данных, оценку наличия состояния после COVID-19 в соответствии с установленными диагностическими критериями, а также лабораторное исследование с забором крови. Следует подчеркнуть, что указанный 12-месячный период отражает исключительно длительность набора выборки и не подразумевает динамического наблюдения за пациентами во времени. Все переменные (экспозиции и исход) оценивались в одной временной точке, что соответствует методологии поперечного исследования. Данный дизайн позволяет выявлять ассоциации между клиническими, демографическими и иммунологическими факторами и вероятностью развития состояния после COVID-19, однако не предполагает установления причинно-следственных связей, что учитывалось при интерпретации полученных результатов.

Диагноз состояния после COVID-19 устанавливался согласно действующему клиническому протоколу диагностики и лечения состояния после COVID-19 у взрослых (постковидный синдром) №178 от 30 января 2023 года.

Наличие перенесённой инфекции подтверждалось положительным результатом ПЦР в анамнезе и/или наличием антител IgG к SARS-CoV-2, а также сведений электронной медицинской документации, представленной в медицинской информационной системе DamuMed.

Основные диагностические критерии состояния после COVID-19:

- наличие в анамнезе положительного результата теста ПЦР на COVID-19 (подтверждённый COVID-19);

- в анамнезе указания на вероятный (предполагаемый) COVID-19;

- наличие ранее или на момент обследования повышенного титра антител IgG /суммарных IgM и IgG к SARS-Cov-2.

- характерный для COVID-19 комплекс симптомов, которые развиваются после острой фазы COVID-19 и сохраняются или развиваются свыше 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет;

- амбулаторные и стационарные пациенты с верифицированным диагнозом Состояние после COVID-19 (постковидный синдром), завершившие первичный курс вакцинации QazCovid-in;

- амбулаторные и стационарные пациенты с верифицированным диагнозом Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) невакцинированные;

- здоровые лица, завершившие первичный курс вакцинации QazCovid-in.

Критерии исключения:

- дети до 18 лет;

- беременные;

- кормящие;

- лица старше 75 лет;

- лица с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (онкозаболевания любой локализации, аутоиммунные заболевания, первичные и вторичные иммунодефициты).

2.3 Клинико-анамнестические методы исследования

Рекрутинг пациентов осуществлялся на базах лечебных учреждений г. Актобе: клиника семейной медицины ЗКМУ имени Марата Оспанова, ГКП «Многопрофильная областная больница» на ПХВ, Актюбинский медицинский центр, ГКП «Городская поликлиника №6» на ПХВ. Набор пациентов проводился в ходе рутинного приема у врачей различных специальностей, включая инфекционистов, врачей общей практики, терапевтов, невропатологов, дерматологов, пульмонологов и других специалистов.

Сроки проведения исследования охватывали период с сентября 2023 года по сентябрь 2024 года.

Для сбора клинико-анамнестических данных были разработаны и использованы индивидуальные регистрационные карты (ИРК), включающие демографические характеристики пациентов, жалобы, анамнез заболевания и жизни, результаты физикального обследования, а также данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

На первом этапе у всех участников исследования осуществлялся подробный сбор жалоб. Особое внимание уделялось оценке жалоб в соответствии со всеми клиническими вариантами течения состояния после COVID-19, представленными в клиническом протоколе диагностики и лечения №178 от 30

января 2023 года МЗ РК. Сбор и анализ жалоб проводился системно с учетом основных клинических фенотипов состояния после COVID-19, что обеспечивало комплексную оценку клинических проявлений заболевания и их соответствие действующим диагностическим критериям.

Анамнез заболевания включал уточнение сроков перенесённой инфекции COVID-19, наличия госпитализации, объёма проводимой терапии, а также длительности сохранения симптомов после острой фазы заболевания. Отдельно фиксировались данные о вакцинации (тип вакцины, количество доз, интервал между вакцинацией и заболеванием).

Анамнез жизни включал оценку сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем), занятости, аллергоанамнез, вредных привычек и принимаемой медикаментозной терапии.

Физикальное обследование проводилось по стандартному протоколу и включало:

- оценку общего состояния пациента (удовлетворительное, средней тяжести, тяжёлое);
- измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела);
- измерение температуры тела;
- определение частоты дыхательных движений;
- измерение сатурации кислорода (SpO_2) методом пульсоксиметрии;
- измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- осмотр кожных покровов и слизистых оболочек;
- аускультацию лёгких и сердца;
- пальпацию органов брюшной полости.

Все полученные клинико-анамнестические данные фиксировались в индивидуальных регистрационных картах (ИРК), что обеспечивало систематизацию информации и последующую статистическую обработку результатов.

Таким образом, клинико-анамнестические методы исследования позволили всесторонне оценить клинический профиль пациентов с состоянием после COVID-19, определить выраженность и длительность симптомов, а также выявить возможные клинико-иммунологические взаимосвязи.

2.4 Лабораторные методы исследования

С целью комплексной оценки иммунного статуса у всех участников исследования проводился забор венозной крови с последующим исследованием показателей гуморального и клеточного иммунитета. После установления диагноза, заполнения индивидуальной регистрационной карты и подписания информированного добровольного согласия пациентам выдавалось направление на лабораторное обследование.

Подготовка к исследованию разъяснялась пациентам во время визита к врачу, и включала следующие рекомендации:

- сдача крови натощак (не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи);

- исключить прием антибиотиков, противовирусных, антигистаминных средств;

- после консультации с врачом временно ограничить использование других лекарственных препаратов;

- отказаться от употребления в пищу сильных аллергенов – арахиса, меда и т.п.;

- избегать острых, жирных, жареных блюд,алкогольных напитков, стимуляторов, сократить употребление сладостей;

- снизить уровень физических нагрузок и нервных стрессов.

Забор крови осуществлялся в процедурном кабинете КДЛ «ИНВИВО», где забор крови (10 мл) производился из локтевой вены одноразовой иглой в вакуумные пробирки с желтой крышкой с разделительным гелем и с сиреневой крышкой с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТАК3). Образцы маркировались индивидуальными идентификаторами и подвергались стандартной лабораторной обработке: выдержка при комнатной температуре до образования сгустка, центрифугирование при 3000 об/мин в течение 10 минут, хранение и транспортировка при температуре +2…+8 °С не более 72 часов.

2.4.1 Оценка гуморального иммунитета

Оценка гуморального иммунитета проводилась путем количественного определения иммуноглобулинов класса G (IgG) к S-белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сыворотки венозной крови после центрифугирования.

Образцы крови после забора в вакуумные пробирки с разделительным гелем маркировались индивидуальными идентификационными данными (ID участника и номер ИРК), выдерживались при комнатной температуре в течение 30 минут до полного формирования сгустка, после чего подвергались центрифугированию при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка, не имеющая признаков гемолиза, использовалась для дальнейшего анализа; хранение и транспортировка осуществлялись при температуре +2…+8 °С не более 72 часов с соблюдением требований преаналитического этапа.

Количественное определение IgG к S-белку (RBD-домену) SARS-CoV-2 проводилось с применением диагностического набора «ИФА-БЕСТ SARS-CoV-2-IgG» (ООО «Вектор-Бест», Российская Федерация), предназначенного для иммуноферментного анализа. Измерение концентрации антител осуществлялось в международных единицах BAU/мл (binding antibody units/ml) в соответствии с Первым международным стандартом Всемирной организации здравоохранения (код NIBSC: 20/136), что обеспечивало сопоставимость и воспроизводимость результатов. Согласно данным производителя, диагностическая чувствительность метода составляет 100 % (95 % ДИ: 95,7–100 %), а специфичность – 100 % (95 % ДИ: 98,5–100 %). В информационном письме, прилагаемом к набору реагентов SARS-CoV-2-IgG количественный ИФА-БЕСТ,

№ РЗН 2021/14458, указано, что вируснейтрализующая активность с титром нейтрализации ≥1:160 определяется во всех образцах при концентрации IgG ≥150 BAU/мл (титр ИФА ≥1/600; 95 % ДИ: 83,16–100 %), тогда как при уровне 80–149 BAU/мл нейтрализующая активность выявляется примерно в 50 % случаев (титр ИФА ≥1/400–1/800; 95 % ДИ: 32,43–67,57 %).

Аналитический процесс осуществлялся в условиях полной автоматизации и включал последовательные этапы лабораторного исследования. Преаналитическая обработка проб в центральной лаборатории «ИНВИВО» проводилась в автоматическом режиме на трэковой системе DXA5000 (Beckman Coulter, США). Выполнение иммунохимического анализа осуществлялось на автоматическом анализаторе Alinity i (Abbott, США), представляющем собой закрытую высокоточную систему. Для проведения исследования использовались калибраторы, контрольные материалы и реагенты, рекомендованные производителем, при строгом соблюдении технологического процесса и внутренней нормативной документации лаборатории. Первичный анализ калибровки и контроля качества выполнялся встроенной системой анализатора, после чего проводилась дополнительная («вторая») валидация результатов специалистом лаборатории. Окончательная интерпретация и верификация полученных данных осуществлялись в соответствии с внутренними стандартами лаборатории.

«Шаги» проведения исследования по определению антител IgG к S-белку (RBD) SARS-Cov-2:

1. Лабораторная часть преаналитического этапа в Центральной лаборатории INVIVO проводилась в автоматическом режиме на трэковой системе DXA5000, Beckman Coulter, USA.

2. Выполнение запрашиваемых тестов проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Alinity i, Abbott, USA, (закрытая автоматизированная система иммунохимического анализа).

3. Для проведения исследований использовался калибратор, контрольный материал и реагенты Alinity i, Abbott, USA. Технологический процесс соответствует инструкции производителя и внутренней нормативной документации INVIVO.

4. Первичный анализ калибровки и контроля качества проводился встроенной системой Abbott. «Вторая читка» и валидация результатов калибровки и контроля проводился специалистом лаборатории.

5. Интерпретация и валидация результатов проводилась в соответствии с требованиями внутренней нормативной документации INVIVO.

Результаты количественного содержания анти SARS-CoV-2 Ig G в сыворотке представлены в единицах BAU/мл (binding antibody units/ml) в соответствии с референсным значением 7,1 = BAU/мл, где результат выше >7,1 принимался как положительный, ниже <7,1 считался отрицательным, что обеспечивало объективную оценку уровня специфического гуморального иммунного ответа у обследованных лиц.

2.4.2 Оценка клеточного иммунитета

Оценка показателей клеточного иммунитета проводилась методом проточной цитофлуориметрии с использованием свежих образцов венозной крови. Исследования выполнялись в лаборатории Медицинского центра НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова» на проточном цитометре Beckman Coulter Navios (США) с применением лицензионного программного обеспечения Kaluza (версия 2.1). Данный метод позволил проводить количественную и качественную оценку иммунокомпетентных клеток, характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью и высокой пропускной способностью. В рамках стандартизации лабораторного процесса проводились валидация оборудования, контроль качества и калибровка прибора, включая аттестацию аналитических методов и регулярную проверку квалификации персонала.

В качестве исследуемого материала использовалась венозная кровь, собранная в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА К3 (2 мл) с сиреневой крышкой. Все образцы подвергались анализу в максимально короткие сроки после взятия, что позволяло сохранить жизнеспособность клеток и избежать искажения результатов. Особое внимание уделялось соблюдению преаналитического этапа: правильной маркировке проб, условиям транспортировки и хранения, а также исключению гемолиза и коагуляции образцов.

Шаги проведения исследования клеточного иммунитета:

1. Забор венозной крови проводился в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА К3) с соблюдением правил асептики и антисептики, с последующей доставкой в лабораторию.

2. Перед началом анализа проводилась проверка состояния образца (отсутствие сгустков, гемолиза), маркировка и регистрация в лабораторной информационной системе.

3. Для каждого анализа отбирали 100 мкл цельной крови и распределяли по предварительно промаркированным пробиркам (12×75 мм) в зависимости от панели используемых антител.

4. В каждую тестовую пробирку добавляли 10 мкл соответствующих реагентов с моноклональными антителами (CYTO-STAT tetraCHROME), включающими комбинации CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5; CD45-FITC/CD16-56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5; CD3-FITC/HLA-DR-PE/CD25-APC.

5. В пробирки вносили по 100 мкл образца венозной крови, затем содержимое аккуратно перемешивали для равномерного распределения клеток и реагентов.

6. Инкубацию проводили при температуре 20–25°C в течение 10–12 минут в темноте для предотвращения фотодеградации флуорохромов.

7. После инкубации выполняли лизирование эритроцитов с использованием системы реагентов COULTER IMMUNOPREP, обеспечивающей селективное разрушение эритроцитов без повреждения лейкоцитов.

8. Повторную инкубацию проводили в течение 10 минут при комнатной температуре.

9. При необходимости выполняли этап промывки клеток буферным раствором для удаления несвязанных антител и продуктов лизиса.

10. После завершения пробоподготовки образцы анализировали на проточном цитометре с использованием шестицветного окрашивания (FITC, PE, ECD, PC5, APC, Pacific Blue), что обеспечивало мультипараметрическую оценку клеток.

11. Перед началом измерений проводилась настройка прибора, включая проверку чувствительности детекторов, компенсации спектрального перекрытия флуорохромов и калибровку каналов регистрации.

12. Регистрация данных осуществлялась сразу после окрашивания, с последующей обработкой результатов в программном обеспечении Kaluza.

13. Проводилось гейтинговое разделение популяций лимфоцитов на основании параметров прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния с выделением лимфоцитарного гейта с использованием маркера CD45.

14. Ежедневно выполнялся контроль выравнивания прибора с использованием контрольных частиц Flow-Check, а также внутренняя и внешняя оценка качества измерений.

15. Оценка экспрессии антигенов проводилась по показателю средней интенсивности флуоресценции (MFI), что позволяло количественно оценить уровень экспрессии рецепторов на поверхности клеток.

16. Анализ данных включал построение гистограмм, двух- и трехпараметрических диаграмм, а также расчет процентного и абсолютного содержания клеточных субпопуляций.

17. Интерпретация результатов проводилась с учетом референсных значений, клинических данных и целей исследования.

В ходе исследования оценивался субпопуляционный состав лимфоцитов по следующим маркерам дифференцировки: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ (Т-хелперы), $CD3^+CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты), $CD3^-CD19^+$ (В-лимфоциты), $CD3^-CD16^+CD56^+$ (натуральные киллеры), CD3+CD16+CD56+ (NKT-клетки), $CD3^+$HLA-DR^+ (активированные Т-лимфоциты). Использование лимфоцитарного гейта с маркером CD45 позволяло исключить из анализа гранулоциты и моноциты, повышая точность оценки лимфоцитарного пула (рисунок 2).

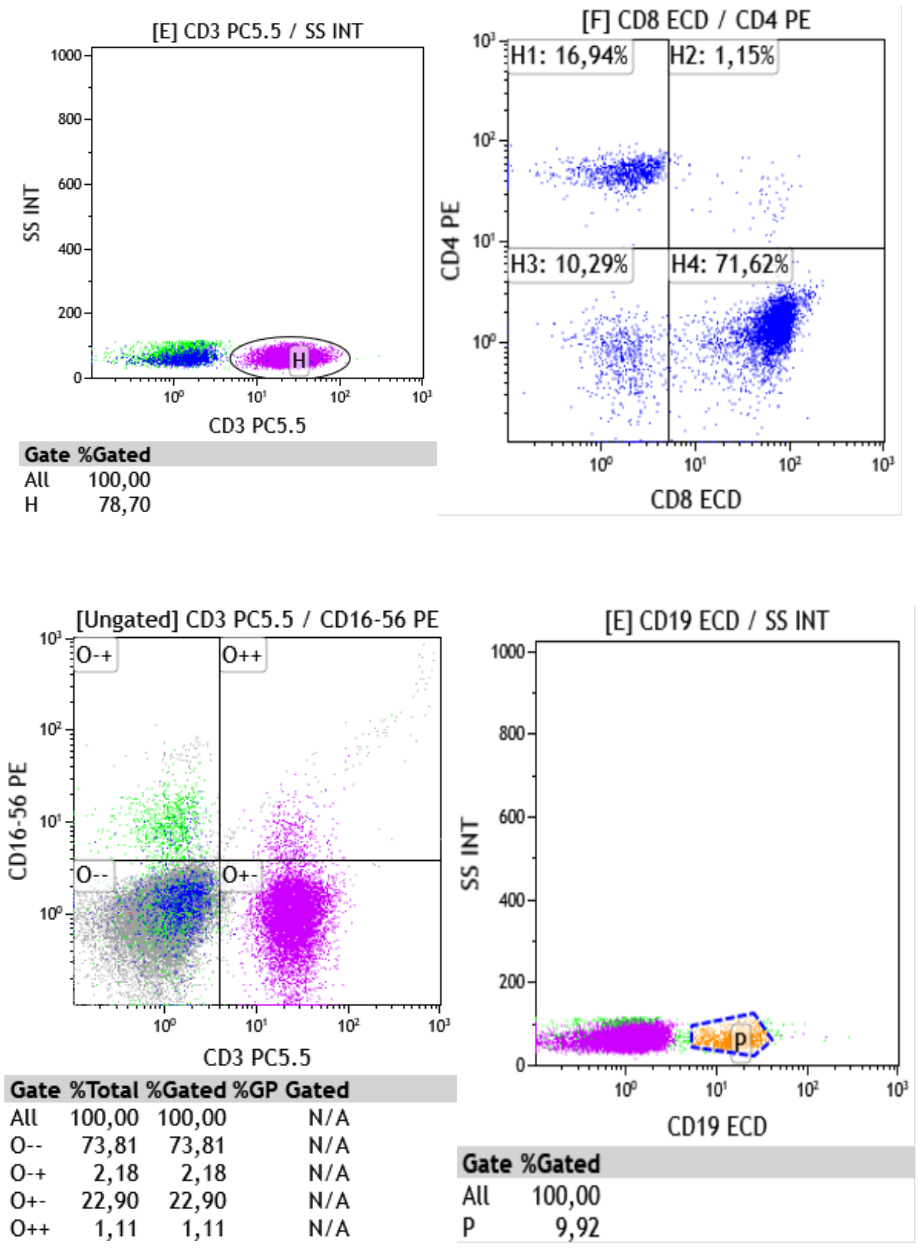


Рисунок 2 – Гейтирование основных лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16,56, CD19

Дополнительно оценивались иммунорегуляторные индексы, в частности соотношение $CD4^+/CD8^+$, отражающее баланс между хелперным и цитотоксическим звеньями иммунного ответа. Также анализировалась степень активации иммунной системы по экспрессии HLA-DR и CD25, что имеет важное значение при изучении постинфекционных и поствакцинальных иммунных реакций.

Таким образом, применение проточной цитометрии позволило провести комплексную, стандартизированную и высокоточную оценку клеточного звена иммунитета, включая количественные и функциональные характеристики иммунокомпетентных клеток, что является ключевым для изучения

особенностей иммунного ответа при постковидном синдроме в зависимости от вакцинального статуса.

2.5 Статистические методы исследования

Полученные в ходе исследования данные были систематизированы и объединены в единую базу с использованием программы Microsoft Excel 2016, на основании индивидуальных регистрационных карт и результатов лабораторных исследований. Статистическая обработка и визуализация данных проводилась с использованием программных пакетов SPSS Statistics version 25 (IBM Corp., США), R (version 4.3.1) в среде RStudio (version 2025.09.1), а также GraphPad Prism.

Оценка распределения количественных переменных проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка и графических методов (Q–Q plots). При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD), при ненормальном – в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (%).

Для оценки различий между группами применялись параметрические и непараметрические методы: критерий Манна–Уитни для количественных переменных; критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера – для категориальных данных. Для оценки корреляционных связей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием состояния после COVID-19, применялся логистический регрессионный анализ. На первом этапе проводился однофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Многофакторная модель формировалась априорно с учетом клинической значимости переменных (возраст, пол, индекс массы тела, ПЦР-статус, наличие хронической болезни почек) без применения пошаговых методов отбора. Для переменных, включённых в многофакторную модель, рассчитывались скорректированные отношения шансов (aOR) и 95% ДИ.

Оценка качества модели включала анализ дискриминационной способности с использованием площади под ROC-кривой (AUC), которая составила 0,895 (95% ДИ: 0,848–0,941), а также оценку калибровки с применением критерия Хосмера–Лемешоу. Мультиколлинеарность оценивалась с использованием коэффициента инфляции дисперсии.

Результаты статистического анализа представлены в виде таблиц и графических материалов. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнительная демографическая и клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Для характеристики исследуемой выборки демографические, социально-поведенческие, антропометрические и клинико-анамнестические показатели анализировали последовательно в рамках двух сравнений. На первом этапе сопоставляли вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19. На втором этапе среди лиц, вакцинированных вакциной QazCovid-in, сравнивали пациентов с состоянием после COVID-19 и участников без клинических признаков данного состояния. Такой подход был обусловлен различиями в задачах указанных сравнений и не предполагал одновременного сопоставления всех трёх групп.

В первое сравнение были включены 307 пациентов с состоянием после COVID-19, из которых 90 были вакцинированы вакциной QazCovid-in, а 217 не получали вакцинацию против COVID-19. Сравнительная демографическая, социально-поведенческая и антропометрическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная демографическая, социально-поведенческая и антропометрическая характеристика вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

Показатель	Вакцинированные (n = 90) Группа 1	Невакцинированные (n = 217) Группа 2	p-значение
1	2	3	4
Пол			0,635
Женский	70 (77,8%)	174 (80,2%)	
Мужской	20 (22,2%)	43 (19,8%)	
Возрастные группы			0,081
18–40	29 (32,2%)	69 (31,8%)	
41–60	43 (47,8%)	90 (41,5%)	
> 60	18 (20,0%)	58 (26,7%)	
Курение			0,107
Курящие	7 (7,8%)	9 (4,1%)	
Некурящие	83 (92,2%)	208 (95,9%)	
Категории ИМТ			0,942
< 18,5	2 (2,2%)	2 (0,9%)	
18,5 – 24,9	39 (43,3%)	99 (45,6%)	
25,0 – 29,9	36 (40,0%)	83 (38,2%)	
≥ 30,0	13 (14,4%)	33 (15,2%)	

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Вид деятельности			0,535
Работающие	65 (72,2%)	142 (65,4%)	
Безработные	12 (13,3%)	27 (12,4%)	
Студенты	1 (1,1%)	4 (1,8%)	
Пенсионеры	12 (13,3%)	44 (20,3%)	
Уровень образования			0,765
Высшее	44 (49%)	109 (50,2%)	
Среднее	13 (14%)	38 (17,5%)	
Среднее специальное	33 (37%)	69 (31,8%)	
Без образования	0 (0,0%)	1 (0,5%)	

Согласно данным таблицы 1, статистически значимых различий между вакцинированными и невакцинированными пациентами по исследуемым демографическим, социально-поведенческим и антропометрическим характеристикам не выявлено.

Статистически значимых различий в распределении пациентов по полу не выявлено ($p = 0,635$). В обеих группах преобладали женщины: их доля составила 77,8% среди вакцинированных и 80,2% среди невакцинированных пациентов. Доля мужчин составляла соответственно 22,2 и 19,8%.

Распределение пациентов по возрастным категориям также статистически значимо не различалось ($p = 0,081$). Доля пациентов в возрасте 18–40 лет составила 32,2% среди вакцинированных и 31,8% среди невакцинированных. Наибольшую долю в обеих группах составляли пациенты в возрасте 41–60 лет – 47,8 и 41,5% соответственно. Пациенты старше 60 лет чаще встречались среди невакцинированных, чем среди вакцинированных пациентов: 26,7 против 20,0%.

По статусу курения статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,107$). Курящими являлись 7,8% вакцинированных и 4,1% невакцинированных пациентов. Большинство участников обеих групп не курили: 92,2 % среди вакцинированных и 95,9 % среди невакцинированных.

Распределение пациентов по категориям индекса массы тела также статистически значимо не различалось ($p = 0,942$). Недостаточная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) отмечалась у 2,2% вакцинированных и 0,9% невакцинированных пациентов. Нормальную массу тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) имели соответственно 43,3 и 45,6%, избыточную массу тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) – 40,0 и 38,2%, ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) – 14,4 и 15,2% пациентов.

Структура занятости статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,535$). В обеих группах преобладали работающие лица: 72,2% среди вакцинированных и 65,4% среди невакцинированных пациентов. Доля безработных составила соответственно 13,3 и 12,4%, студентов – 1,1 и 1,8%.

Пенсионеры чаще встречались среди невакцинированных пациентов: 20,3 против 13,3% среди вакцинированных.

Статистически значимых различий по уровню образования не выявлено (p = 0,765). Высшее образование имели 49% вакцинированных и 50,2% невакцинированных пациентов, среднее образование – соответственно 14 и 17,5 %, среднее специальное образование – 37 и 31,8%. Один невакцинированный пациент (0,5%) не имел образования; среди вакцинированных пациентов такие лица отсутствовали.

Для оценки коморбидного фона был проведён сравнительный анализ распространённости хронических заболеваний у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 (таблица 2).

Таблица 2 – Частота сопутствующих заболеваний у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

Сопутствующие заболевания	Вакцинированные (n = 90) Группа 1	Невакцинированные (n = 217) Группа 2	p-значение
Артериальная гипертензия	22 (24,4%)	69 (31,8%)	0,199
Сахарный диабет	2 (2,2%)	24 (11,1%)	0,011
Ишемическая болезнь сердца	3 (3,3%)	22 (10,1%)	0,047
Бронхиальная астма	0 (0,0%)	8 (3,7%)	0,110
Хронические заболевания лёгких (кроме бронхиальной астмы)	6 (6,7%)	25 (11,5%)	0,199
Хроническая болезнь почек	12 (13,3%)	18 (8,3%)	0,176
Эндокринные заболевания (кроме сахарного диабета)	7 (7,8%)	23 (10,6%)	0,449
Туберкулёз	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–

Как видно из таблицы 2, артериальная гипертензия была зарегистрирована у 24,4% вакцинированных и 31,8% невакцинированных пациентов. Несмотря на численно более высокую частоту заболевания среди невакцинированных пациентов, статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,199).

Сахарный диабет статистически значимо чаще встречался среди невакцинированных пациентов: 11,1 против 2,2% среди вакцинированных (p = 0,011). Ишемическая болезнь сердца также статистически значимо чаще

регистрировалась в группе невакцинированных пациентов – в 10,1% случаев по сравнению с 3,3 % в группе вакцинированных (p = 0,047).

Бронхиальная астма отсутствовала среди вакцинированных пациентов и была зарегистрирована у 3,7% невакцинированных, однако различие не достигло статистической значимости (p = 0,110). Частота других хронических заболеваний лёгких, кроме бронхиальной астмы, составила 6,7% среди вакцинированных и 11,5% среди невакцинированных пациентов (p = 0,199).

Хроническая болезнь почек численно чаще отмечалась среди вакцинированных пациентов – 13,3 против 8,3% среди невакцинированных, однако различие не было статистически значимым (p = 0,176). Другие эндокринные заболевания, кроме сахарного диабета, были выявлены соответственно у 7,8 и 10,6% пациентов (p = 0,449). Случаи туберкулёза в обеих исследуемых группах отсутствовали.

Для сравнительной оценки клинико-диагностических характеристик острого периода COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 были проанализированы результаты ПЦР-тестирования, продолжительность заболевания и количество койко-дней. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная клинико-диагностическая характеристика острого периода COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

Показатели	Вакцинированные (n = 90) Группа 1	Невакцинированные (n = 217) Группа 2	p-значение
Результат ПЦР-теста			0,071
Положительный, n (%)	59 (65,6%)	118 (54,4%)	
Отрицательный, n (%)	31 (34,4%)	99 (45,6%)	
Продолжительность заболевания, дни, M ± SD	16,3 ± 10,8	16,5 ± 9,1	0,850
Количество койко-дней, M ± SD	5,2 ± 6,6	4,3 ± 5,9	0,284

Согласно данным таблицы 3, положительный результат ПЦР-теста был зарегистрирован у 65,6% вакцинированных и 54,4% невакцинированных пациентов. Отрицательный результат ПЦР-теста имели соответственно 34,4 и 45,6% пациентов. Несмотря на численно более высокую частоту положительных результатов среди вакцинированных пациентов, статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,071).

Средняя продолжительность заболевания составила 16,3 ± 10,8 дня среди вакцинированных и 16,5 ± 9,1 дня среди невакцинированных пациентов. Статистически значимых различий по данному показателю не установлено (p = 0,850).

Среднее количество койко-дней среди госпитализированных пациентов составило 5,2 ± 6,6 в группе вакцинированных и 4,3 ± 5,9 в группе невакцинированных пациентов. Несмотря на несколько большее среднее значение в группе вакцинированных, различие не достигло статистической значимости (p = 0,284).

Таким образом, сравнительный анализ показал, что вакцинированные и невакцинированные пациенты с состоянием после COVID-19 были сопоставимы по основным демографическим, социально-поведенческим и антропометрическим характеристикам, а также по результатам ПЦР-тестирования, продолжительности заболевания и количеству койко-дней в остром периоде COVID-19. По большинству сопутствующих заболеваний статистически значимых межгрупповых различий не выявлено; исключение составили сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца, которые статистически значимо чаще регистрировались среди невакцинированных пациентов.

В соответствии с третьей задачей исследования отдельно были проанализированы данные 206 участников, вакцинированных вакциной QazCovid-in. Из них 90 пациентов соответствовали диагностическим критериям состояния после COVID-19, а 116 участников не имели клинических признаков данного состояния на момент обследования и составили группу сравнения. Демографические, социально-поведенческие, антропометрические и анамнестические характеристики групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная демографическая, социально-поведенческая, антропометрическая и анамнестическая характеристика лиц, вакцинированных вакциной QazCovid-in, в зависимости от наличия состояния после COVID-19

Показатели	Вакцинированные с состоянием после COVID-19 (n = 90) Группа 1	Вакцинированные без состояния после COVID-19 (n = 116) Группа 3	p-значение
1	2	3	4
Пол			0,005
Женщины	70 (78%)	69 (59%)	
Мужчины	20 (22%)	47 (41%)	
Возраст, лет, M ± SD	47 ± 14	32 ± 14	<0,001
ИМТ, кг/м², M ± SD	26,1 ± 5,1	23,4 ± 3,5	<0,001

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Курение			0,110
Курящие	7 (7,8%)	3 (2,6%)	
Некурящие	83 (92,2%)	113 (97,4%)	
Отягощённый аллергологический анамнез	10 (11,1%)	5 (4,3%)	0,062
Вид деятельности			<0,001
Работающие	65 (72%)	68 (59%)	
Безработные	12 (13%)	5 (4,3%)	
Студенты	1 (1,1%)	40 (34%)	
Пенсионеры	12 (13%)	3 (2,6%)	
Уровень образования			0,016
Высшее	44 (49%)	41 (35%)	
Среднее	13 (14%)	36 (31%)	
Среднее специальное	33 (37%)	39 (34%)	

Согласно данным таблицы 4, распределение участников по полу статистически значимо различалось между группами ($p = 0,005$). Доля женщин среди пациентов с состоянием после COVID-19 составила 77,8%, тогда как среди вакцинированных участников без данного состояния – 59,5%. Доля мужчин составляла соответственно 22,2 и 40,5%.

Пациенты с состоянием после COVID-19 были статистически значимо старше вакцинированных участников без данного состояния: средний возраст составил 47 ± 14 и 32 ± 14 лет соответственно ($p < 0,001$). Среднее значение ИМТ также было статистически значимо выше в группе с состоянием после COVID-19 — $26,1 \pm 5,1$ против $23,4 \pm 3,5$ кг/м² в группе сравнения ($p < 0,001$).

Курящими являлись 7,8% пациентов с состоянием после COVID-19 и 2,6% участников без данного состояния. Однако статистически значимых различий по статусу курения между группами не выявлено ($p = 0,110$). Отягощённый аллергологический анамнез отмечался соответственно у 11,1 и 4,3% участников; различие также не достигло статистической значимости ($p = 0,062$).

Распределение участников по виду деятельности статистически значимо различалось между группами ($p < 0,001$). Среди пациентов с состоянием после COVID-19 работающие составляли 72,2%, безработные –13,3%, студенты – 1,1%, пенсионеры –13,3%. В группе без состояния после COVID-19 соответствующие показатели составили 58,6; 4,3; 34,5 и 2,6%. Наиболее выраженное различие наблюдалось по доле студентов, которая была значительно выше в группе без состояния после COVID-19.

Межгрупповые различия также были выявлены по уровню образования (p = 0,016). В группе с состоянием после COVID-19 высшее образование имели 48,9% пациентов, среднее – 14,4%, среднее специальное – 36,7 %. Среди участников без данного состояния соответствующие показатели составили 35,3; 31,0 и 33,6%.

Для оценки коморбидного статуса был проведён сравнительный анализ частоты сопутствующих заболеваний у лиц, вакцинированных вакциной QazCovid-in, в зависимости от наличия состояния после COVID-19. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Частота сопутствующих заболеваний у лиц, вакцинированных вакциной QazCovid-in, в зависимости от наличия состояния после COVID-19

Сопутствующие заболевания	Вакцинированные с состоянием после COVID-19 (n = 90) Группа 1	Вакцинированные без состояния после COVID-19 (n = 116) Группа 3	p-значение
Артериальная гипертензия	22 (24,4%)	11 (9,5%)	0,004
Сахарный диабет	2 (2,2%)	2 (1,7%)	>0,9
Ишемическая болезнь сердца	3 (3,3%)	2 (1,7%)	0,7
Бронхиальная астма	0 (0%)	1 (0,9%)	>0,9
Хронические заболевания лёгких(кроме бронхиальной астмы)	6 (6,7%)	3 (2,6%)	0,2
Хроническая болезнь почек	12 (13,3%)	3 (2,6%)	0,003
Эндокринные заболевания (кроме сахарного диабета)	7 (7,8%)	1 (0,9%)	0,023
Туберкулёз	0 (0%)	1 (0,9%)	>0,9

Как видно из таблицы 5, артериальная гипертензия статистически значимо чаще регистрировалась среди пациентов с состоянием после COVID-19, чем среди вакцинированных участников без данного состояния: 24,4 против 9,5% (p = 0,004).

Хроническая болезнь почек также статистически значимо чаще отмечалась в группе с состоянием после COVID-19 – у 13,3% пациентов по сравнению с 2,6% участников группы сравнения (p = 0,003). Частота других эндокринных заболеваний, кроме сахарного диабета, составила соответственно 7,8 и 0,9%, что

также соответствовало статистически значимому межгрупповому различию (p = 0,023).

Сахарный диабет был зарегистрирован у 2,2% пациентов с состоянием после COVID-19 и у 1,7 % участников без данного состояния (p > 0,9), ишемическая болезнь сердца – соответственно у 3,3 и 1,7 % (p = 0,7). Бронхиальная астма встречалась только во второй группе у 1 человека (0,9%) (p > 0,9), другие хронические заболевания лёгких – у 6,7 и 2,6 % соответственно (p = 0,2). Случаи туберкулёза отсутствовали в группе с состоянием после COVID-19 и были зарегистрированы у одного участника (0,9%) группы сравнения; статистически значимых различий между группами не выявлено (p > 0,9).

Таким образом, среди лиц, вакцинированных вакциной QazCovid-in, пациенты с состоянием после COVID-19 характеризовались большей долей женщин, более старшим возрастом, более высоким средним ИМТ, а также различиями по виду деятельности и уровню образования. В этой группе статистически значимо чаще регистрировались артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и другие эндокринные заболевания. По статусу курения, аллергологическому анамнезу и частоте остальных сопутствующих заболеваний статистически значимых различий не выявлено. Установленные различия следует рассматривать как возможные ассоциации с состоянием после COVID-19 и учитывать при последующем однофакторном и многофакторном анализе.

3.2 Клинические варианты и структура симптомов состояния после COVID-19 в зависимости от вакцинального статуса

С целью систематизации клинических проявлений в настоящем исследовании использовалась классификация, основанная на Клиническом протоколе диагностики и лечения состояния после COVID-19 №178 от 30 января 2023 года, утверждённом в Республике Казахстан [2,с. 4]. Клинические проявления были сгруппированы по основным клиническим вариантам, после чего проведена сравнительная оценка частоты их регистрации у вакцинированных и невакцинированных пациентов. Частота клинических вариантов состояния после COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных пациентов представлена на рисунке 3.

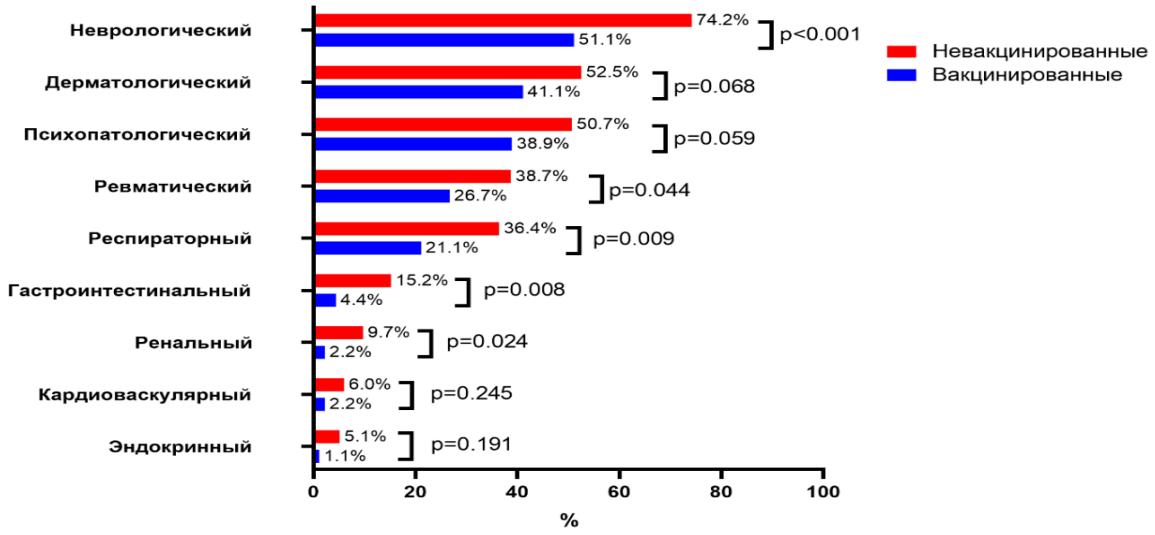


Рисунок 3 – Частота клинических вариантов состояния после COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных пациентов

Как видно на рисунке 3, все клинические варианты состояния после COVID-19 регистрировались среди невакцинированных пациентов чаще, чем среди вакцинированных. Наиболее распространённым в обеих группах был неврологический вариант, выявленный у 74,2 % невакцинированных и 51,1% вакцинированных пациентов; межгрупповое различие было статистически значимым ($p < 0,001$).

Статистически значимо чаще среди невакцинированных пациентов также регистрировались ревматический вариант – 38,7 против 26,7% ($p = 0,044$), респираторный – 36,4 против 21,1% ($p = 0,009$), гастроинтестинальный – 15,2 против 4,4% ($p = 0,008$) и ренальный – 9,7 против 2,2% ($p = 0,024$).

Дерматологический вариант отмечался у 52,5% невакцинированных и 41,1% вакцинированных пациентов ($p = 0,068$), психопатологический – соответственно у 50,7 и 38,9% ($p = 0,059$). Несмотря на более высокую частоту этих вариантов среди невакцинированных пациентов, различия не достигли статистической значимости. Статистически значимых межгрупповых различий также не выявлено по частоте кардиоваскулярного (6,0 против 2,2%; $p = 0,245$) и эндокринного (5,1 против 1,1%; $p = 0,191$) вариантов.

Таким образом, наиболее выраженные различия между группами установлены по частоте неврологического, ревматического, респираторного, гастроинтестинального и ренального вариантов состояния после COVID-19, которые статистически значимо чаще встречались среди невакцинированных пациентов.

На следующем этапе был проведён детализированный анализ симптомов, формирующих каждый клинический вариант состояния после COVID-19, в зависимости от вакцинального статуса пациентов. Это позволило охарактеризовать спектр и частоту отдельных проявлений, а также выявить особенности их распределения в сравниваемых группах.

Как показано на рисунке 4, в структуре неврологического варианта наиболее распространёнными проявлениями были головная боль, нарушения вкуса и обоняния, а также расстройства сна. Данные симптомы регистрировались как у вакцинированных, так и у невакцинированных пациентов, однако частота их выявления различалась между группами.

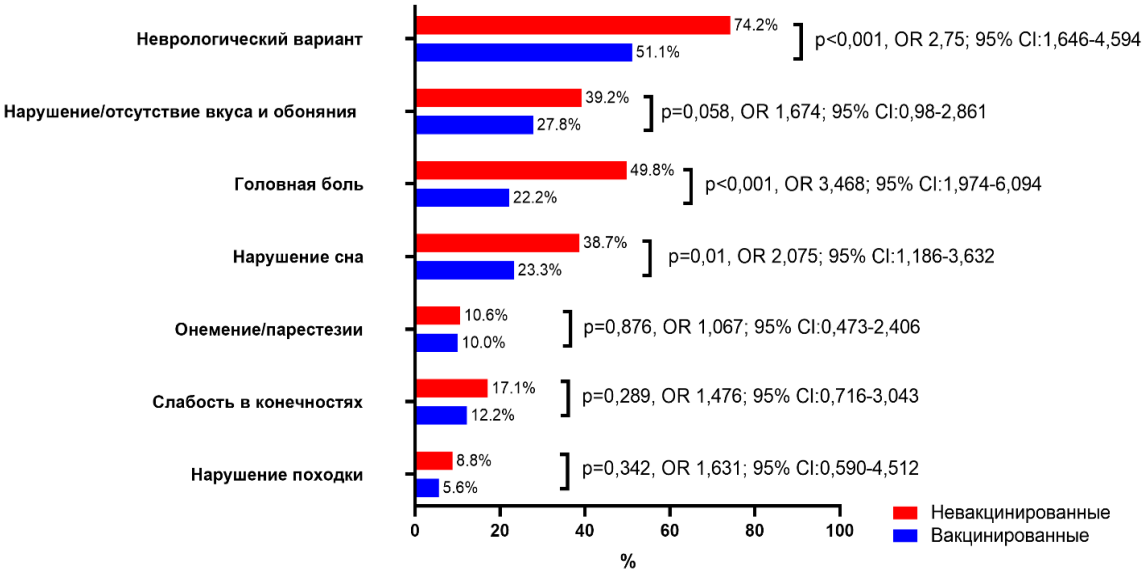


Рисунок 4 – Частота отдельных симптомов неврологического варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Как видно из представленных данных на рисунке 4 вероятность развития неврологического варианта у невакцинированных пациентов была в 2,75 раза выше (ОШ = 2,75; 95% ДИ: 1,646–4,594) по сравнению с вакцинированными.

Наиболее распространённым неврологическим симптомом была головная боль, отмечавшаяся у 49,8% невакцинированных и 22,2% вакцинированных пациентов (p<0,001). Шансы возникновения головной боли среди невакцинированных пациентов были в 3,468 раза выше, чем среди вакцинированных (ОШ=3,468; 95% ДИ: 1,974–6,094). Нарушение или отсутствие вкуса и обоняния регистрировалось у 39,2% невакцинированных и 27,8% вакцинированных пациентов. Однако выявленное различие не достигло статистической значимости (p = 0,058; ОШ = 1,674; 95% ДИ: 0,980–2,861). Нарушение сна отмечалось у 38,7% невакцинированных и 23,3% вакцинированных пациентов. Различие было статистически значимым (p = 0,010), а шансы возникновения нарушения сна среди невакцинированных пациентов были приблизительно в два раза выше (ОШ = 2,075; 95% ДИ: 1,186–3,632).

Частота онемения и парестезий практически не различалась между группами и составила 10,6% среди невакцинированных и 10,0% среди вакцинированных пациентов (p = 0,876; ОШ = 1,067; 95% ДИ: 0,473–2,406). Слабость в конечностях отмечалась соответственно у 17,1 и 12,2% (p = 0,289; ОШ

= 1,476; 95% ДИ: 0,716–3,043), нарушение походки – у 8,8 и 5,6% пациентов (p = 0,342; ОШ = 1,631; 95% ДИ: 0,590–4,512). По этим симптомам статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Следующий по частоте дерматологический вариант (рисунок 5), который включает широкий спектр кожных проявлений, таких как выпадение волос, кожный зуд и кожная сыпь.

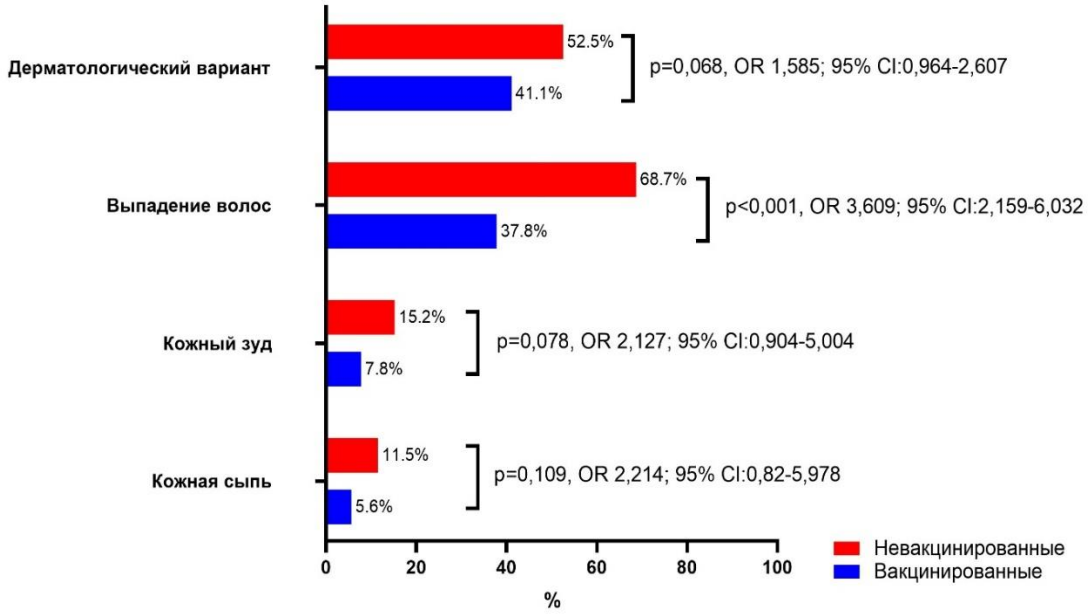


Рисунок 5 – Частота отдельных симптомов дерматологического варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Как представлено на рисунке 5, дерматологический вариант состояния после COVID-19 выявлялся у 52,5% невакцинированных и у 41,1% вакцинированных пациентов. Несмотря на более высокую частоту данного варианта среди невакцинированных, различия не достигли статистической значимости (p = 0,068; ОШ = 1,585; 95% ДИ: 0,964–2,607).

Выпадение волос статистически значимо чаще регистрировалось у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными — 68,7% против 37,8% соответственно (p < 0,001). Вероятность развития данного симптома у невакцинированных была в 3,609 раза выше (ОШ = 3,609; 95% ДИ: 2,159–6,032).

Кожный зуд наблюдался у 15,2% невакцинированных и у 7,8% вакцинированных пациентов. При этом отмечалась тенденция к более высокой вероятности его развития среди невакцинированных, однако различия не были статистически значимыми (p = 0,078; ОШ = 2,127; 95% ДИ: 0,904–5,004). Аналогично кожная сыпь чаще выявлялась у невакцинированных пациентов — 11,5% против 5,6% среди вакцинированных, но различия также не достигли статистической значимости (p = 0,109; ОШ = 2,214; 95% ДИ: 0,820–5,978).

Анализ психопатологических проявлений у пациентов с состоянием после COVID-19 (рисунок 6) так же показал, что данные нарушения чаще

регистрировались у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными.

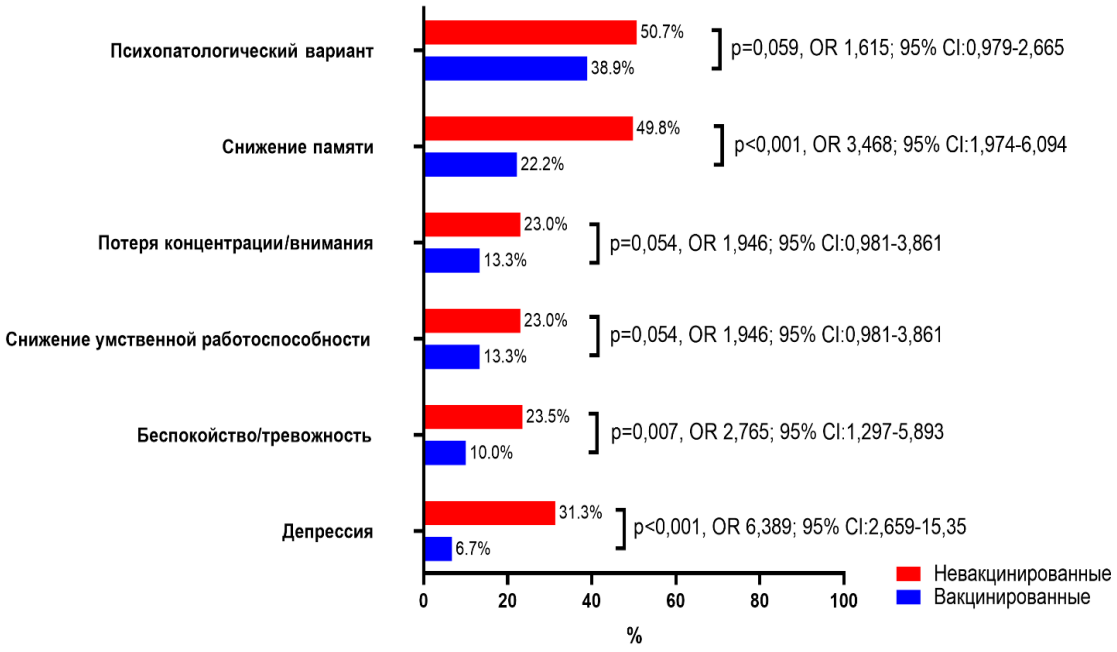


Рисунок 6 – Частота отдельных симптомов психопатологического варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

В целом психопатологический вариант состояния после COVID-19 наблюдался у 50,7% невакцинированных и у 38,9% вакцинированных пациентов. Несмотря на более высокую распространённость данного варианта среди невакцинированных, различия не достигли статистической значимости (p = 0,059). Вместе с тем выявлена тенденция к повышению шансов его развития у невакцинированных пациентов (ОШ = 1,615; 95% ДИ: 0,979–2,665). К психопатологическим проявлениям относились снижение памяти, снижение концентрации внимания, снижение умственной работоспособности, беспокойство и тревожность, а также депрессивные проявления.

Снижение памяти регистрировалось у 49,8% невакцинированных и у 22,2% вакцинированных пациентов. Различия были статистически значимыми (p < 0,001), при этом шансы развития данного симптома у невакцинированных пациентов были в 3,468 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 3,468; 95% ДИ: 1,974–6,094).

Снижение концентрации внимания наблюдалось у 23,0% невакцинированных и у 13,3% вакцинированных пациентов. Различия не достигли статистической значимости (p = 0,054), однако отмечалась тенденция к повышению шансов развития данного нарушения среди невакцинированных пациентов (ОШ = 1,946; 95% ДИ: 0,981–3,861). Аналогичные результаты были получены в отношении снижения умственной работоспособности: 23,0% против 13,3% соответственно (p = 0,054; ОШ = 1,946; 95% ДИ: 0,981–3,861).

Беспокойство и тревожность регистрировались у 23,5% невакцинированных и у 10,0% вакцинированных пациентов. Различия были статистически значимыми (p = 0,007), а шансы развития данных проявлений у невакцинированных пациентов были в 2,765 раза выше (ОШ = 2,765; 95% ДИ: 1,297–5,893).

Наибольшая величина эффекта установлена в отношении депрессивных проявлений, которые отмечались у 31,3% невакцинированных и у 6,7% вакцинированных пациентов. Различия были статистически значимыми (p < 0,001), при этом шансы развития депрессивных проявлений у невакцинированных пациентов были в 6,389 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 6,389; 95% ДИ: 2,659–15,350).

Сравнительная частота ревматического варианта состояния после COVID-19 и его отдельных проявлений у вакцинированных и невакцинированных пациентов представлена на рисунке 7.

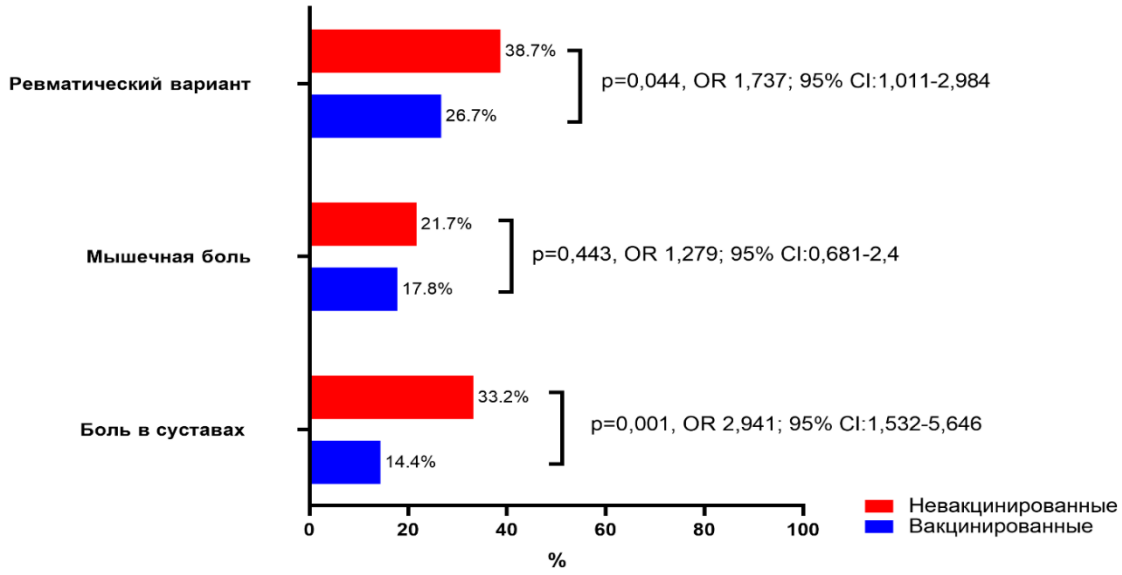


Рисунок 7 – Частота отдельных симптомов ревматического варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Согласно представленным данным, ревматический вариант состояния после COVID-19 статистически значимо чаще выявлялся у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными – 38,7% против 26,7% соответственно (p = 0,044). Шансы развития данного варианта у невакцинированных пациентов были в 1,737 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 1,737; 95% ДИ: 1,011–2,984).

Мышечная боль наблюдалась у 21,7% невакцинированных и у 17,8% вакцинированных пациентов. Различия между группами не достигли статистической значимости (p = 0,443; ОШ = 1,279; 95% ДИ: 0,681–2,4).

Боль в суставах статистически значимо чаще регистрировалась у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными – 33,2%

против 14,4% соответственно (p = 0,001). Шансы возникновения данного симптома у невакцинированных пациентов были почти в три раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 2,941; 95% ДИ: 1,532–5,646).

Сравнительная частота респираторного варианта состояния после COVID-19 и его отдельных проявлений представлена на рисунке 8.

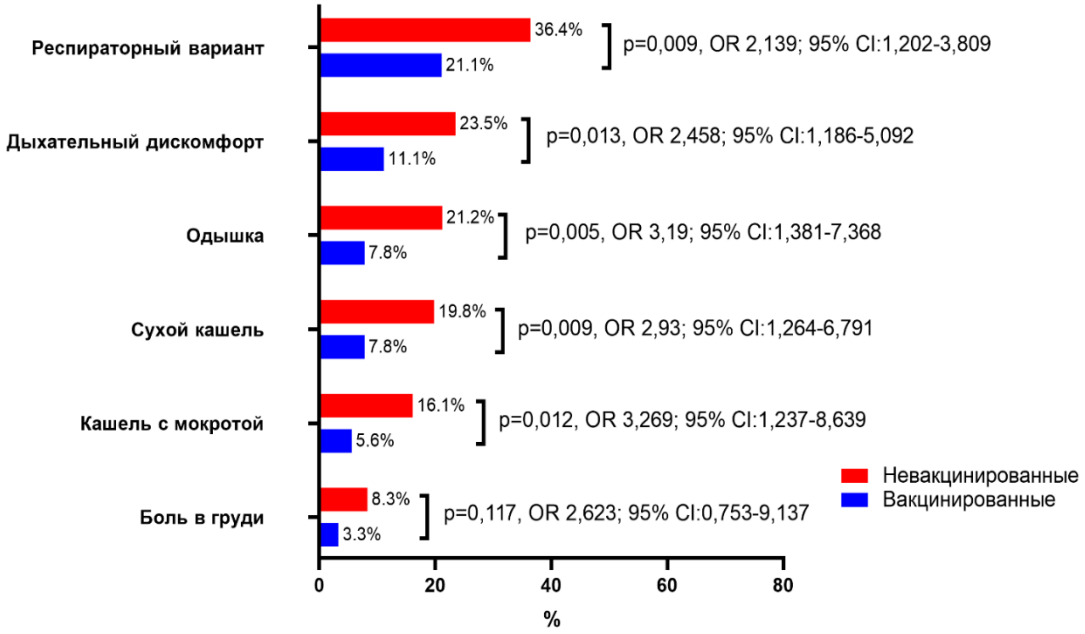


Рисунок 8 – Частота отдельных симптомов респираторного варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Респираторный вариант состояния после COVID-19 статистически значимо чаще выявлялся у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными – 36,4% против 21,1% соответственно (p = 0,009). Шансы развития данного варианта у невакцинированных пациентов были в 2,139 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 2,139; 95% ДИ: 1,202–3,809).

Дыхательный дискомфорт наблюдался у 23,5% невакцинированных и у 11,1% вакцинированных пациентов. Различия были статистически значимыми (p = 0,013), при этом шансы возникновения данного симптома у невакцинированных пациентов были в 2,458 раза выше (ОШ = 2,458; 95% ДИ: 1,186–5,092).

Одышка также статистически значимо чаще регистрировалась у невакцинированных пациентов – 21,2% против 7,8% среди вакцинированных (p = 0,005). Шансы возникновения одышки у невакцинированных пациентов были в 3,19 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 3,19; 95% ДИ: 1,381–7,368).

Сухой кашель отмечался у 19,8% невакцинированных и у 7,8% вакцинированных пациентов. Различия были статистически значимыми (p = 0,009), а шансы возникновения данного симптома у невакцинированных пациентов были в 2,93 раза выше (ОШ = 2,93; 95% ДИ: 1,264–6,791). Кашель с мокротой также чаще наблюдался среди невакцинированных пациентов – 16,1%

против 5,6% среди вакцинированных (p = 0,012). Шансы его возникновения у невакцинированных были в 3,269 раза выше (ОШ = 3,269; 95% ДИ: 1,237–8,639).

Боль в груди регистрировалась у 8,3% невакцинированных и у 3,3% вакцинированных пациентов. Несмотря на численно более высокую частоту данного симптома среди невакцинированных, различия не достигли статистической значимости (p = 0,117; ОШ = 2,623; 95% ДИ: 0,753–9,137).

Гастроинтестинальный вариант состояния после COVID-19 (рисунок 9) статистически значимо чаще выявлялся у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными – 15,2% против 4,4% соответственно (p = 0,008). Шансы развития данного варианта у невакцинированных пациентов были почти в 4 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 3,856; 95% ДИ: 1,324–11,228).

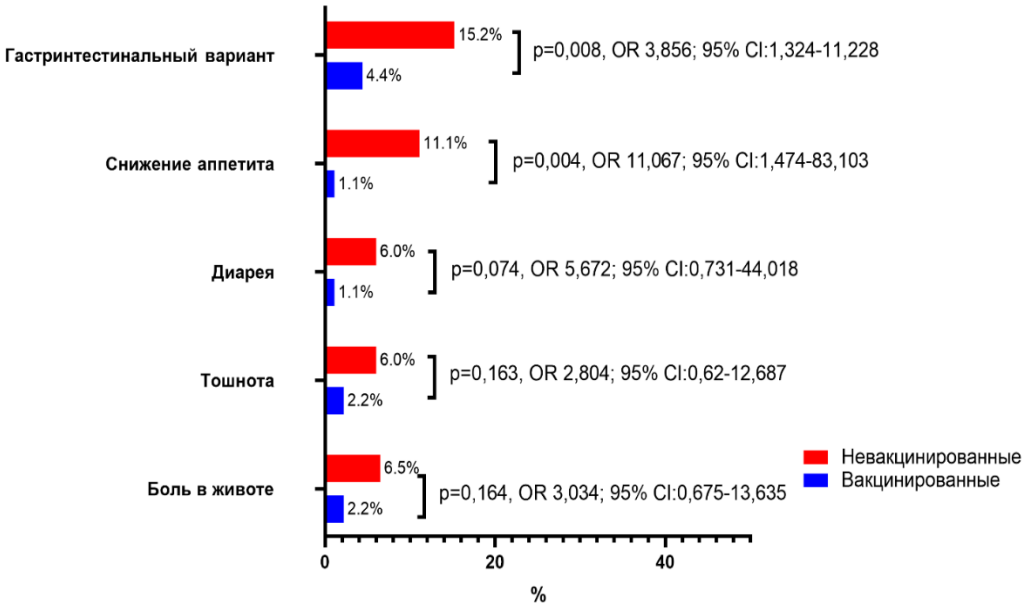


Рисунок 9 – Частота отдельных симптомов гастроинтестинального варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Снижение аппетита наблюдалось у 11,1% невакцинированных и у 1,1% вакцинированных пациентов. Различия были статистически значимыми (p = 0,004), при этом шансы возникновения данного симптома у невакцинированных пациентов были в 11,067 раза выше, чем у вакцинированных (ОШ = 11,067; 95% ДИ: 1,474–83,103).

Диарея регистрировалась у 6,0% невакцинированных и у 1,1% вакцинированных пациентов. Различия не достигли статистической значимости (p = 0,074), однако отмечалась тенденция к более высокой частоте данного симптома среди невакцинированных пациентов (ОШ = 5,672; 95% ДИ: 0,731–44,018).

Тошнота отмечалась у 6,0% невакцинированных и у 2,2% вакцинированных пациентов. Несмотря на численно более высокую частоту симптома среди

невакцинированных, статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,163; ОШ = 2,804; 95% ДИ: 0,620–12,687).

Боль в животе наблюдалась у 6,5% невакцинированных и у 2,2% вакцинированных пациентов. Различия также не достигли статистической значимости (p = 0,164; ОШ = 3,034; 95% ДИ: 0,675–13,635).

Следующим по частоте встречаемости был ренальный вариант (рисунок 10), где частота у вакцинированных пациентов составляет 2,2%, тогда как у невакцинированных – 9,7%. Различие было статистически значимым (p = 0,024); отношение шансов составило 4,71 (95% ДИ: 1,08–20,55).

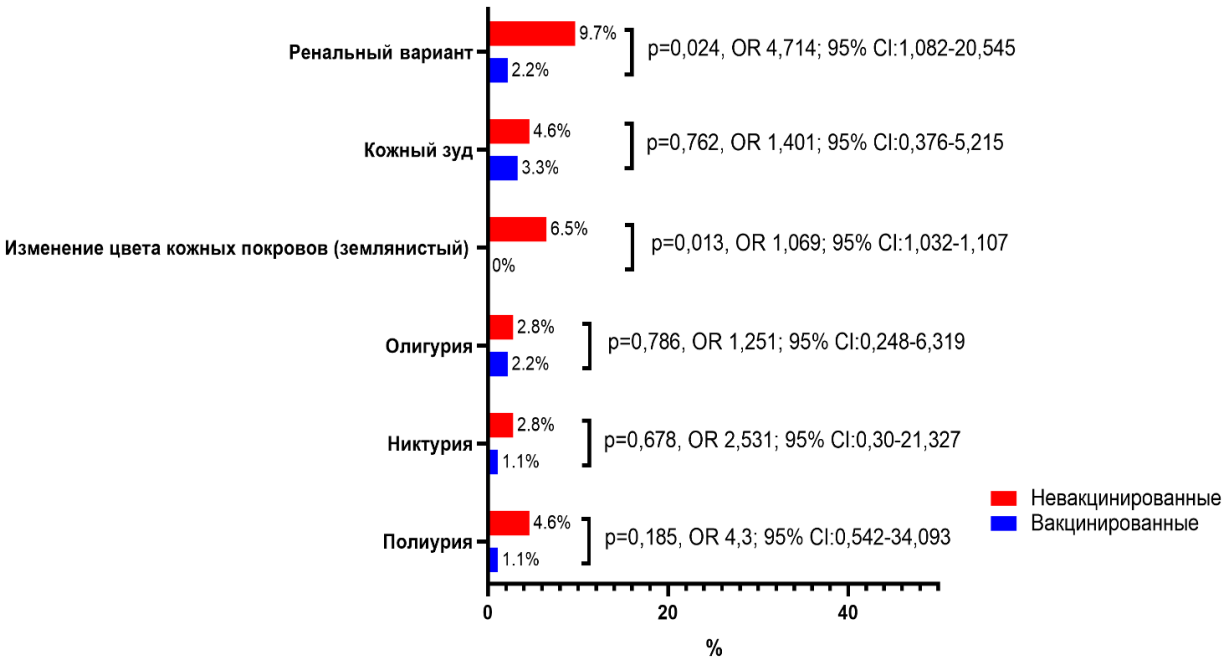


Рисунок 10 – Частота отдельных симптомов ренального варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Кожный зуд наблюдался у 4,6% невакцинированных и у 3,3% вакцинированных пациентов. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,762; ОШ = 1,401; 95% ДИ: 0,376–5,215).

Изменение цвета кожных покровов регистрировалось только у невакцинированных пациентов – в 6,5% случаев, тогда как среди вакцинированных данный симптом не отмечался. Различия были статистически значимыми (p = 0,013, точный критерий Фишера). В связи с отсутствием случаев в группе вакцинированных стандартное отношение шансов не рассчитывалось.

Олигурия наблюдалась у 2,8% невакцинированных и у 2,2% вакцинированных пациентов. Различия между группами не достигли статистической значимости (p = 0,786; ОШ = 1,251; 95% ДИ: 0,248–6,319).

Никтурия регистрировалась у 2,8% невакцинированных и у 1,1% вакцинированных пациентов. Статистически значимых различий не установлено (p = 0,678; ОШ = 2,531; 95% ДИ: 0,30–21,327).

Полиурия отмечалась у 4,6% невакцинированных и у 1,1% вакцинированных пациентов. Несмотря на численно более высокую частоту среди невакцинированных, различия не достигли статистической значимости (p = 0,185; ОШ = 4,3; 95% ДИ: 0,542–34,093).

Кардиальный вариант являлся одним из наименее распространённых вариантов состояния после COVID-19 (рисунок 11).

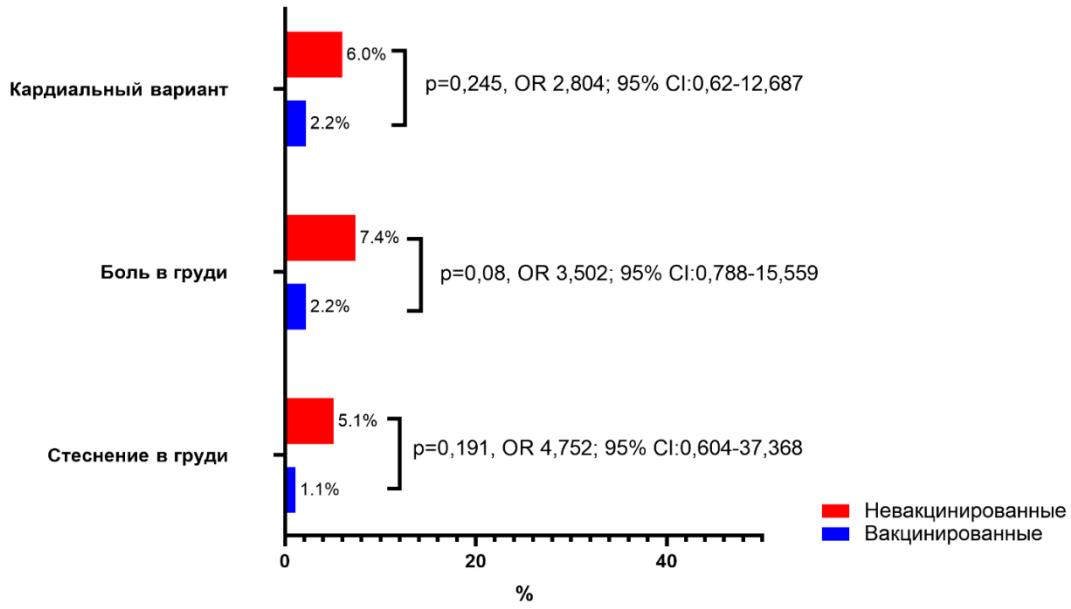


Рисунок 11 – Частота отдельных симптомов кардиального варианта у пациентов с состоянием после COVID-19

Кардиальный вариант наблюдался у 6,0% невакцинированных и у 2,2% вакцинированных пациентов. Несмотря на более высокую частоту среди невакцинированных, различия не достигли статистической значимости (p = 0,245; ОШ = 2,804; 95% ДИ: 0,620–12,687).

Боль в груди регистрировалась у 7,4% невакцинированных и у 2,2% вакцинированных пациентов. Различия между группами также не достигли статистической значимости (p = 0,08). При этом шансы возникновения данного симптома у невакцинированных пациентов были численно выше, однако доверительный интервал включал единицу (ОШ = 3,502; 95% ДИ: 0,788–15,559), что не позволяет сделать однозначный вывод о наличии различий.

Стеснение в груди отмечалось у 5,1% невакцинированных и у 1,1% вакцинированных пациентов. Несмотря на численно более высокую частоту среди невакцинированных, статистически значимых различий не выявлено (p = 0,191; ОШ = 4,752; 95% ДИ: 0,604–37,368).

Эндокринный вариант состояния после COVID-19 (рисунок 12) оказался самым редким среди всех наблюдаемых вариантов, встречаясь у 1,1% вакцинированных и 5,1% невакцинированных пациентов.

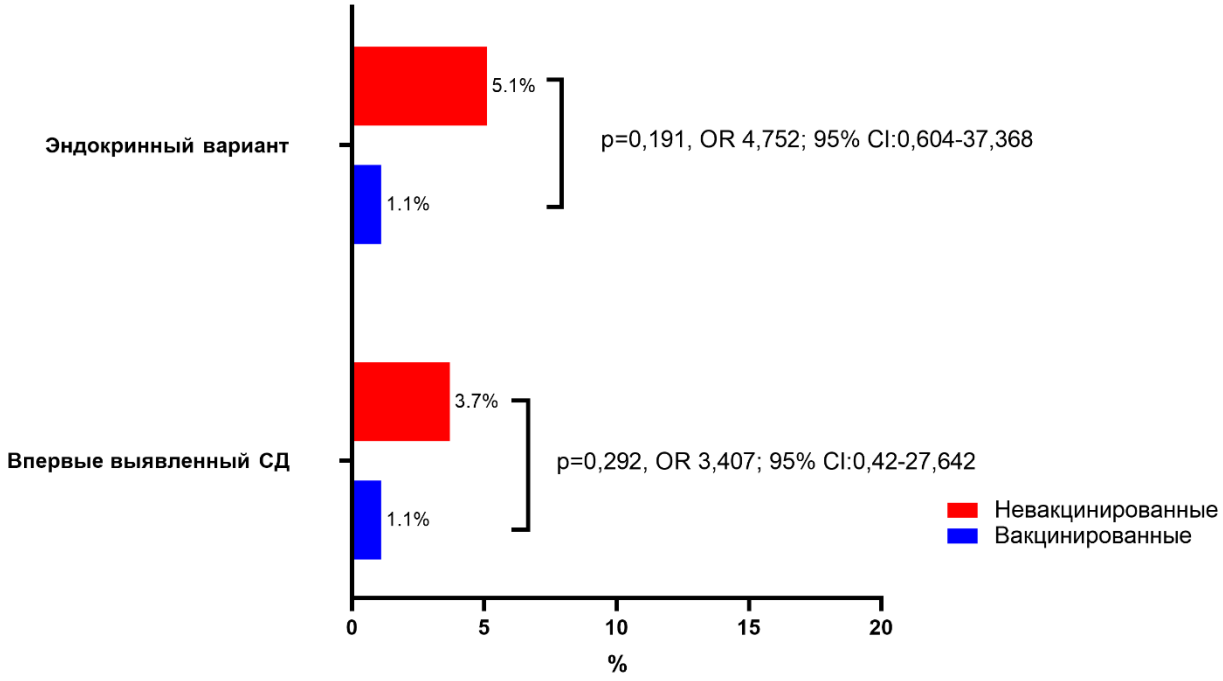


Рисунок 12 – Частота эндокринного варианта и впервые выявленного сахарного диабета у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

Хотя различие между этими группами не является статистически значимым (p=0,191), отношение шансов (ОШ=4,752; 95% ДИ: 0,604-37,368) предполагает, что у невакцинированных пациентов вероятность развития эндокринных нарушений выше, чем у вакцинированных. Впервые выявленный сахарный диабет регистрировался у 3,7% невакцинированных и у 1,1% вакцинированных пациентов. Различия также не достигли статистической значимости (p = 0,292; ОШ = 3,407; 95% ДИ: 0,42–27,642).

Таким образом, сравнительный анализ клинических проявлений состояния после COVID-19 показал, что все изученные клинические варианты численно чаще регистрировались у невакцинированных пациентов. Статистически значимые различия установлены для неврологического, ревматического, респираторного, гастроинтестинального и ренального вариантов. На уровне отдельных проявлений у невакцинированных пациентов статистически значимо чаще отмечались головная боль, нарушение сна, выпадение волос, снижение памяти, беспокойство и тревожность, депрессивные проявления, боль в суставах, дыхательный дискомфорт, одышка, сухой кашель, кашель с мокротой, снижение аппетита и изменение цвета кожных покровов. В целом отсутствие вакцинации было ассоциировано с более высокой частотой и более широким спектром клинических проявлений состояния после COVID-19, однако наблюдательный характер исследования не позволяет интерпретировать выявленные связи как причинно-следственные.

3.3 Сравнительная характеристика показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от вакцинального статуса

В рамках оценки гуморального иммунного ответа у пациентов с состоянием после COVID-19 было проведено количественное определение IgG-антител к рецептор-связывающему домену S-белка SARS-CoV-2 (IgG S-RBD). Анализ выполняли с учётом вакцинального статуса с целью сравнительной оценки распределения уровней антител у вакцинированных и невакцинированных пациентов. Распределение уровней IgG S-RBD SARS-CoV-2 представлено на рисунке 13.

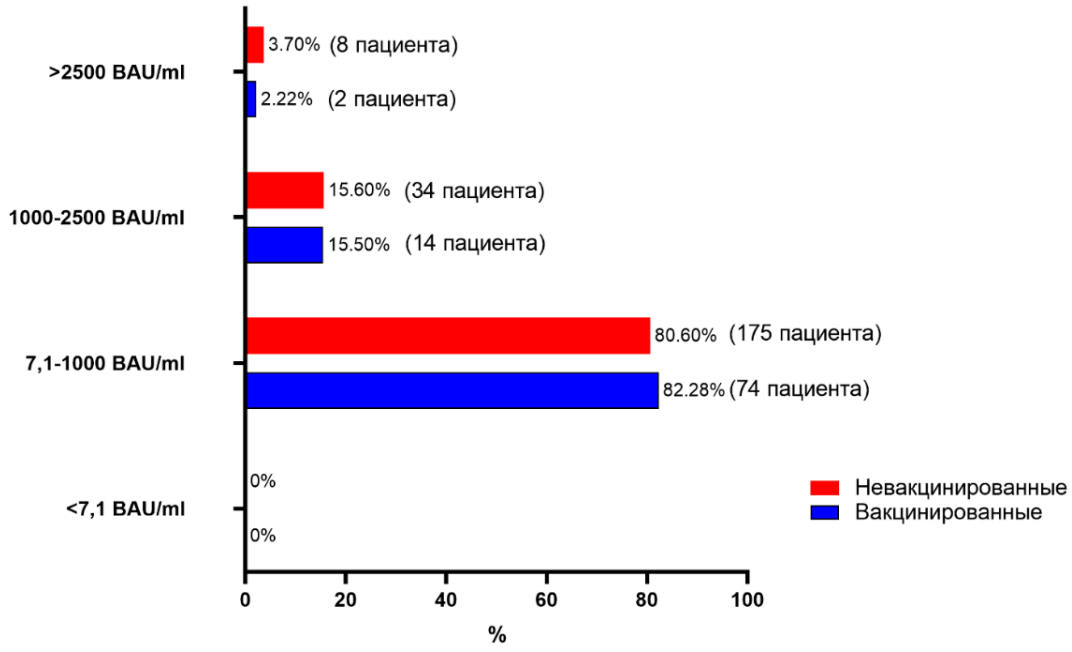


Рисунок 13 – Распределение уровней IgG-антител к RBD S-белка SARS-CoV-2 у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

Как показано на рисунке 13, у большинства пациентов обеих групп концентрация IgG S-RBD находилась в диапазоне 7,1–1000 BAU/мл. Данный уровень регистрировался у 80,6% невакцинированных пациентов (n = 175) и у 82,2% вакцинированных (n = 74).

Концентрация IgG S-RBD в диапазоне 1000–2500 BAU/мл выявлялась практически с одинаковой частотой: у 15,7% невакцинированных (n = 34) и у 15,6% вакцинированных пациентов (n = 14). Значения, превышающие 2500 BAU/мл, отмечались у 3,7% невакцинированных (n = 8) и у 2,2% вакцинированных пациентов (n = 2).

Значения IgG S-RBD ниже порогового уровня 7,1 BAU/мл не регистрировались ни в одной из групп. Следовательно, у всех обследованных пациентов на момент исследования определялся серопозитивный уровень IgG S-RBD.

Статистически значимых различий в распределении пациентов по уровням IgG S-RBD в зависимости от вакцинального статуса не выявлено ($\chi^2 = 0,439$; $p = 0,803$). Таким образом, у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 наблюдалось сопоставимое распределение гуморального иммунного ответа после перенесённой инфекции в обеих группах, несмотря на различия в вакцинальном анамнезе.

Для оценки линейной взаимосвязи между возрастом пациентов и уровнем IgG-антител к рецептор-связывающему домену S-белка SARS-CoV-2 был проведён корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Анализ выполняли раздельно в зависимости от вакцинального статуса пациентов (рисунок 14).

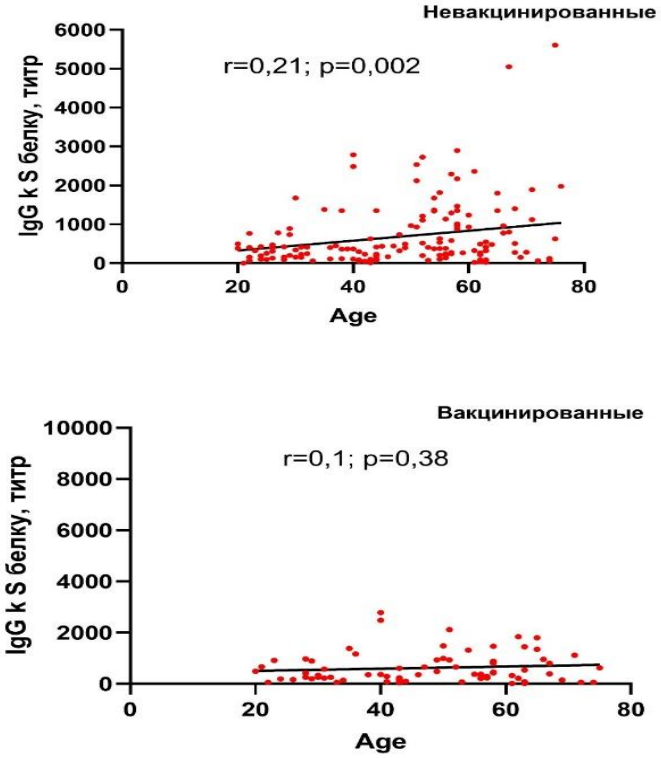


Рисунок 14 – Корреляционная связь возраста с уровнем IgG-антител к RBD S-белка SARS-CoV-2 у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

У невакцинированных пациентов выявлена слабая статистически значимая положительная корреляция между возрастом и уровнем IgG-антител к RBD S-белка SARS-CoV-2 ($r = 0,21$; $p = 0,002$). Таким образом, увеличение возраста сопровождалось некоторым повышением уровня специфических антител. Вместе с тем величина коэффициента корреляции указывает на слабую выраженность выявленной взаимосвязи.

В группе вакцинированных пациентов корреляция между возрастом и уровнем IgG S-RBD также имела положительное направление, однако была слабой и статистически незначимой ($r = 0,10$; $p = 0,380$). Следовательно,

статистически подтверждённой линейной связи между возрастом и уровнем специфических антител в данной группе не установлено.

Таким образом, статистически значимая возрастная зависимость уровня IgG S-RBD была выявлена только среди невакцинированных пациентов, однако слабая величина корреляции свидетельствует об ограниченном влиянии возраста на гуморальный иммунный ответ.

Клеточное звено иммунитета играет важную роль в иммунном ответе при инфекции SARS-CoV-2. Для характеристики его состояния была проведена сравнительная оценка основных субпопуляций лимфоцитов у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 (рисунок 15).

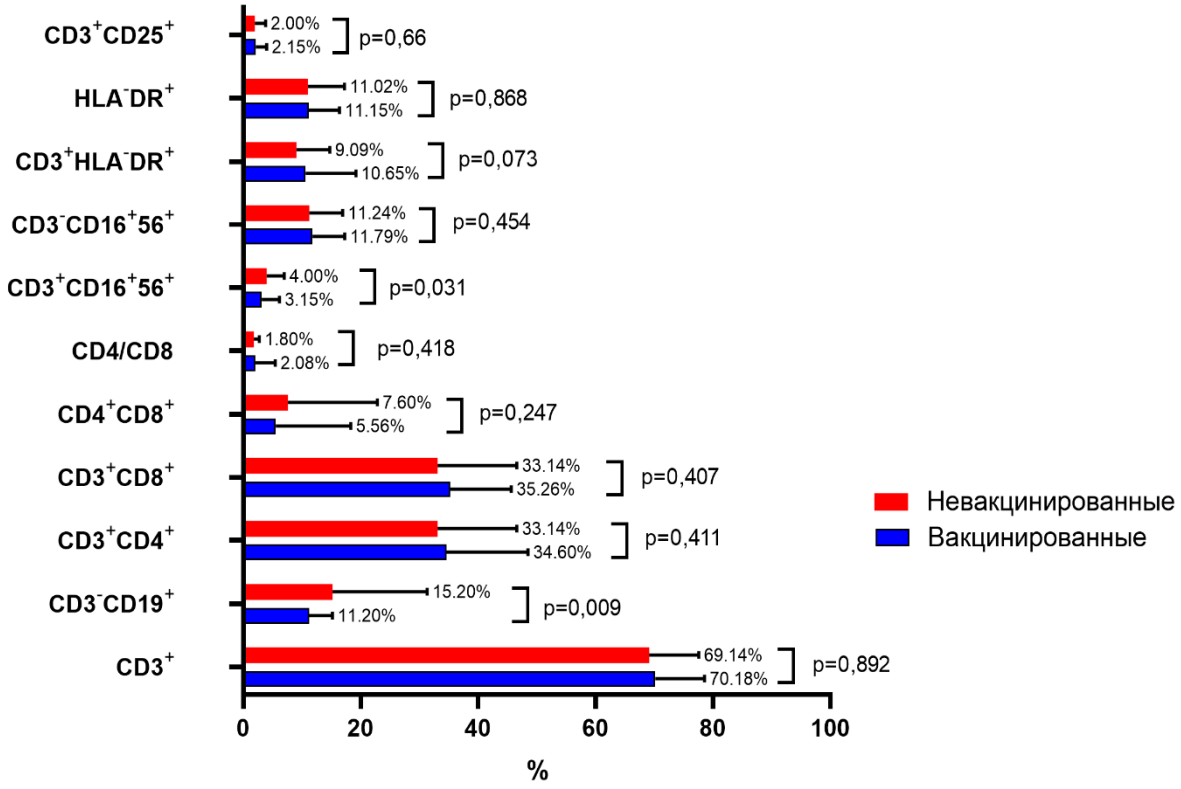


Рисунок 15 – Сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов у вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19

Наше исследование показало, что вакцинация оказывает влияние на различные параметры клеточного звена иммунной системы у пациентов с состоянием после COVID-19.

Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что доля общего пула $CD3^+$ Т-лимфоцитов была сопоставимой у вакцинированных и невакцинированных пациентов – 70,18 и 69,14% соответственно ($p = 0,892$).

Доля $CD3^{-}CD19^{+}$ В-лимфоцитов была статистически значимо ниже у вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными — 11,20% против 15,20% соответственно (p = 0,009).

Статистически значимых различий в содержании $CD3^{+}CD4^{+}$ Т-хелперов и $CD3^{+}CD8^{+}$ цитотоксических Т-лимфоцитов не выявлено. Их доля у вакцинированных и невакцинированных пациентов составляла соответственно 34,60 и 33,14% (p = 0,411), а также 35,26 и 33,14% (p = 0,407). Доля двойных позитивных $CD4^{+}CD8^{+}$ лимфоцитов также не различалась между группами: 5,56% у вакцинированных и 7,60% у невакцинированных пациентов (p = 0,247). Соотношение CD4/CD8 составляло соответственно 2,08 и 1,80 (p = 0,418).

Доля $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ NKT клеток была статистически значимо ниже у вакцинированных пациентов — 3,15% против 4,0% среди невакцинированных (p = 0,031). Содержание классических $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$ NK-клеток было сопоставимым — 11,79 и 11,24% соответственно (p = 0,454).

Доля активированных $CD3^{+}HLA\text{-}DR^{+}$ Т-лимфоцитов была численно выше у вакцинированных пациентов — 10,65% против 9,09%, однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,073). Статистически значимых различий также не выявлено по общей доле $HLA\text{-}DR^{+}$ клеток — 11,15% против 11,02% (p = 0,868) и $CD3^{+}CD25^{+}$ Т-лимфоцитов — 2,15% против 2,00% (p = 0,66).

Таким образом, статистически значимые различия между группами были установлены только для $CD3^{-}CD19^{+}$ В-лимфоцитов и $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ NKT клеток, доля которых была ниже у вакцинированных пациентов. Остальные исследованные показатели клеточного звена иммунитета статистически значимо не различались.

3.4 Факторы, ассоциированные с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием состояния после COVID-19, было проведено сравнение вакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 (группа 1) и вакцинированных участников без его клинических признаков (группа 3). Предварительный анализ выявил межгрупповые различия по ряду демографических, социальных и антропометрических характеристик, наличию сопутствующих заболеваний, а также по клинико-анамнестическим особенностям перенесённой инфекции SARS-CoV-2.

Для оценки отдельной ассоциации каждого показателя с развитием состояния после COVID-19 был проведён однофакторный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовали наличие или отсутствие состояния после COVID-19, а демографические, социальные, антропометрические, клинические и иммунологические показатели последовательно включали в модели в качестве независимых переменных.

По результатам однофакторного анализа были выявлены показатели, статистически значимо ассоциированные с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Наименование	ОШ	95% ДИ	p-значение
Пол (реф. знач. -женщины): мужчины	0,42	0,22-0,77	0,006
Возраст	1,07	1,05-1,10	<0,001
Индекс массы тела (ИМТ)	1,16	1,08-1,25	<0,001
Вид деятельности (реф. знач.-работающие): безработные	2,51	0,88-8,25	0,1
Вид деятельности (реф. знач-работающие): студенты	0,03	0,00-0,13	<0,001
Вид деятельности (реф. знач-работающие): пенсионеры	4,18	1,26-18,98	0,032
Уровень образования (реф. знач-высшее): среднее	0,34	0,15-0,71	0,005
Уровень образования (реф. знач.-высшее): среднее специальное	0,79	0,42-1,48	0,459
ПЦР-тест (реф. знач.-положительный): отрицательный	0,02	0,01-0,06	<0,001
Артериальная гипертензия	3,09	1,43-7,00	0,005
Хроническая болезнь почек	5,79	1,77-26,04	0,008
Эндокринные заболевания	9,61	1,67-181,49	0,036
Бронхиальная астма	1,29	0,05-32,98	0,857
Хронические заболевания лёгких	2,69	0,69-13,04	0,17
Сахарный диабет	1,3	0,15-10,97	0,798
Ишемическая болезнь сердца	1,97	0,32-15,16	0,465
Курение	3,18	0,86-15,07	0,101
Отягощённый аллергологический анамнез	2,77	0,95-9,20	0,072
IgG (BAU/мл)	1	1,00-1,00	0,019
$CD3^+$ Т лимфоциты (%)	1,02	0,99-1,05	0,261
$CD3^-CD19^+$ В лимфоциты (%)	0,86	0,79-0,94	<0,001
$CD3^+CD4^+$ Т хелперы (%)	1	0,98-1,02	0,678
$CD3^+CD8^+$ Цитотоксические Т лимфоциты (%)	1,1	1,06-1,13	<0,001
$CD4^+CD8^+$(%)	1	0,98-1,02	0,984
$CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT клетки (%)	0,89	0,80-0,99	0,031
$CD3^-CD16^+CD56^+$ NK клетки (%)	1,01	0,96-1,07	0,609
$CD3^+HLA\text{-}DR^+$ (%)	1,02	0,98-1,06	0,258
$HLA\text{-}DR^+$ (%)	0,99	0,94-1,05	0,712
$CD3^+CD25^+$ (%)	1,07	0,91-1,26	0,424

Среди демографических показателей мужской пол был статистически значимо ассоциирован с более низкими шансами развития состояния после COVID-19 по сравнению с женским полом (ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,22–0,77; p = 0,006). Таким образом, шансы развития данного состояния у мужчин были на 58% ниже, чем у женщин. Однако с учётом однофакторного характера анализа данный результат не позволяет рассматривать женский пол как независимый фактор риска.

Возраст также был статистически значимо ассоциирован с изучаемым исходом: с каждым дополнительным годом жизни шансы развития состояния после COVID-19 увеличивались на 7% (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 1,05–1,10; p < 0,001). Увеличение ИМТ на 1 кг/м² сопровождалось повышением шансов развития данного состояния на 16% (ОШ = 1,16; 95% ДИ: 1,08–1,25; p < 0,001).

Вид трудовой деятельности также имел статистически значимую связь с развитием состояния после COVID-19. По сравнению с работающими лицами у студентов шансы его развития были на 97% ниже (ОШ = 0,03; 95% ДИ: 0,00–0,13; p < 0,001), тогда как у пенсионеров они были в 4,18 раза выше (ОШ = 4,18; 95% ДИ: 1,26–18,98; p = 0,032). Для безработных статистически значимой ассоциации не установлено (ОШ = 2,51; 95% ДИ: 0,88–8,25; p = 0,100).

У лиц со средним образованием шансы развития состояния после COVID-19 были на 66% ниже, чем у участников с высшим образованием (ОШ = 0,34; 95% ДИ: 0,15–0,71; p = 0,005). Среднее специальное образование статистически значимо не ассоциировалось с изучаемым исходом (ОШ = 0,79; 95% ДИ: 0,42–1,48; p = 0,459).

Среди клинических показателей наиболее выраженная ассоциация была выявлена для результата ПЦР-теста. Отрицательный результат ПЦР по сравнению с положительным был ассоциирован со значительно более низкими шансами наличия состояния после COVID-19 (ОШ = 0,02; 95% ДИ: 0,01–0,06; p < 0,001).

Повышенные шансы развития состояния после COVID-19 также отмечались при наличии артериальной гипертензии (ОШ = 3,09; 95% ДИ: 1,43–7,00; p = 0,005), хронической болезни почек (ОШ = 5,79; 95% ДИ: 1,77–26,04; p = 0,008) и эндокринных заболеваний (кроме сахарного диабета) (ОШ = 9,61; 95% ДИ: 1,67–181,49; p = 0,036). Бронхиальная астма, хронические заболевания лёгких (кроме бронхиальной астмы), сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, курение и отягощённый аллергологический анамнез не продемонстрировали статистически значимой ассоциации с состоянием после COVID-19 (p > 0,05).

Среди иммунологических показателей более высокая доля $CD3^{-}CD19^{+}$ B-лимфоцитов была ассоциирована со снижением шансов развития состояния после COVID-19 на 14% при увеличении показателя на один процентный пункт (ОШ = 0,86; 95% ДИ: 0,79–0,94; p < 0,001). Аналогичная обратная ассоциация выявлена для $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ NKT клеток: увеличение их доли на один процентный пункт сопровождалось снижением шансов на 11% (ОШ = 0,89; 95% ДИ: 0,80–0,99; p = 0,031).

В то же время увеличение доли $CD3^+CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов на один процентный пункт было ассоциировано с повышением шансов развития состояния после COVID-19 на 10% (ОШ = 1,10; 95% ДИ: 1,06–1,13; $p < 0,001$). Для уровня IgG также была выявлена статистически значимая ассоциация ($p = 0,019$), однако ОШ = 1,00 при представленном округлении не позволяет оценить её направление и клиническую величину. Остальные исследованные субпопуляции лимфоцитов и маркеры их активации статистически значимо не ассоциировались с развитием состояния после COVID-19 ($p > 0,05$).

Таким образом, однофакторный анализ выявил ряд демографических, социальных, клинических и иммунологических показателей, ассоциированных с состоянием после COVID-19 у вакцинированных лиц.

Для наглядного представления направленности и величины выявленных ассоциаций отношения шансов и соответствующие 95% ДИ представлены в виде форест-диаграммы (рисунок 16). Расположение оценки левее единицы указывает на снижение шансов развития состояния после COVID-19, а правее единицы — на их повышение. Ассоциация считалась статистически значимой, если 95% ДИ не пересекал значение ОШ = 1.

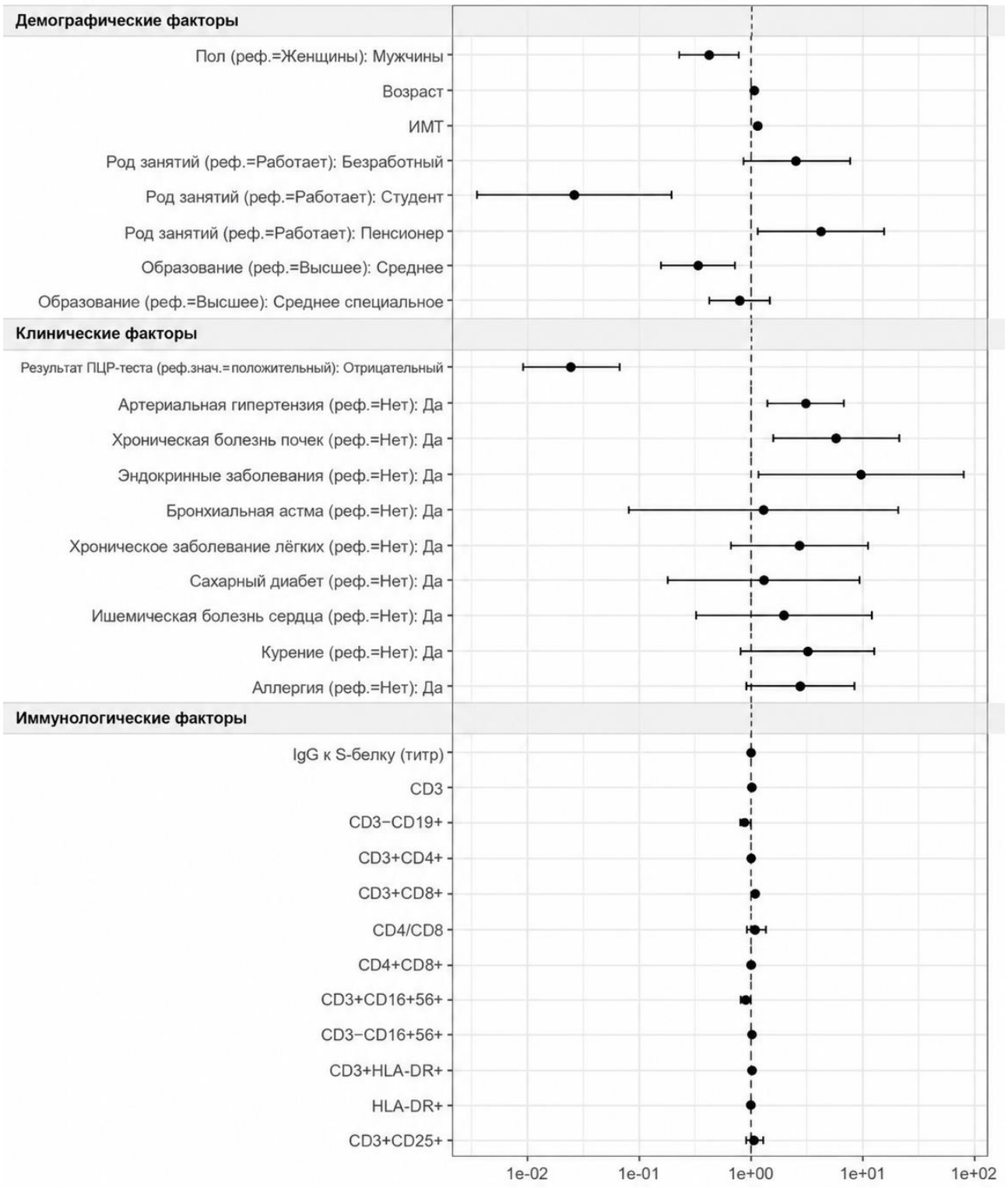


Рисунок 16 – Форест-диаграмма результатов однофакторного анализа факторов, ассоциированных с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Как показано на рисунке 16, статистически значимые ассоциации с состоянием после COVID-19 были установлены для пола, возраста, ИМТ, отдельных категорий трудовой деятельности и образования, результата ПЦР-теста, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, эндокринных

заболеваний, уровня IgG, а также отдельных субпопуляций лимфоцитов. При этом широкие доверительные интервалы для некоторых клинических и социальных показателей свидетельствовали о невысокой точности соответствующих оценок.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа в многофакторную модель были включены переменные, ассоциированные с состоянием после COVID-19 на уровне $p < 0,05$, а также клинически значимые показатели, потенциально влияющие на его развитие.

Итоговая многофакторная логистическая регрессионная модель включала результат ПЦР-теста, возраст, индекс массы тела, наличие хронической болезни почек и пол. После взаимной корректировки включённых показателей статистически значимые независимые ассоциации с развитием состояния после COVID-19 были установлены для ПЦР-положительного результата, возраста и индекса массы тела (таблица 7, рисунок 17).

Таблица 7 – Итоговая многофакторная логистическая регрессионная модель вероятности развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Переменная	Скорректированное ОШ (aOR)	95% ДИ	p-значение
Положительный результат ПЦР-теста (реф.отрицательный)	28,80	9,75–85,02	<0,001
Возраст, увеличение на 1 год	1,04	1,02–1,07	0,002
Наличие ХБП (реф. отсутствие)	5,87	0,98–35,05	0,052
Мужской пол (реф. женский)	0,49	0,20–1,17	0,108
ИМТ, увеличение на 1 кг/м²	1,11	1,01–1,23	0,036
Примечание - ОШ — отношение шансов; aOR — скорректированное отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ХБП — хроническая болезнь почек; ПЦР — полимеразная цепная реакция; реф. — референсная категория			

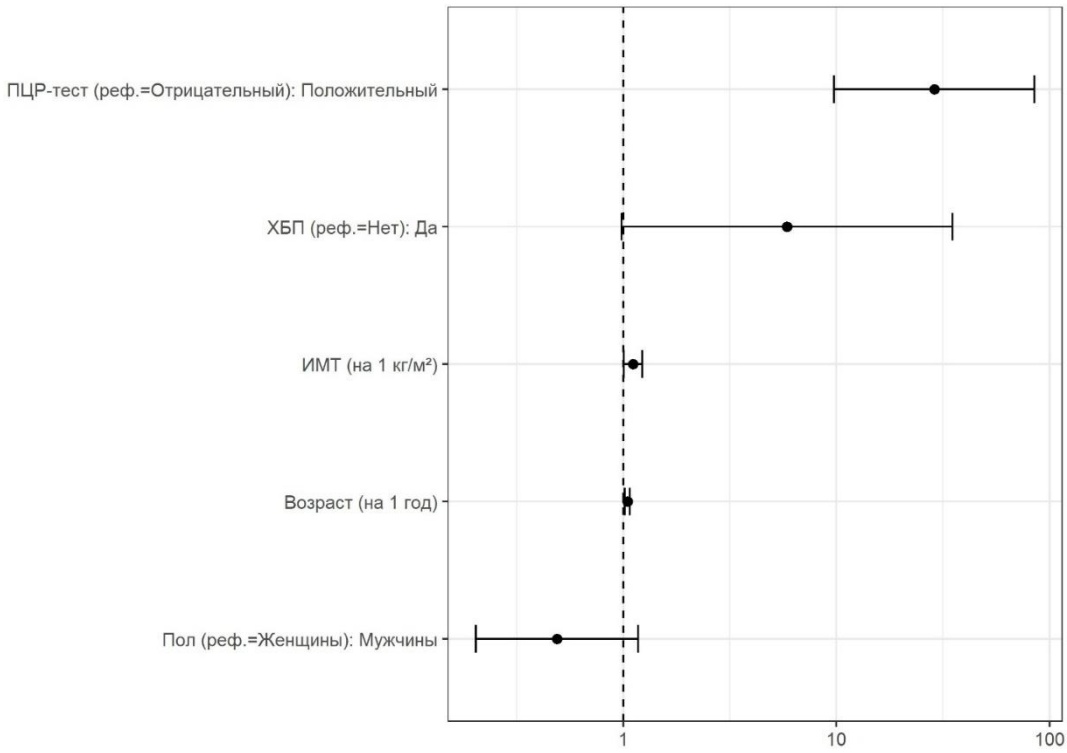


Рисунок 17 – Скорректированные отношения шансов и 95% доверительные интервалы факторов, включённых в итоговую многофакторную логистическую модель развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Наиболее выраженная независимая ассоциация была установлена для лабораторно подтверждённого инфицирования SARS-CoV-2. У лиц с положительным результатом ПЦР-теста шансы развития состояния после COVID-19 были в 28,8 раза выше по сравнению с лицами с отрицательным результатом (aOR = 28,80; 95% ДИ: 9,75–85,02; p < 0,001).

Возраст сохранял статистически значимую независимую связь с изучаемым исходом: увеличение возраста на 1 год сопровождалось повышением шансов развития состояния после COVID-19 на 4% (aOR = 1,04; 95% ДИ: 1,02–1,07; p = 0,002). ИМТ также был независимо ассоциирован с исходом: увеличение ИМТ на 1 кг/м² сопровождалось повышением шансов на 11% (aOR = 1,11; 95% ДИ: 1,01–1,23; p = 0,036).

Для ХБП величина скорректированного отношения шансов составила 5,87, однако ДИ включал единицу, а ассоциация не достигла установленного уровня статистической значимости (95% ДИ: 0,98–35,05; p = 0,052). Значительная ширина доверительного интервала свидетельствует о невысокой точности полученной оценки.

Мужской пол был ассоциирован с численным снижением шансов развития состояния после COVID-19 по сравнению с женским полом, однако данная связь также не достигла статистической значимости (aOR = 0,49; 95% ДИ: 0,20–1,17; p = 0,108).

Таким образом, в итоговой многофакторной модели положительный результат ПЦР-теста, увеличение возраста и повышение ИМТ являлись независимыми факторами, статистически значимо ассоциированными с развитием состояния после COVID-19. ХБП и пол были сохранены в модели как клинически значимые ковариаты, однако статистически значимой независимой ассоциации с исходом не продемонстрировали.

3.5 Разработка и оценка прогностической модели риска развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

На основе итоговой многофакторной логистической регрессионной модели была разработана модель индивидуальной оценки вероятности развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in.

Разработанная модель основана на клинических, антропометрических и лабораторных показателях, доступных в рутинной медицинской практике: возрасте, поле, индексе массы тела, наличии хронической болезни почек и результате ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Она не требует проведения специализированных иммунологических исследований и предназначена для стратификации пациентов по уровню прогнозируемого риска. Алгоритм применения модели представлен в приложении А. На разработанную прогностическую модель получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права, представленное в приложении Б.

Выбор параметров для итоговой модели был обусловлен результатами многофакторного анализа, их клинической значимостью, объективностью и доступностью в рутинной медицинской практике. Положительный результат ПЦР-теста, возраст и ИМТ продемонстрировали независимую статистически значимую ассоциацию с развитием состояния после COVID-19. Пол и наличие хронической болезни почек были сохранены в модели как клинически значимые ковариаты, потенциально влияющие на индивидуальную оценку риска.

Логистическая регрессионная модель представлена уравнением:

$$log\ \frac{\mathrm{p}}{1-\mathrm{p}} = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 - \beta_4 \cdot X_4 + \beta_5 \cdot X_5 \quad (1)$$

где

p — прогнозируемая индивидуальная вероятность развития состояния после COVID-19;

logit(p)— натуральный логарифм отношения вероятности развития состояния после COVID-19 к вероятности его отсутствия;

β_0— свободный член (константа) логистической регрессионной модели;

β_1 — коэффициенты регрессии, отражающие направление и величину вклада соответствующих факторов в прогнозируемую вероятность развития состояния после COVID-19;

X_1— результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2: 1 — положительный, 0 — отрицательный;

X_2— возраст пациента в полных годах;

X_3 — наличие хронической болезни почек: 1 — наличие, 0 — отсутствие;

X_4 — пол: 1 — мужчина, 0 — женщина;

X_5— индекс массы тела, кг/м².

После подстановки коэффициентов уравнение принимает вид:

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + 3{,}36 \cdot (\text{ПЦР}) + 0{,}039 \cdot (\text{Возраст}) + 1{,}77 \cdot (\text{ХБП}) - 0{,}71 \cdot (\text{пол}) + 0{,}104 \cdot (\text{ИМТ}) \quad (2)$$

где

3,36 — коэффициент регрессии для положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2;

0,039 — коэффициент регрессии для возраста пациента;

1,77 — коэффициент регрессии для наличия хронической болезни почек;

−0,71 — коэффициент регрессии для пола;

0,104 — коэффициент регрессии для индекса массы тела;

β_0 (−5,3165) — свободный член (константа) логистической регрессионной модели.

Индивидуальная вероятность развития состояния после COVID-19 рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}} \quad (3)$$

Для оценки дискриминационной способности итоговой модели был проведён ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,895 (95% ДИ: 0,848–0,941), что свидетельствует о высокой способности модели различать участников с наличием и отсутствием состояния после COVID-19 (рисунок 18).

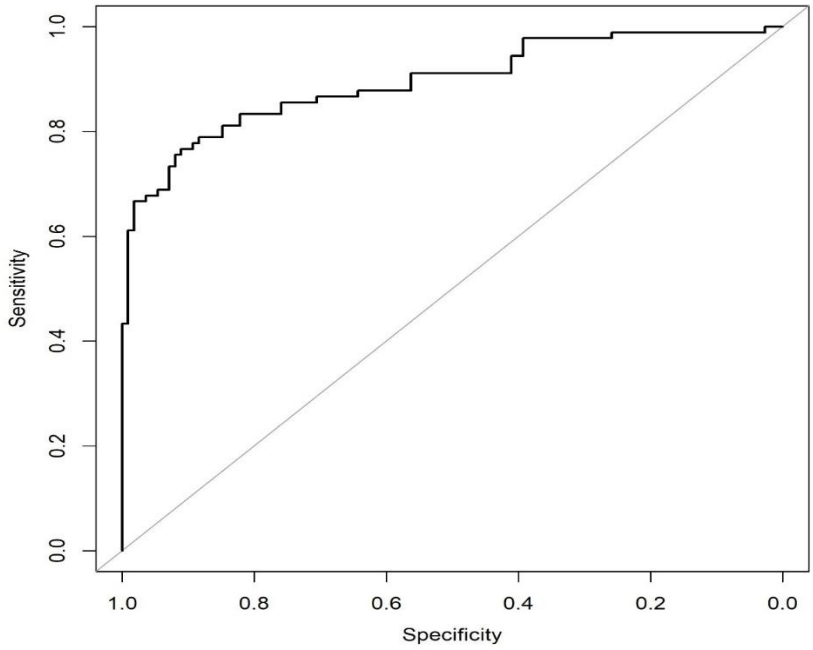


Рисунок 18 – ROC-кривая итоговой многофакторной логистической модели вероятности развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Значение AUC = 0,895 означает, что в 89,5% случаев модель присвоит более высокую прогнозируемую вероятность случайно выбранному участнику с состоянием после COVID-19, чем случайно выбранному участнику без данного состояния.

Оптимальное пороговое значение прогнозируемой вероятности было определено с использованием индекса Юдена и составило 0,463. При значении прогнозируемой вероятности ≥0,463 результат модели классифицируется как высокая вероятность наличия состояния после COVID-19, а при значении <0,463 — как низкая вероятность (таблица 8).

Таблица 8 – Стратификация прогнозируемого риска развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, и предлагаемая клиническая тактика

Категория риска	Вероятность (p)	Предлагаемая клиническая тактика
Низкий	<0,463	Стандартное клиническое наблюдение
Высокий	≥0,463	Усиленный мониторинг, реабилитация и углублённое обследование

При выбранном пороге чувствительность модели составила 76,7%, а специфичность — 91,1%. Следовательно, модель правильно идентифицировала 76,7% участников с состоянием после COVID-19, тогда как доля ложноотрицательных результатов составила 23,3%. Среди участников без

данного состояния модель правильно классифицировала 91,1%, а доля ложноположительных результатов составила 8,9%.

Таким образом, выбранное пороговое значение обеспечивало высокую специфичность при удовлетворительной чувствительности. Вместе с тем целесообразность его клинического применения должна оцениваться с учётом возможных последствий ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Для определения соответствия между прогнозируемыми и фактически наблюдаемыми вероятностями была проведена оценка калибровки модели по децилям прогнозируемого риска (рисунок 19).

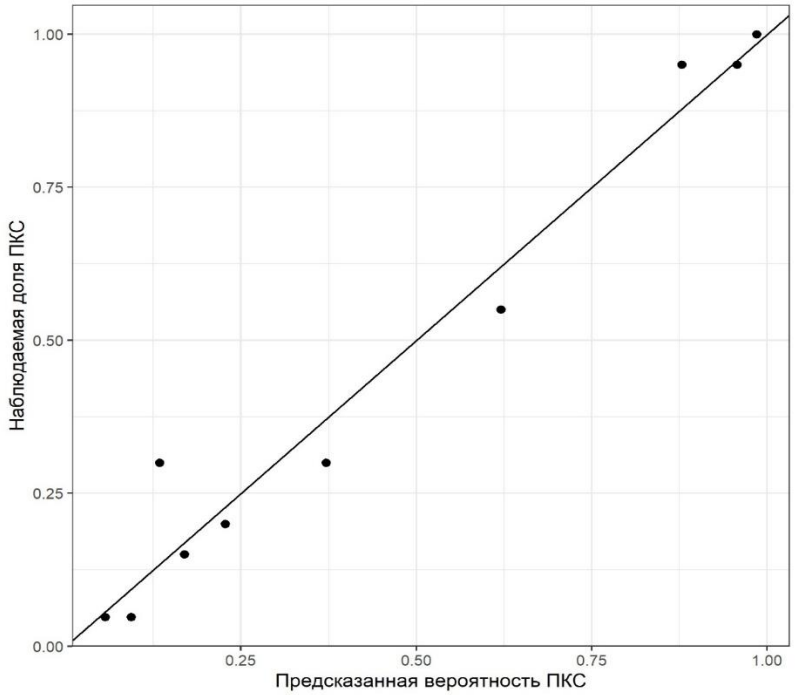


Рисунок 19 – Калибровочный график итоговой многофакторной логистической модели вероятности развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

На калибровочном графике по оси X представлена прогнозируемая вероятность развития состояния после COVID-19, а по оси Y — наблюдаемая доля случаев в каждом дециле прогнозируемого риска. Диагональная линия соответствует идеальному совпадению прогнозируемых и наблюдаемых вероятностей.

Визуальная оценка калибровочного графика показала удовлетворительное соответствие прогнозируемых и наблюдаемых вероятностей в большинстве диапазонов риска и отсутствие очевидного систематического смещения прогнозов. Однако оценка была проведена на той же выборке, которая использовалась для построения модели, поэтому характеризует только её исходную, нескорректированную на оптимизм калибровку.

Таким образом, разработанная модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность (AUC = 0,895), специфичность 91,1% и чувствительность 76,7% при пороговом значении 0,463. Модель может рассматриваться как потенциальный инструмент стратификации риска развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in. Вместе с тем перед её внедрением в клиническую практику необходимо провести внутреннюю валидацию методом бутстрепа или перекрёстной проверки, а также внешнюю валидацию на независимой выборке.

4 ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой комплексную клинико-иммунологическую оценку состояния после COVID-19 у пациентов, вакцинированных инактивированной вакциной QazCovid-in (QazVac), и невакцинированных лиц. Работа относится к числу первых исследований, в которых применительно к отечественной вакцине одновременно проанализированы клинические варианты состояния после COVID-19, гуморальный и клеточный иммунный ответ, а также факторы, ассоциированные с формированием данного состояния у вакцинированных лиц. Такая структура исследования обеспечивает целостное рассмотрение проблемы – от клинического фенотипа до иммунологических особенностей и индивидуальной оценки вероятности развития состояния после COVID-19.

Особую научную ценность работе придаёт изучение вакцины QazCovid-in, поскольку большая часть опубликованных данных о состоянии после COVID-19 получена для мРНК- и векторных вакцин. Клинические исследования I–III фаз подтвердили безопасность, иммуногенность и эффективность QazCovid-in при острой инфекции COVID-19 [114,p. 101], однако её влияние на постковидные проявления изучено недостаточно. Полученные нами результаты восполняют данный пробел и расширяют доказательную базу по применению инактивированных вакцин.

В исследование были включены 423 участника, распределённые на три группы, что позволило решить три взаимодополняющие задачи. Сравнение вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 дало возможность охарактеризовать клинические и иммунологические особенности данного состояния в зависимости от вакцинального статуса. Сопоставление вакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 и вакцинированных участников без его признаков позволило определить ассоциированные факторы и разработать модель индивидуальной оценки вероятности состояния после COVID-19.

Важным методологическим аспектом исследования являлась сопоставимость вакцинированных и невакцинированных пациентов с состоянием после COVID-19 по полу, возрасту, индексу массы тела, уровню образования, виду трудовой деятельности, статусу курения и продолжительности острого периода заболевания ($p > 0,05$ для всех сравнений). Такая сопоставимость снижает вероятность влияния указанных смешивающих факторов и повышает обоснованность выявленных межгрупповых различий, что особенно важно для обсервационных исследований постковидного состояния, характеризующихся значительной гетерогенностью исследуемых выборок [137,138].

В то же время в группе невакцинированных пациентов достоверно чаще регистрировались сахарный диабет (11,1% против 2,2%; $p=0,011$) и ишемическая болезнь сердца (10,1% против 3,3%; $p=0,047$). Полученные данные согласуются с результатами крупных метаанализов, демонстрирующих, что наличие

метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются как факторы, способные повышать вероятность затяжного восстановления после SARS-CoV-2-инфекции [118,p. 7314]. Данная ассоциация может быть частично обусловлена хронической воспалительной активацией, эндотелиальной дисфункцией и нарушением регуляции ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые могут способствовать персистенции вирусных компонентов и поддержанию системного воспаления после завершения острой фазы инфекции [139,140]. Более низкая распространённость указанной коморбидности среди вакцинированных может отражать как особенности вакцинальной кампании (приоритетная иммунизация более здоровых лиц).

Одним из центральных результатов исследования стало выявление менее выраженного клинического профиля состояния после COVID-19 у пациентов, вакцинированных QazCovid-in. Наиболее выраженные различия отмечены для неврологического варианта (51,1% у вакцинированных против 74,2% у невакцинированных; $p<0,001$; ОШ=2,75), ревматического (26,7% против 38,7%; $p=0,044$; ОШ=1,74), респираторного (21,1% против 36,4%; $p=0,009$; ОШ=2,14), гастроинтестинального (4,4% против 15,2%; $p=0,008$; ОШ=3,86) и ренального (2,2% против 9,7%; $p=0,024$; ОШ=4,71) вариантов. Также значительно реже у вакцинированных регистрировались депрессивные состояния (6,7% против 31,3%; $p<0,001$; ОШ=6,39) и артралгии (14,4% против 33,2%; $p=0,001$; ОШ=2,94).

Полученные результаты согласуются с накопленными данными о благоприятном влиянии вакцинации на риск и клиническое течение состояния после COVID-19. Gao et al. установили, что вакцинация против SARS-CoV-2 ассоциирована со снижением риска развития состояния после COVID-19 на 29% (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,58–0,87) [141]. В более крупном метаанализе Peine et al., включавшем более 5,7 млн участников, эффективность вакцинации в профилактике состояния после COVID-19 составила 41,0% (95% ДИ: 27,8–51,7%), при этом отмечалась тенденция к усилению защитного эффекта с увеличением числа доз [83,p. 1961]. В отличие от указанных работ, преимущественно оценивавших риск возникновения состояния после COVID-19, настоящее исследование характеризует особенности его клинических проявлений у вакцинированных и невакцинированных пациентов, у которых данное состояние уже сформировалось до вакцинации. Полученные результаты показывают, что у пациентов, вакцинированных инактивированной вакциной QazCovid-in, состояние после COVID-19 характеризовалось менее выраженной симптоматической нагрузкой.

Особого внимания заслуживает меньшая частота неврологических и психопатологических проявлений у вакцинированных пациентов, включая головную боль, нарушения сна, снижение памяти, тревожность и депрессию. Это может быть связано с меньшей выраженностью системного воспаления и повреждения гематоэнцефалического барьера после вакцинации [142,143]. Меньшая частота дыхательного дискомфорта, одышки и кашля у вакцинированных пациентов согласуется с данными о снижении риска длительных последствий COVID-19 после вакцинации. Возможным механизмом

является уменьшение тяжести поражения лёгких и последующей воспалительной нагрузки [143,p. 1716]. Меньшая распространённость гастроинтестинального и ренального вариантов у вакцинированных пациентов может быть связана с менее выраженной длительной иммунной активацией. Это согласуется с данными о возможной персистенции SARS-CoV-2 и его антигенов в кишечнике и других тканях после острой инфекции [144-146].

Важным направлением работы являлась оценка IgG-антител к RBD S-белка SARS-CoV-2. У всех обследованных пациентов определялись положительные значения IgG, а распределение уровней антител между вакцинированными и невакцинированными пациентами с состоянием после COVID-19 было сопоставимым (p=0,803). В обеих группах преобладал диапазон 7,1–1000 BAU/мл: 82,2% среди вакцинированных и 80,6% среди невакцинированных. Значения 1000–2500 BAU/мл регистрировались у 15,6 и 15,7%, а уровни более 2500 BAU/мл — у 2,2 и 3,7% соответственно.

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях IgG между группами согласуется с результатами Altmann et al., которые не выявили различий в анти-RBD-антителах и нейтрализующей активности у лиц с наличием и отсутствием длительных симптомов COVID-19 [147]. Сопоставимые титры антител могут отражать различные механизмы иммунного ответа: постинфекционную антигенную стимуляцию у невакцинированных и формирование гибридного иммунитета у вакцинированных пациентов. Показано, что тяжесть острой инфекции связана с более высокими уровнями анти-RBD-антител, тогда как гибридный иммунитет характеризуется выраженной нейтрализующей активностью и формированием системного и мукозального ответа [148,149].

У невакцинированных пациентов выявлена слабая положительная корреляция между возрастом и уровнем IgG-антител ($r = 0,21$; $p = 0,002$), тогда как у вакцинированных данная связь была слабой и статистически незначимой ($r = 0,10$; $p = 0,380$). Возрастные изменения иммунной системы сопровождаются иммуносенесценцией и хронической воспалительной активацией, влияющими на характер гуморального ответа. Более высокие уровни антител у пожилых реконвалесцентов могут быть связаны с более выраженной антигенной стимуляцией при тяжёлом течении инфекции [150]. Вместе с тем после вакцинации у лиц старшего возраста нередко формируется менее выраженный антительный ответ [151].

Комплексная оценка клеточного иммунитета является одной из наиболее сильных и оригинальных частей исследования.

Анализ субпопуляций лимфоцитов показал, что относительное содержание общего пула $CD3^+$ Т-лимфоцитов, $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов и $CD3^+CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов было сопоставимо у вакцинированных и невакцинированных пациентов, что соответствует данным об отсутствии грубых дефицитов клеточного иммунитета при состоянии после COVID-19 [152].

Однако более детальное фенотипирование показало статистически значимое снижение В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$) у вакцинированных пациентов

(11,2% против 15,2%; p=0,009). Это может интерпретироваться как меньшая степень гуморальной гиперактивации у вакцинированных. Известно, что при постковидном синдроме часто наблюдается персистирующая активация В-клеток, сопровождающаяся продукцией аутоантител и провоспалительных иммуноглобулинов [102,p. 218]. Снижение доли В-лимфоцитов у вакцинированных может отражать более эффективную регуляцию иммунного ответа и меньшую склонность к аутоиммунным проявлениям.

Другим важным отличием стало снижение уровня NKT-клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$) у вакцинированных (3,15% против 4,0%; p=0,031). NKT-клетки являются врождённо-подобными лимфоцитами, которые быстро продуцируют большие количества IFN-γ и IL-4, участвуя в раннем противовирусном ответе, но их хроническая активация может способствовать тканевому повреждению и поддержанию воспаления. Более низкий уровень NKT у вакцинированных может указывать на менее выраженную врождённую цитотоксическую активацию, что является благоприятным признаком.

Отметим также тенденцию к более высокому уровню $CD8^+$ Т-клеток и более сбалансированному CD4/CD8 соотношению у вакцинированных (2,08 против 1,8), что может свидетельствовать о лучшем цитотоксическом контроле и отсутствии иммунного истощения. В работе Zavaglio et al. показано, что у вакцинированных мРНК-вакцинами лиц пролиферативный ответ $CD8^+$ клеток был менее выражен, чем у переболевших, но у пациентов с состоянием после COVID-19 эта разница может нивелироваться за счёт хронической стимуляции [110,p. 1250]. В нашем исследовании вакцинированные пациенты с состоянием после COVID-19 имели более благоприятный профиль $CD8^+$ клеток, что может отражать положительное влияние вакцинации даже при уже сформировавшемся постковидном синдроме.

Статистически значимых различий в содержании $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $HLA\text{-}DR^+$ и $CD3^+CD25^+$ клеток не выявлено. В совокупности результаты демонстрируют сохранность основных Т-клеточных субпопуляций при наличии избирательных различий в содержании В- и NKT-клеток. Это позволяет предположить, что вакцинальный статус связан преимущественно с особенностями регуляции отдельных звеньев иммунного ответа, а не с общей недостаточностью клеточного иммунитета. Такая интерпретация согласуется с современным представлением о постковидном синдроме как о состоянии, характеризующемся сложной иммунной дисрегуляцией и персистирующей воспалительной активацией [153].

Важной частью исследования стала оценка факторов, ассоциированных с развитием состояния после COVID-19 среди лиц, вакцинированных QazCovid-in. В однофакторном анализе меньшие шансы наблюдались у мужчин по сравнению с женщинами, тогда как увеличение возраста и ИМТ, наличие артериальной гипертензии, хронической болезни почек и эндокринных заболеваний были связаны с повышенными шансами развития данного состояния. Среди иммунологических показателей значимые ассоциации были установлены для $CD3^-CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов и $CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клеток, однако в многофакторной модели эти ассоциации утратили значимость.

В итоговой многофакторной модели независимые ассоциации с постковидным синдрмом сохраняли положительный результат ПЦР-теста (aOR = 28,80; 95% ДИ: 9,75–85,02; p < 0,001), возраст (aOR = 1,04 на каждый год; 95% ДИ: 1,02–1,07; p = 0,002) и ИМТ (aOR = 1,11 на 1 кг/м²; 95% ДИ: 1,01–1,23; p = 0,036). Наличие ХБП характеризовалось пограничной ассоциацией с повышенными шансами (aOR = 5,87; 95% ДИ: 0,98–35,05; p = 0,052), тогда как пол после учёта остальных факторов не имел независимой статистически значимой связи с исходом.

Наиболее сильная ассоциация была установлена для лабораторно подтверждённой инфекции SARS-CoV-2. Вместе с тем высокое значение aOR следует интерпретировать с учётом того, что наличие предшествующей инфекции является необходимым условием формирования состояния после COVID-19, а положительный результат ПЦР отражает прежде всего документированное подтверждение инфекции. Поэтому данную переменную корректнее характеризовать как наиболее сильный классификационный признак модели, а не как доказательство роли персистенции вирусных антигенов.

Независимые ассоциации возраста и ИМТ согласуются с опубликованными данными. В метаанализе Tsampasian et al., включавшем 860 783 пациента, возраст старше 40 лет (ОШ = 1,21), ожирение (ОШ = 1,15) и женский пол (ОШ = 1,56) были связаны с повышенной вероятностью постковидного синдрома [12,p. 566]. В настоящем исследовании каждый дополнительный год жизни сопровождался увеличением шансов состояния после COVID-19 на 4%, а увеличение ИМТ на 1 кг/м² — на 11%. Возможными механизмами являются возрастные изменения иммунной регуляции, хроническое низкоинтенсивное воспаление при избыточной массе тела, дисбаланс адипокинов и метаболическая и эндотелиальная дисфункция [154].

Выраженное, но статистически пограничное значение aOR для ХБП согласуется с данными о возможной роли хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушений иммунной регуляции у пациентов с заболеваниями почек.

Разработанная модель продемонстрировала отличную дискриминационную способность (AUC = 0,895; 95% ДИ: 0,848–0,941) и удовлетворительное визуальное соответствие прогнозируемых и наблюдаемых вероятностей. При пороговой вероятности 0,463 её чувствительность составила 76,7%, а специфичность — 91,1%. Полученные характеристики позволяют рассматривать модель как перспективный инструмент стратификации риска состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in.

К сильным сторонам исследования относятся достаточный объём выборки (n = 423), сопоставимость сравниваемых групп по основным демографическим характеристикам, комплексная клинико-иммунологическая оценка, применение стандартизированных лабораторных методов и разработка прогностической модели с высокой дискриминационной способностью.

Основными ограничениями являются поперечный дизайн, отсутствие динамического наблюдения, данных о количестве доз и сроках вакцинации,

исследование только вакцины QazCovid-in, а также отсутствие функциональной оценки лимфоцитов. Кроме того, нельзя полностью исключить влияние неучтённых смешивающих факторов.

Таким образом, проведённое исследование позволило установить клинические и иммунологические особенности состояния после COVID-19 в зависимости от вакцинального статуса, а также определить факторы, ассоциированные с его развитием у вакцинированных лиц. Полученные результаты дополняют научные данные о влиянии QazCovid-in на течение постковидного синдрома и создают основу для персонализированной оценки риска и наблюдения за пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов проведенного нами исследования были сделаны следующие выводы:

1.Состояние после COVID-19 характеризуется выраженной клинической поливариантностью независимо от вакцинального статуса. У невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными статистически значимо чаще регистрировались неврологический (74,2% против 51,1%; $p < 0,001$), ревматический (38,7% против 26,7%; $p = 0,044$), респираторный (36,4% против 21,1%; $p = 0,009$), гастроинтестинальный (15,2% против 4,4%; $p = 0,008$) и ренальный (9,7% против 2,2%; $p = 0,024$) варианты течения.

2.У пациентов, вакцинированных QazCovid-in, выявлены особенности иммунной регуляции: более низкое содержание $CD3^{-}CD19^{+}$ B-лимфоцитов (11,2% против 15,2%; $p = 0,009$) и $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ NK-T-клеток (3,15% против 4,0%; $p = 0,031$) по сравнению с невакцинированными. При этом независимо от статуса вакцинации у пациентов сохраняется напряженный гуморальный иммунный ответ в виде высоких уровней IgG к S-белку SARS-CoV-2.

3.Независимые ассоциации с развитием состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, сохраняли положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 (aOR = 28,80; 95% ДИ: 9,75–85,02; $p < 0,001$), возраст (aOR = 1,04 на каждый год; 95% ДИ: 1,02–1,07; $p = 0,002$) и индекс массы тела (aOR = 1,11 на 1 кг/м²; 95% ДИ: 1,01–1,23; $p = 0,036$). Разработанная на их основе прогностическая модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность (AUC = 0,895; 95% ДИ: 0,848–0,941), чувствительность 76,7% и специфичность 91,1% при пороговой вероятности 0,463, что позволяет рассматривать её как перспективный инструмент стратификации риска состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При динамическом наблюдении пациентов, перенёсших COVID-19, рекомендуется учитывать вакцинальный статус и проводить комплексную оценку клинических проявлений с особым вниманием к неврологическим, респираторным, ревматическим, гастроинтестинальным и ренальным симптомам.

Для оценки вероятности развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, целесообразно учитывать выявленные независимые факторы риска, включая ПЦР-подтверждённое инфицирование SARS-CoV-2, возраст и индекс массы тела, с целью раннего формирования групп повышенного риска и определения объёма динамического наблюдения, углублённого обследования и реабилитационных мероприятий.

Разработанную прогностическую модель рекомендуется апробировать в практике врачей общей практики, терапевтов и инфекционистов как инструмент поддержки клинических решений, позволяющий проводить индивидуальную стратификацию риска развития состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in, и своевременно определять тактику ведения пациентов группы высокого риска. Широкое применение модели целесообразно после её дальнейшей внутренней и внешней валидации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Coronavirus monitor https://coronavirus-monitor.info/ 24.06.2026.

2 Клинический протокол диагностики и лечения «Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых». Протокол №178 от 30.01.2023. – Астана: Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 2023.

3 Hou Y., Gu T., Ni Z. et al. Global prevalence of long COVID, its subtypes, and risk factors: an updated systematic review and meta-analysis // Open Forum Infect Dis. – 2025. – Vol. 12, №9. – P. 533.

4 Sk Abd Razak R., Ismail A., Abdul Aziz A.F. et al. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24, №1. – P. 1785.

5 Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, №2. – P. 269.

6 Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 38. – P. 101.

7 Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // Nat Immunol. – 2022. – Vol. 23, №2. – P. 210–216.

8 Islam M.S., Wang Z., Abdel-Mohsen M. et al. Tissue injury and leukocyte changes in post-acute sequelae of SARS-CoV-2: review of 2833 post-acute patient outcomes per immune dysregulation and microbial translocation in long COVID // J Leukoc Biol. – 2023. – Vol. 113, №3. – P. 236–254.

9 Kervevan J., Staropoli I., Slama D. et al. Divergent adaptive immune responses define two types of long COVID // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 122.

10 Luo D., Mei B., Wang P. et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Clin Microbiol Infect. – 2024. – Vol. 30, №3. – P. 328–335.

11 Notarte K.I., Catahay J.A., Velasco J.V. et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: a systematic review // EClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 53. – P. 101-624.

12 Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R. et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis // JAMA Intern Med. – 2023. – Vol. 183, №6. – P. 566–580.

13 Byambasuren O., Stehlik P., Clark J. et al. Effect of COVID-19 vaccination on long COVID: systematic review // BMJ Med. – 2023. – Vol. 2, №1. – P. 385.

14 Watanabe A., Iwagami M., Yasuhara J. et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis // Vaccine. – 2023. – Vol. 41, №11. – P. 1783–1790.

15 Ceban F., Kulzhabayeva D., Rodrigues N.B. et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis

// Brain, Behavior, and Immunity. – 2023. – Vol. 111. – P. 211–229. – DOI: 10.1016/j.bbi.2023.03.022.

16 Министерство здравоохранения Республики Казахстан. ТОП-7 лидирующих показателей казахстанского здравоохранения https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/1129298?lang=ru 19.07.2026.

17 Khairullin B., Zakarya K., Orynbayev M. et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion vaccine against COVID-19, QazCovid-in®, in healthy adults: a multicentre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial with a 6-month follow-up // EClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 50. – P. 101-526.

18 Müller S.A., Isaaka L., Mumm R. et al. Prevalence and risk factors for long COVID and post-COVID-19 condition in Africa: a systematic review // Lancet Glob Health. – 2023. – Vol. 11, №11. – P. 1713–1724.

19 Hu L.Y., Cai A.Q., Li B. et al. Prevalence and risk factors for long COVID in China: a systematic review and meta-analysis of observational studies // J Infect Public Health. – 2025. – Vol. 18, №3. – P. 102-652.

20 Halas R.G., Berceanu Vaduva D.M., Radulescu M. et al. Long COVID prevalence and risk factors: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, №12. – P. 2859.

21 Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №1. – С. 5270.

22 Dosbayeva A., Serikbayev A., Sharapiyeva A. et al. Post-COVID-19 syndrome: incidence, biomarkers, and clinical patterns in Kazakhstan // Georgian Med News. – 2025. – №363. – P. 184–192.

23 Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22, №4. – P. 102–107.

24 Morioka S., Tsuzuki S., Maruki T. et al. Epidemiology of post-COVID conditions beyond 1 year: a cross-sectional study // Public Health. – 2023. – Vol. 216. – P. 39–44.

25 Zhang H., Zang C., Xu Z. et al. Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes // Nat Med. – 2023. – Vol. 29. – P. 226–235.

26 Geng L.N., Erlandson K.M., Hornig M. et al. 2024 update of the RECOVER-Adult Long COVID Research Index // JAMA. – 2025. – Vol. 333, №8. – P. 694–700.

27 Hu M., Song T., Gong Z. et al. Symptom trajectories and clinical subtypes in post-COVID-19 condition: systematic review and clustering analysis // JMIR Public Health Surveill. – 2025. – Vol. 11. – P. 72-221.

28 Shen Y., Shahn Z., Robertson M.M. et al. Long COVID longitudinal symptoms burden clusters within a national community-based cohort // BMC Infect Dis. – 2026. – Vol. 1. – P. 28-46.

29 Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge // Radiology. – 2022. – Vol. 303, №2. – P. 444–454.

30 Beaudry R.I., Brotto A.R., Varughese R.A. et al. Persistent dyspnea after COVID-19 is not related to cardiopulmonary impairment: a cross-sectional study of persistently dyspneic COVID-19, non-dyspneic COVID-19 and controls // Front Physiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 917-886.

31 Orzes N., Pini L., Levi G. et al. A prospective evaluation of lung function at three and six months in patients with previous SARS-CoV-2 pneumonia // Respir Med. – 2021. – Vol. 186. – P. 106-541.

32 Kattainen S., Lindahl A., Vasankari T. et al. Lung function and exercise capacity 6 months after hospital discharge for critical COVID-19 // BMC Pulm Med. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 243.

33 Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. – 2023. – Vol. 401, №103. – P. 21–33.

34 Benedetto I.G., da Silva R.M.C., Hetzel G.M. et al. Impact of impaired pulmonary function on clinical outcomes in survivors of severe COVID-19 without pre-existing respiratory disease // J Bras Pneumol. – 2023. – Vol. 49, №3. – P. 202.

35 Suppini N., Fira-Mladinescu O., Traila D. et al. Longitudinal analysis of pulmonary function impairment one year post-COVID-19: a single-center study // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13, №8. – P. 1190.

36 Martino G.P., Benfaremo D., Bitti G. et al. 6 and 12 month outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective monocentric study // Intern Emerg Med. – 2022. – Vol. 17. – P. 1641–1649.

37 Morin L., Savale L., Pham T. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19 // JAMA. – 2021. – Vol. 325, №15. – P. 1525–1534.

38 Lindahl A., Aro M., Reijula J. et al. Women report more symptoms and impaired quality of life: a survey of Finnish COVID-19 survivors // Infect Dis. – 2022. – Vol. 54, №1. – P. 53–62.

39 Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, №11. – P. 1281–1285.

40 Basso C., Leone O., Rizzo S. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, №39. – P. 3827–3835.

41 Ormiston C.K., Świątkiewicz I., Taub P.R. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19 // Heart Rhythm. – 2022. – Vol. 19, №11. – P. 1880–1889.

42 Lee C., Greenwood D.C., Master H. et al. Prevalence of orthostatic intolerance in long COVID clinic patients and healthy volunteers: a multicenter study // J Med Virol. – 2024. – Vol. 96, №3. – P. 294.

43 Hira R., Baker J.R., Siddiqui T. et al. Attenuated cardiac autonomic function in patients with long COVID with impaired orthostatic hemodynamics // Clin Auton Res. – 2025. – Vol. 35, №2. – P. 301–314.

44 Boskabadi A.R., Poorzand H., Vaezi A. et al. Increased arrhythmia risk in long COVID: a systematic review and meta-analysis // J Arrhythm. – 2026. – Vol. 42, №1. – P. 702.

45 Samanta J., Singh S., Kumar S. et al. Gastrointestinal sequelae among COVID-19 patients after discharge and their predictors // Dig Liver Dis. – 2022. – Vol. 54, №5. – P. 580–582.

46 Rizvi A., Patel Z., Liu Y. et al. Gastrointestinal sequelae 3 and 6 months after hospitalization for coronavirus disease 2019 // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 19, №11. – P. 2438–2440.

47 Blackett J.W., Wainberg M., Elkind M.S., Freedberg D.E. Potential long coronavirus disease 2019 gastrointestinal symptoms 6 months after coronavirus infection are associated with mental health symptoms // Gastroenterology. – 2022. – Vol. 162, №2. – P. 648–650.

48 Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // Nature. – 2021. – Vol. 594. – P. 259–264.

49 Liu T., Wu D., Yan W. et al. Twelve-month systemic consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients discharged from hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China // Clin Infect Dis. – 2022. – Vol. 74, №11. – P. 1953–1965.

50 Rajaram R.B., Jayaraman T., Khoo X.H. et al. Liver dysfunction in adults with COVID-19 infection: a longitudinal study with transient elastography evaluation // JGH Open. – 2024. – Vol. 8, №8. – P. 131.

51 Alcalde-Herraiz M., Iqbal S., Wallin J.J. et al. Sociodemographic factors, biomarkers and comorbidities associated with post-acute COVID-19 sequelae in UK Biobank // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16, №1. – P. 700.

52 Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // Nat Med. – 2021. – Vol. 27, №4. – P. 601–615.

53 Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y. et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19-associated acute renal failure requiring renal replacement therapy // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, №12. – P. 244.

54 Mahalingasivam V., Faucon A., Sjölander A. et al. Kidney function decline after COVID-19 infection // JAMA Netw Open. – 2024. – Vol. 7, №12. – P. 245.

55 Frediani M.M., Ribeiro H.S., Busatto G.F. et al. Renal long COVID: a scoping review // Kidney Med. – 2025. – Vol. 7, №8. – P. 101.

56 Lu J.Y., Lu J.Y., Wang S. et al. Long-term outcomes of patients with chronic kidney disease after COVID-19 in an urban population in the Bronx // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15, №1. – P. 6119.

57 Clarke S.A., Abbara A., Dhillo W.S. Impact of COVID-19 on the endocrine system: a mini-review // Endocrinology. – 2022. – Vol. 163, №1. – P. 203.

58 Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // Nat Metab. – 2021. – Vol. 3, №6. – P. 774–785.

59 Choi J.H., Kim K.M., Song K., Seo G.H. Risk for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus after COVID-19 among Korean adults: a nationwide matched cohort study // Endocrinol Metab. – 2023. – Vol. 38, №2. – P. 245–252.

60 Zhou J., Wang Y., Xu R. Association of COVID-19 infection and the risk of new incident diabetes: a systematic review and meta-analysis // Front Endocrinol. – 2024. – Vol. 15. – P. 142.

61 Lui D.T.W., Tsoi K.H., Lee C.H. et al. A prospective follow-up on thyroid function, thyroid autoimmunity and long COVID among 250 COVID-19 survivors // Endocrine. – 2023. – Vol. 80, №2. – P. 380–391.

62 Lui D.T., Xiong X., Cheung C.L. et al. Risk of incident thyroid dysfunction in the post-acute phase of COVID-19: a population-based cohort study in Hong Kong // Endocr Pract. – 2024. – Vol. 30, №6. – P. 528–536.

63 Greene C., Connolly R., Brennan D. et al. Blood–brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment // Nat Neurosci. – 2024. – Vol. 27, №3. – P. 421–432.

64 Rass V., Beer R., Schiefecker A.J. et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: a prospective longitudinal cohort study // Eur J Neurol. – 2022. – Vol. 29, №6. – P. 1685–1696.

65 Bonilla H., Quach T.C., Tiwari A. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic // Front Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 109.

66 Hampshire A., Azor A., Atchison C. et al. Cognition and memory after COVID-19 in a large community sample // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 390, №9. – P. 806–818.

67 Elboraay T., Ebada M.A., Elsayed M. et al. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients // BMC Neurol. – 2025. – Vol. 25, №1. – P. 250.

68 Silva A.I., Byrne K.C., Pollak L. et al. Factors associated with severe neurological sequelae of COVID-19: findings from the multicenter COVID-BRAIN imaging cohort // Front Hum Neurosci. – 2026. – Vol. 20. – P. 175.

69 Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid- and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis // J Neurol Sci. – 2022. – Vol. 434. – P. 120.

70 de Oliveira J.F., de Ávila R.E., de Oliveira N.R. et al. Persistent symptoms, quality of life, and risk factors in long COVID: a cross-sectional study of hospitalized patients in Brazil // Int J Infect Dis. – 2022. – Vol. 122. – P. 1044–1051.

71 Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors // Brain Behav Immun. – 2020. – Vol. 89. – P. 594–600.

72 Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8, №2. – P. 130–140.

73 Taquet M., Skorniewska Z., De Deyn T. et al. Cognitive and psychiatric symptom trajectories 2–3 years after hospital admission for COVID-19: a longitudinal, prospective cohort study in the UK // Lancet Psychiatry. – 2024. – Vol. 11, №9. – P. 696–708.

74 Aretouli E., Malik M., Widmann C. et al. Cognitive and mental health outcomes in long COVID // BMJ. – 2025. – Vol. 390. – P. 813.

75 Yadav S., Bonnes S.L., Gilman E.A. et al. Inflammatory arthritis after COVID-19: a case series // Am J Case Rep. – 2023. – Vol. 24. – P. 939.

76 Karaarslan F., Demircioğlu Güneri F., Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months // Clin Rheumatol. – 2022. – Vol. 41, №1. – P. 289–296.

77 Kim M.S., Lee H., Lee S.W. et al. Long-term autoimmune inflammatory rheumatic outcomes of COVID-19: a binational cohort study // Ann Intern Med. – 2024. – Vol. 177, №3. – P. 291–302.

78 Агранович В.О., Гевандова М.Г., Хрипунова А.А. и др. Постковидный мышечно-суставной синдром: анализ распространённости и его клиническая характеристика у населения Северо-Кавказского федерального округа // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2026. – Т. 7, №1. – С. 87–96.

79 Cayón Figueroa B.A., Mendoza Rojas W., Tiburcio Jiménez D. Dermatological complications due to post-COVID-19 syndrome: a systematic review // Med Int. – 2024. – Vol. 5, №1. – P. 9.

80 Salajegheh F., Rahimi M., Rezaei F. et al. Unraveling dermatological manifestations after COVID-19: insights from skin pigmentation and hair loss patterns // Open Dermatol J. – 2025. – Vol. 19, №1. – P. 187.

81 Немчанинова О.Б., Симонова Е.П. Дерматологические проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в остром и постостром периоде COVID-19 // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2023. – Т. 7, №1. – С. 7–17.

82 Проценко Т.В., Проценко О.А. Дерматологические маски постковидного синдрома // Университетская клиника. – 2021. – №1. – С. 125–126.

83 Peine C., Stoliaroff-Pepin A., Reinacher U. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against post-COVID-19 condition/long COVID: systematic review and meta-analysis // Clin Microbiol Infect. – 2025. – Vol. 31, №12. – P. 1961–1971.

84 Green R., Marjenberg Z., Lip G.Y.H. et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of vaccination on prevention of long COVID // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16, №1. – P. 103.

85 Lundberg-Morris L., Leach S., Xu Y. et al. COVID-19 vaccine effectiveness against post-COVID-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population-based cohort study // BMJ. – 2023. – Vol. 383. – P. 769.

86 Hedberg P., van der Werff S.D., Nauclér P. The effect of COVID-19 vaccination on the risk of persistent post-COVID-19 condition: cohort study // J Infect Dis. – 2025. – Vol. 231, №5. – P. 941–944.

87 Mak J., Khan S., Britton A. et al. Association of messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccination and reductions in post-COVID conditions following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a US prospective cohort of essential workers // J Infect Dis. – 2025. – Vol. 231, №3. – P. 665–676.

88 Català M., Mercadé-Besora N., Kolde R. et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia // Lancet Respir Med. – 2024. – Vol. 12, №3. – P. 225–236.

89 Zheng C., Yu F.Y., Chan P.S. et al. Receiving three doses of inactivated or mRNA COVID-19 vaccines was associated with lower odds of long COVID symptoms among people with a history of SARS-CoV-2 infection in Hong Kong, China: a cross-sectional survey study // Epidemiol Infect. – 2024. – Vol. 152. – P. 166.

90 Deming M.E., Brown E.R., McArthur M.A. et al. Vaccine efficacy of NVX-CoV2373 against SARS-CoV-2 infection in adolescents in the USA: an ancillary study to a phase 3, observer-blinded, randomised, placebo-controlled trial // Lancet Microbe. – 2025. – Vol. 6, №4. – P. 100-984.

91 Tran V.T., Perrodeau E., Saldanha J. et al. Efficacy of first dose of COVID-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long COVID: target trial emulation based on ComPaRe e-cohort // BMJ Med. – 2023. – Vol. 2, №1. – P. 229.

92 Rjoob K., Antonelli M., Murray B. et al. Symptom evolution in individuals with ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID-19 syndrome after SARS-CoV-2 vaccination versus influenza vaccination // J Infect. – 2025. – Vol. 90, №2. – P. 106406.

93 Strain W.D., Sherwood O., Banerjee A. et al. The impact of COVID vaccination on symptoms of long COVID: an international survey of people with lived experience of long COVID // Vaccines. – 2022. – Vol. 10, №5. – P. 652.

94 Nayyerabadi M., Fourcade L., Joshi S.A. et al. Vaccination after developing long COVID: impact on clinical presentation, viral persistence, and immune responses // Int J Infect Dis. – 2023. – Vol. 136. – P. 136–145.

95 Quach T.C., Miglis M.G., Tian L. et al. Post-COVID-19 vaccination and long COVID: insights from patient-reported data // Vaccines. – 2024. – Vol. 12, №12. – P. 1427.

96 Wisnivesky J.P., Govindarajulu U., Bagiella E. et al. Association of vaccination with the persistence of post-COVID symptoms // J Gen Intern Med. – 2022. – Vol. 37, №7. – P. 1748–1753.

97 Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science // Immunity. – 2020. – Vol. 52, №6. – P. 910–941.

98 Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // Cell. – 2021. – Vol. 184, №4. – P. 861–880.

99 Sterlin D., Mathian A., Miyara M. et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 // Sci Transl Med. – 2021. – Vol. 13, №577. – P. 2223.

100 Turner J.S., Kim W., Kalaidina E. et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans // Nature. – 2021. – Vol. 595, №7867. – P. 421–425.

101 Liu J., Yang X., Wang H. et al. Analysis of the long-term impact on cellular immunity in COVID-19-recovered individuals reveals a profound NKT cell impairment // mBio. – 2021. – Vol. 12, №2. – P. 85-21.

102 Yin K., Peluso M.J., Luo X. et al. Long COVID manifests with T-cell dysregulation, inflammation, and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2 // Nat Immunol. – 2024. – Vol. 25, №2. – P. 218–225.

103 Guerrera G., Sambucci M., Timperi E. et al. Identification of an immunological signature of long COVID syndrome // Front Immunol. – 2025. – Vol. 15. – P. 150.

104 Bendíčková K., Papatheodorou I., Blažková G. et al. Long-term immune changes after COVID-19 and the effect of BCG vaccination and latent infections on disease severity // Clin Transl Immunology. – 2025. – Vol. 14, №7. – P. 700.

105 Santopaolo M., Gregorova M., Hamilton F. et al. Prolonged T-cell activation and long COVID symptoms independently associate with severe COVID-19 at 3 months // eLife. – 2023. – Vol. 12. – P. 850.

106 Ray U., Schulze Selting A., Perera R.P. et al. Dysregulated NK-cell gene expression defines the enduring symptoms of long COVID-19 // Front Immunol. – 2026. – Vol. 17. – P. 172.

107 Sommen S.L., Segtnan S., Selvakumar J. et al. Long COVID: deep single-cell immunophenotyping and machine learning reveal a general signature for fatigue // J Transl Med. – 2026. – Vol. 24. – P. 736.

108 Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. et al. Improvement of immune dysregulation in individuals with long COVID at 24 months following SARS-CoV-2 infection // Nat Commun. – 2024. – Vol. 15, №1. – P. 3315.

109 Newell K.L., Clemmer D.C., Cox J.B. et al. Switched and unswitched memory B cells detected during SARS-CoV-2 convalescence correlate with limited symptom duration // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, №1. – P. 244-855.

110 Zavaglio F., Cassaniti I., Sammartino J.C. et al. mRNA BNT162b vaccine elicited higher antibody and CD4+ T-cell responses than patients with mild COVID-19 // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, №6. – P. 1250.

111 Ewer K.J., Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S. et al. T-cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial // Nat Med. – 2021. – Vol. 27, №2. – P. 270–278.

112 Ramasamy M.N., Minassian A.M., Ewer K.J. et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime–boost regimen in young and old adults: a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial // Lancet. – 2021. – Vol. 396, №10267. – P. 1979–1993.

113 Mok C.K., Cohen C.A., Cheng S.M. et al. Comparison of the immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac COVID-19 vaccines in Hong Kong // Respirology. – 2022. – Vol. 27, №4. – P. 301–310.

114 Zakarya K., Kutumbetov L., Orynbayev M. et al. Safety and immunogenicity of a QazCovid-in inactivated whole-virion vaccine against COVID-19 in healthy adults: a single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1 and an open-label phase 2 clinical trials with a 6-month follow-up in Kazakhstan // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 39. – P. 101.

115 Moderbacher C.R., Kim C., Mateus J. et al. NVX-CoV2373 vaccination induces functional SARS-CoV-2-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses // J Clin Invest. – 2022. – Vol. 132, №19. – P. 160-898.

116 Grady C.B., Bhattacharjee B., Silva J. et al. Impact of COVID-19 vaccination on symptoms and immune phenotypes in vaccine-naïve individuals with long COVID // Commun Med. – 2025. – Vol. 5, №1. – P. 163.

117 Voss W.N., Mallory M.A., Byrne P.O. et al. Hybrid immunity to SARS-CoV-2 arises from serological recall of IgG antibodies distinctly imprinted by infection or vaccination // Cell Rep Med. – 2024. – Vol. 5, №8. – P. 101-668.

118 Notarte K.I., de Oliveira M.H.S., Peligro P.J. et al. Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: a systematic review and meta-analysis // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, №24. – P. 7314.

119 Martínez-Ayala M.C., Proaños N.J., Cala-Duran J. et al. Factors associated with long COVID syndrome in a Colombian cohort // Front Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 132-561.

120 Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // Nat Med. – 2022. – Vol. 28, №8. – P. 1706–1714.

121 Shi J., Lu R., Tian Y. et al. Prevalence of and factors associated with long COVID among US adults: a nationwide survey // BMC Public Health. – 2025. – Vol. 25, №1. – P. 1758.

122 Alghamdi S.A., Alfares M.A., Alsulami R.A. et al. Post-COVID-19 syndrome: incidence, risk factor, and the most common persisting symptoms // Cureus. – 2022. – Vol. 14, №11. – P. 320.

123 Chow N.K.N., Tsang C.Y.W., Chan Y.H. et al. The effect of pre-COVID and post-COVID vaccination on long COVID: a systematic review and meta-analysis // J Infect. – 2024. – Vol. 89, №6. – P. 106.

124 Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID // Nat Med. – 2021. – Vol. 27, №4. – P. 626–631.

125 Bovil T., Wester C.T., Scheel-Hincke L.L., Andersen-Ranberg K. Risk factors of post-COVID-19 conditions attributed to COVID-19 disease in people aged ≥50 years in Europe and Israel // Public Health. – 2023. – Vol. 214. – P. 69–72.

126 Hill E.L., Mehta H.B., Sharma S. et al. Risk factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2: an N3C and NIH RECOVER study // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 2103.

127 Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, №11. – P. 240-784.

128 Bliddal S., Banasik K., Pedersen O.B. et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, №1. – P. 131.

129 Walker T.A., Truong A.D., Summers A. et al. Mild antecedent COVID-19 associated with symptom-specific post-acute sequelae // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, №7. – P. 288-391.

130 Rescalvo-Casas C., Pérez-Tanoira R., Fernández Villegas R. et al. Clinical evolution and risk factors in patients infected during the first wave of COVID-19: a two-year longitudinal study // Trop Med Infect Dis. – 2023. – Vol. 8, №7. – P. 340.

131 Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 100-463.

132 Marvisi M., Ferrozzi F., Balzarini L. et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution // Int J Infect Dis. – 2020. – Vol. 99. – P. 485–488.

133 Liao B., Liu Z., Tang L. et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19 // Int J Med Sci. – 2021. – Vol. 18, №1. – P. 29–41.

134 Townsend L., Dowds J., O'Brien K. et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity // Ann Am Thorac Soc. – 2021. – Vol. 18, №6. – P. 997–1003.

135 Townsend L., Dyer A.H., Naughton A. et al. Longitudinal analysis of COVID-19 patients shows age-associated T-cell changes independent of ongoing ill-health // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 676-932.

136 Selvakumar J., Havdal L.B., Drevvatne M. et al. Prevalence and characteristics associated with post-COVID-19 condition among nonhospitalized adolescents and young adults // JAMA Netw Open. – 2023. – Vol. 6, №3. – P. 235-763.

137 Hua M.J., Butera G., Akinyemi O., Porterfield D. Biases and limitations in observational studies of long COVID prevalence and risk factors: a rapid systematic umbrella review // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, №5. – P. 302-408.

138 Taher M.K., Salzman T., Banal A. et al. Global prevalence of post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis of prospective evidence // Health Promot Chronic Dis Prev Can. – 2025. – Vol. 45, №3. – P. 112–138.

139 Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // Nat Rev Microbiol. – 2023. – Vol. 21, №3. – P. 133–146.

140 Tanzadehpanah H., Lotfian E., Avan A. et al. Role of SARS-CoV-2 and ACE2 in the pathophysiology of peripheral vascular diseases // Biomed Pharmacother. – 2023. – Vol. 166. – P. 115-321.

141 Gao P., Liu J., Liu M. Effect of COVID-19 vaccines on reducing the risk of long COVID in the real world: a systematic review and meta-analysis // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, №19. – P. 124.

142 Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C. et al. Mild respiratory COVID can cause multilineage neural cell and myelin dysregulation // Cell. – 2022. – Vol. 185, №14. – P. 2452–2468.

143 Lam I.C., Zhang R., Man K.K. et al. Persistence in risk and effect of COVID-19 vaccination on long-term health consequences after SARS-CoV-2 infection // Nat Commun. – 2024. – Vol. 15, №1. – P. 1716.

144 Zollner A., Koch R., Jukic A. et al. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. – 2022. – Vol. 163, №2. – P. 495–506.

145 Peluso M.J., Swank Z., Goldberg S.A. et al. Plasma-based antigen persistence in the post-acute phase of COVID-19 // Lancet Infect Dis. – 2024. – Vol. 24, №6. – P. 345–347.

146 Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // Nature. – 2022. – Vol. 612, №7941. – P. 758–763.

147 Altmann D.M., Reynolds C.J., Joy G. et al. Persistent symptoms after COVID-19 are not associated with differential SARS-CoV-2 antibody or T-cell immunity // Nat Commun. – 2023. – Vol. 14, №1. – P. 5139.

148 Puhach O., Bellon M., Adea K. et al. SARS-CoV-2 convalescence and hybrid immunity elicits mucosal immune responses // EBioMedicine. – 2023. – Vol. 98. – P. 104-893.

149 Siles Alvarado N., Schuler M., Maguire C. et al. SARS-CoV-2 humoral immune responses in convalescent individuals over 12 months reveal severity-dependent antibody dynamics // Commun Med. – 2025. – Vol. 5, №1. – P. 149.

150 Bartleson J.M., Radenkovic D., Covarrubias A.J. et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system // Nat Aging. – 2021. – Vol. 1, №9. – P. 769–782.

151 Collier D.A., Ferreira I.A., Kotagiri P. et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 // Nature. – 2021. – Vol. 596, №7872. – P. 417–422.

152 Berentschot J.C., Drexhage H.A., Aynekulu Mersha D.G. et al. Immunological profiling in long COVID: overall low-grade inflammation and T-lymphocyte senescence and increased monocyte activation correlating with increasing fatigue severity // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 125-489.

153 Aid M., Boero-Teyssier V., McMahan K. et al. Long COVID involves activation of proinflammatory and immune exhaustion pathways // Nat Immunol. – 2026. – Vol. 27, №1. – P. 61–71.

154 Xiang M., Jing H., Wang C. et al. The intersection of obesity and long COVID-19: hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury // Front Cardiovasc Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 106-249.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Прогностическая модель

Прогностическая модель риска состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Многофакторная логистическая регрессионная модель

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)=\beta_0 + 3{,}36\cdot(\text{ПЦР}) + 0{,}039\cdot(\text{Возраст}) + 1{,}77\cdot(\text{ХБП}) - 0{,}71\cdot(\text{пол}) + 0{,}104\cdot(\text{ИМТ})$$

$$p = \frac{1}{1+e^{-logit(p)}}$$

где
p — вероятность развития состояния после COVID-19;
ln(p/(1−p)) — натуральный логарифм отношения шансов (logit-функция);
β_0 — свободный член модели;
ПЦР-статус: 1 — положительный; 0 — отрицательный;
Возраст: в годах;
ХБП: 1 — наличие; 0 — отсутствие;
Пол: 1 — мужчины; 0 — женщины;
ИМТ: в кг/м²

Оценка дискриминационной способности модели
ROC-анализ: AUC = 0,895; 95% ДИ: 0,848–0,941
Чувствительность = 76,7%;
Специфичность = 91,1%.

Клиническая стратификация риска

Расчёт индивидуальной вероятности состояния после COVID-19

Сканируйте QR-код для перехода к онлайн-калькулятору

p < 0,463

Низкая вероятность наличия Состояния после COVID-19

Стандартное динамическое наблюдение

p ≥ 0,463

Высокая вероятность наличия Состояния после COVID-19

Усиленный мониторинг, реабилитация и углублённое обследование

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Авторское свидетельство



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2026 жылғы «28» шілде № 76961

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
МАДЕНБАЕВА АҚЖАН МҰСІЛІМБЕККЫЗЫ, Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, Курмангалиева Саулеш Сейтжановна

Авторлық құқық объектісі: әдеби туынды

Объектінің атауы: Прогностическая модель риска состояния после COVID-19 у лиц, вакцинированных QazCovid-in

Объектіні жасаған күні: 09.02.2026

Құжат тұлғасының http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Патент



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ 9077

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL

(21) 2024/0057.2

(22) 16.01.2024

(45) 03.05.2024

(54) Постковид синдромы бар науқастарда жасушалық иммунитеттің өзгеруін диагностикалау тәсілі
Способ диагностики изменений клеточного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом
Method of diagnostics of cellular immunity changes in patients with Post-COVID-19 syndrome

(73) «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (KZ)
Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» (KZ)
«West Kazakhstan Marat Ospanov medical university» non-commercial joint-stock company (KZ)

(72)
Курмангалиева Саулеш Сейтжановна (KZ)
Маденбаева Ақжан Мүсілімбекқызы (KZ)
Уразаева Салтанат Тураковна (KZ)
Курмангалиев Кайрат Булатович (KZ)
Базаргалиев Ерлан Шаймерденович (KZ)
Бактикулова Кристина Владимировна (KZ)
Жақсыбай Зарина Ақатқызы (KZ)

Kurmangaliyeva Saulesh Seitzhanovna (KZ)
Madenbayeva Akzhan Mussilimbekkyzy (KZ)
Urazayeva Saltanat Turakovna (KZ)
Kurmangaliyev Kairat Bulatovich (KZ)
Bazargaliyev Yerlan Shaimerdenovich (KZ)
Baktikulova Kristina Vladimirovna (KZ)
Zhaksybay Zarina Akatkyzy (KZ)

ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Е. Оспанов
Е. Оспанов
Y. Ospanov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of RSE «National institute of intellectual property»

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение

СОГЛАСОВАНО
Руководитель Актюбинского
Областного управления
Здравоохранения
_____ Н.К.Тымпиев
26 03 2024 г.

СОГЛАСОВАНО
Проректор по сратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата
Оспанова
_____ Г.А.Журабекова
26 марта 2024 г.

АКТ № 49
внедрения научно-исследовательской работы
ГКП «AktobeMedicalCenter» на ПХВ
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Внедрение анализа иммунного статуса у больных с состоянием после COVID-19 вакцинированных вакциной QazCovid-in и невакцинированных.
Работа включена из: Внедрения научно-исследовательского проекта «Влияние вакцинации на иммунитет у больных с состоянием после COVID-19 среди населения Казахстана», финансируемым МНиВО (ИРН AP14870878).
Докторской диссертации А.М.Маденбаевой на тему: «Особенности гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом на фоне различного статуса вакцинации».

(республиканского, областного планов внедрения:
планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в
инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

Форма внедрения: применение на практике анализа иммунного статуса у больных с состоянием после COVID-19.
(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)
Ответственные за внедрение и исполнители: к.м.н. С.С. Курмангалиева, к.м.н., ассоц.проф. Е.Ш. Базаргалиев, докторант А.М. Маденбаева
Эффективность внедрения: лечебно-диагностическое
Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется внедрить указанную методику в медицинские учреждения города и области.
Срок внедрения: 2023- 2024
Председатель комиссии:
Главный врач ГКП «AktobeMedicalCenter» на ПХВ _____ **Е.Б.Султангереев**
Члены (ответственные за внедрение):
Руководитель кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии _____ **С.С.Курмангалиева**
Руководитель кафедры
Внутренних болезней №1 _____ **Е.Ш.Базаргалиев**
Докторант _____ **А.М.Маденбаева**
Исполнитель:
Докторант _____ **А.М.Маденбаева**

Н ПРО БҚМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын енгізу акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО
Руководитель Актюбинского
Областного управления
Здравоохранения
_____ Н.К.Тымпиев
16 03 2024 г.

СОГЛАСОВАНО
Проректор по сратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата
Оспанова
_____ Г.А.Журабекова
26 марта 2024 г.

АКТ № 50
внедрения научно-исследовательской работы
Медицинский центр ЗКМУ имени Марата Оспанова
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Внедрение анализа иммунного статуса у больных с состоянием после COVID-19 вакцинированных вакциной QazCovid-in и невакцинированных.
Работа включена из: Внедрения научно-исследовательского проекта «Влияние вакцинации на иммунитет у больных с состоянием после COVID-19 среди населения Казахстана», финансируемым МНиВО (ИРН AP14870878).
Докторской диссертации А.М.Маденбаевой на тему: «Особенности гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом на фоне различного статуса вакцинации».
Форма внедрения: применение на практике анализа иммунного статуса у больных с состоянием после COVID-19.
Ответственные за внедрение и исполнители: к.м.н. С.С. Курмангалиева, к.м.н., ассоц.проф. Е.Ш. Базаргалиев, докторант А.М. Маденбаева
Эффективность внедрения: лечебно-диагностическое

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется внедрить указанную методику в медицинские учреждения города и области.
Срок внедрения: 2023- 2024

Председатель комиссии:
Зам. руководителя МЦ ЗКМУ им. Марата Оспанова _____ **И.В.Гордышева**
Члены (ответственные за внедрение):
Руководитель кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии _____ **С.С.Курмангалиева**
Руководитель кафедры
Внутренних болезней №1 _____ **Е.Ш.Базаргалиев**
Докторант _____ **А.М.Маденбаева**

Исполнители:
Докторант _____ **А.М.Маденбаева**

СОГЛАСОВАНО
Руководитель Актюбинского
Областного управления
Здравоохранения
_____ Н.К. Тымпиев
_____ 2024г.

СОГЛАСОВАНО
Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
_____ Г.Л. Жураскова
29 20 2024г.

АКТ № 91
внедрения научно-исследовательской работы
Медицинский центр ЗКМУ имени Марата Оспанова
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Внедрение оценки иммуного статуса в клиническую лабораторную практику медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова

Работа включена из внедрения научно-исследовательских планов

Форма внедрения : подготовка на рабочем месте
(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: докторант Маденбаева А.М., докторант Бактикулова К.В.

Эффективность внедрения лечебно-диагностическая
(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение Интеграция методов оценки иммунного статуса в комплексное обследование пациентов. Предлагается интегрировать анализ иммунного статуса в комплексный диагностический процесс для повышения эффективности диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы.

Срок внедрения 20.10.2022-29.05.2024 г.

Председатель комиссии
Зам.руководителя МЦ ЗКМУ им.Марата Оспанова Ж.В.Гордышева

Члены (ответственные за внедрение):
Руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии С.С. Курмангалиева
Докторант А.М. Маденбаева
Руководитель кафедры эпидемиологии С.Т. Уразаева
Доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии К.Б. Курмангалиев
Руководитель кафедры внутренних болезней №1 Е.Ш. Базаргалиев
Ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии З.А. Жақсыбай

Исполнитель: докторант К.В. Бактикулова

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Акт внедрения нововведения в учебный процесс

УТВЕРЖДЕНО

Решением Совета
по академическому качеству
НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова»
Протокол № 3
от «13» 01 2026 г.

АКТ
внедрения нововведения в учебный процесс

№ 27 12 01 2026 г.

Наименование нововведения: Интегрированная лекция на тему «Формирование адаптивного иммунитета. Т- и В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. Антигены бактерий и вирусов. Антитела: строение и виды. Противобактериальный и противовирусный иммунитет».

Краткая аннотация: Интегрированная лекция предназначена для студентов образовательной программы «Педиатрия» и направлена на формирование у будущих врачей-педиатров системного понимания механизмов адаптивного иммунитета с учетом возрастных особенностей иммунной системы детей. Обеспечивается междисциплинарная интеграция иммунологии и вирусологии в контексте педиатрической практики. В лекции рассматриваются дифференцировка и функции Т- и В-лимфоцитов, роль антигенпрезентирующих клеток, особенности антигенов бактерий и вирусов, строение и классы иммуноглобулинов, а также различия противобактериального и противовирусного иммунитета у детей. Материал основан на результатах научного исследования кафедры о влиянии вакцинации QazVac и способствует формированию у студентов навыков оценки поствакцинального и гибридного иммунитета и интерпретации иммунологических показателей в педиатрической практике.

ОП, дисциплина, курс: «Педиатрия», дисциплина - Иммунный ответ, 3 курс

Место и сроки внедрения: НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, на 2026-2027 учебный год.

Эффект от внедрения: Внедрение интегрированной лекции способствует формированию клинико-ориентированного мышления у студентов, углублению понимания механизмов иммунного ответа при бактериальных и вирусных инфекциях, а также интеграции знаний по иммунологии и вирусологии, что повысит познавательную активность обучающихся и качество освоения темы.

Форма внедрения: проведение интегрированной междисциплинарной лекции (иммунология и вирусология) включает использование визуализированных схем иммунных механизмов, разбором клинических случаев и включением элементов проблемно-ориентированного обучения

Исполнители: к.м.н., ассоц.профессор _____ Курмангалиева С.С.
докторант кафедры _____ Маденбаева А.М.

Ф П ЗКМУ 23-38-01-2025. Акт внедрения нововведения в учебный процесс. Издание первое.

УТВЕРЖДЕНО

Решением Совета
по академическому качеству
НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова»
Протокол № 3
от «13» 04 2026 г.

АКТ
внедрения нововведения в учебный процесс

№ 26 12 04 20 26 г.

Наименование нововведения: Интегрированная лекция на тему «Формирование адаптивного иммунитета. Т- и В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. Антигены бактерий и вирусов. Антитела: строение и виды. Противобактериальный и противовирусный иммунитет».
Краткая аннотация: Интегрированная лекция предназначена для студентов образовательной программы «Медицина» и направлена на формирование системного понимания механизмов адаптивного иммунитета с клинико-ориентированным подходом. Обеспечивается междисциплинарная интеграция иммунологии и вирусологии в контексте общей врачебной практики. В лекции рассматриваются дифференцировка и функции Т- и В-лимфоцитов, роль антигенпрезентирующих клеток, особенности антигенов бактерий и вирусов, строение и классы иммуноглобулинов, а также различия противобактериального и противовирусного иммунитета. Материал основан на результатах научного исследования кафедры о влиянии вакцинации QazVac и способствует формированию у студентов навыков оценки поствакцинального и гибридного иммунитета и интерпретации иммунологических показателей в клинической практике.
ОП, дисциплина, курс: «Медицина», дисциплина - Иммунный ответ, 3 курс
Место и сроки внедрения: НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, на 2026-2027 учебный год.
Эффект от внедрения: Внедрение интегрированной лекции способствует формированию клинико-ориентированного мышления у студентов, углублению понимания механизмов иммунного ответа при бактериальных и вирусных инфекциях, а также интеграции знаний по иммунологии и вирусологии, что повысит познавательную активность обучающихся и качество освоения темы.
Форма внедрения: проведение интегрированной междисциплинарной лекции (иммунология и вирусология) включает использование визуализированных схем иммунных механизмов, разбором клинических случаев и включением элементов проблемно-ориентированного обучения

Исполнители: к.м.н., ассоц.профессор _____ Курмангалиева С.С.
докторант кафедры _____ Маденбаева А.М.