

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
Федеральное бюджетное учреждение науки
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ»
(ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)

На правах рукописи

Гасанов Гасан Алиевич

**ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ПУТИ
ОПТИМИЗАЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
ЗА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)
НА ПРИМЕРЕ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Углева Светлана Викторовна

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Особенности эпидемиологии инфекций, вызванных коронавирусами....	19
1.1.1. Эпидемиологическое значение и распространенность коронавирусов	19
1.1.2. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции	24
1.2. Эпидемиологический надзор за COVID-19 на территории	30
Российской Федерации	30
1.3. Молекулярно-биологические методы в системе эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Материалы исследования	47
2.2. Методы исследования.....	50
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ	59
3.1. Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации, г. Москвы и Московской области.....	59
3.2. Динамика уровня и структуры заболеваемости новой коронавирусной инфекции на территории Московской области	63
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ГЕНОВАРИАНТОВ SARS-CoV-2 НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ	77
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	86
НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ	86
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТИВНОГО И РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.....	97
ГЛАВА 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116

ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая началась в декабре 2019 года в городе Ухань (КНР) и стремительно распространилась по всему миру, вошла в историю как чрезвычайная ситуация, представляющая опасность национальной и международной безопасности. Учитывая масштаб угрозы, государственные системы здравоохранения всех стран мира, включая Россию, поставили перед специалистами задачу взять под контроль распространение вируса. Значимость COVID-19 определяется высокой интенсивностью эпидемического процесса, повсеместным распространением, контагиозностью, летальностью, разнообразием клинических форм и проявлений (Акимкин В.Г., 2022; Ризаев Ж.А., 2021; Самитова Э.Р., 2022; Стародубов В.И., 2022; Щелканов М.Ю., 2020; Ма Н., 2020), многообразием и высокой изменчивостью возбудителя SARS-CoV-2 (Попова А.Ю., 2020; Никифоров В.В., 2020; Пшеничная Н.Ю., 2020, 2021).

Адаптируясь к своим новым хозяевам – людям, SARS-CoV-2 претерпевает генетическую эволюцию, приводящую к мутациям в его геноме, которые могут изменить его патогенный потенциал. ВОЗ ввела единую систему номенклатурной классификации в конце 2020 года в ответ на появление новых штаммов SARS-CoV-2, которые представляют повышенный риск для населения и охарактеризовать их как варианты, вызывающие озабоченность (VOCs - variants of concern), представляющие интерес (VOIs - variants of interest) и находящиеся под наблюдением (VUMs), с целью определения приоритетов глобального контроля, а также корректировки действий органов общественного здравоохранения. В ходе пандемии было описано множество вариантов SARS-CoV-2, среди которых в настоящее время ВОЗ рассматривает лишь пять VOCs в соответствии с информацией о развитии эпидемического процесса COVID-19: Альфа (B.1.1.7) - в конце декабря 2020 г.

в Великобритании; Бета (В.1.351) – в декабре 2020 г. в Южной Африке; Гамма (Р.1) - в начале января 2021 г. в Бразилии; Дельта (В.1.617.2) – в декабре 2020 г. в Индии; Omicron (В.1.1.529) - в ноябре 2021 г. в Южной Африке, а также ряд их значимых сублиний. Основываясь на результатах сравнительного изучения перекрестной антигенной реактивности, оценки репликации вируса, данных клинических и эпидемиологических исследований, эксперты Технической консультативной группы ВОЗ по эволюции вируса SARS-CoV-2 (TAG-VE - Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution) пришли к единому мнению, что вариант Omicron является наиболее дивергентным VOC на сегодняшний день, составляющий более 98% известных последовательностей (WHO, 2023). С 15 марта 2023 г. ВОЗ обновила систему отслеживания и рабочие определения вариантов SARS-CoV-2 и стала рассматривать классификацию сублиний Omicron независимо как варианты VOCs, VOIs или VUMs (WHO, 2023).

Выявлена чёткая тенденция развития эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ, начиная от мегаполисов (Москва, Московская область и Санкт-Петербург), которые являются крупными пересадочными узлами и центрами миграционной активности населения, до регионов Российской Федерации (РФ) за счёт внутренних транспортных потоков (Акимкин В.Г., 2022).

Наибольший интерес представляет Московская агломерация, с которой и начался эпидемический процесс COVID-19 в РФ. Агломерация охватывает практически все города Московской области (МО), расположенные в зоне 15-20 км от МКАД, образуя тем самым единое экономическое пространство, чему способствует активное межрегиональное развитие сети общественного транспорта (Пономарев Ю.Ю., 2020). Быстрому развитию эпидемического процесса мог способствовать высокий уровень трудовой миграции населения. Так, по данным Росстата, МО является лидером среди субъектов РФ по маятниковой миграции – 20,2% трудоспособного населения области (Росстат, 2019).

Во время интенсивного распространения SARS-CoV-2 на территории Московской области было отмечено вовлечение в эпидемический процесс, преимущественно, лиц, постоянно мигрирующие между самым крупным мегаполисом и Московской областью. Было установлено, что начало эпидемического роста в мегаполисах происходило раньше, чем в других регионах (Акимкин В.Г., 2020; Burnett, G.W., 2021, Gormley M., 2020).

Текущие исследования сосредоточены на различных аспектах противодействия инфекции, таких как диагностика, профилактика и лечение. Необходимость обработки большого объема информации и многообразие источников информации, используемой для оценки эпидемиологической ситуации и проведения оперативного эпидемиологического анализа, обуславливает необходимость создания единой программной платформы для сбора, обработки данных и их дальнейшего анализа. Чрезвычайно важной является оценка динамики распространения известных и новых геновариантов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории Российской Федерации, как в целом, так и на отдельных её территориях. Изучение эпидемической картины COVID-19 и разработка системы эпидемиологического надзора на основе собранной информации является важным аспектом борьбы с COVID-19, как на территории страны в целом, так и на отдельных ее территориях. Близость к самому крупному мегаполису Российской Федерации, высокая экономическая активность, уровень миграционной активности, наличие крупнейших авиаузлов на территории, обеспечивающих туристический поток, определил выбор Московской области объектом для исследования проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность проблемы новой коронавирусной инфекции COVID-19, как в России, так и за рубежом. За время пандемии накоплены данные об особенностях развития эпидемического процесса в России и в мире (Акимкин В.Г., 2020, 2021, 2022; Антоненц Д.В. 2022; Брико Н.И., 2022; Годков М.А., 2022; Губенко С.И., 2020), характеризующие эволюцию инфекционного процесса COVID-19 и его клинические проявления, которые демонстрируют значительную вариабельность – от бессимптомного течения до развития обширного поражения легочной ткани и острого респираторного дистресс-синдрома.. В результате мутаций генома вируса SARS-CoV-2 болезнь может протекать непредсказуемо и вызывать осложнения у людей различных возрастных групп. В ходе пандемии COVID-19 наблюдалось несколько существенных всплесков заболеваемости, обусловленных мутациями вируса SARS-CoV-2. Эти мутации привели к изменчивости эпидемиологических и клинических характеристик, а также к различиям в динамике распространения геновариантов вируса и показателях летальности (Стародубов В.И., 2022; Карпова Л.С., 2022, 2023).

Показано то, что проявление эпидемического процесса COVID-19 на различных ее этапах было неравномерным и разнообразным. Интенсивное распространение этого заболевания по всему миру создает условия для эволюции вируса, приводящей к приобретению новых патогенных свойств. Несмотря на рост заболеваемости COVID-19 среди населения, отмечается снижение тяжести течения заболевания. Клинические проявления инфекции претерпевают изменения в разные периоды времени. Кроме того, наблюдается неравномерное распределение заболеваемости среди различных возрастных групп.

Так в исследованиях на примере РФ было показано, что появление на территории нового доминирующего геноварианта SARS-CoV-2 приводило к

значительному росту заболеваемости, причем новый доминирующий геновариант вызывал большую заболеваемость чем предыдущий: Уханьский геновариант – 51,31, геновариант Delta – 192,45 и геновариант Omicron – 905,37 на 100 тыс. населения. Произошло снижение доли тяжелых форм заболевания с 4,5% в период циркуляции Уханьского геноварианта до 0,4% в период геноварианта Omicron, но в тоже время отмечается значительный рост доли детского населения – с 10% до 18% и удельный вес циркуляции вируса среди условно здорового населения – с 10-12% до 30-37%, соответственно (Акимкин В.Г., 2020, 2021, 2022; Попова А.Ю., 2020, 2021; Антонен Д.В. 2022).

Результаты исследований подчеркивают важность непрерывного молекулярно-генетического мониторинга за SARS-CoV-2, так как появление новых свойств у вируса может влиять как на скорость распространения инфекции, так и на возможность новых геновариантов избегать ранее сформированный иммунитет у человека, что создает предпосылки для ухудшения эпидемиологической обстановки.

Однако, до настоящего времени не определен спектр возможностей молекулярно-генетического мониторинга за SARS-CoV-2 и пути оптимизации оперативного эпидемиологического анализа в эпидемиологическом надзоре.

Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения особенностей проявлений эпидемического процесса COVID-19, как в целом на территории РФ, так, и, в отдельно взятых регионах.

Все вышеизложенное определило цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Научно-методическое обоснование совершенствования эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на основе молекулярно-биологических методов исследования на примере Московской области.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на территории Российской Федерации, г. Москвы и Московской области и провести сравнительный анализ проявлений эпидемического процесса.

2. Провести анализ динамики и структуры выявленных геновариантов SARS-CoV-2 на территории Московской области.

3. Охарактеризовать клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Московской области в период пандемии.

4. Разработать аналитическую платформу для проведения оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

5. Определить направления совершенствования эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на основе молекулярно-биологических методов исследования.

Научная новизна исследования

Показано, что уровень заболеваемости COVID-19 на территории МО характеризовался волнообразной динамикой с периодами подъёмов и спадов. Показатель заболеваемости в каждом из периодов роста был выше, чем в

предыдущий ($p < 0,001$), максимальный уровень зафиксирован в пятом периоде подъёма заболеваемости COVID-19 (10.01.2021 – 13.03.2022 гг.) и составил 986,11 на 100 тыс. населения, что превосходило максимальное значение показателя заболеваемости в первый период в 11,3 раз ($p < 0,001$).

При сравнительном эпидемиологическом анализе установлено, что в г. Москве показатель заболеваемости населения во все периоды подъёма был выше в 1,3-3,8 раза ($p < 0,001$) показателя заболеваемости населения МО и рост заболеваемости на территории МО происходил на 1-2 недели позже, чем в г. Москве. Выявлена чёткая тенденция развития эпидемического процесса COVID-19, начиная от мегаполиса (г. Москва) с дальнейшим распространением на территорию Московской области за счет активной миграционной активности населения и внутренних транспортных потоков.

Выявлено, что на территории МО дважды произошла смена доминирующего геноварианта: в мае 2021г. произошла смена «Уханьского» геноварианта на генетический вариант Delta, который превалировал с мая по декабрь 2021 г., его доля в структуре выявленных геновариантов составляла 99,9% ($99,2 \pm 0,8\%$). Наибольший удельный вес в общей структуре образцов геноварианта Delta приходился на «материнский» вариант B.1.617.2 (54,1) и сублинию AY.122 (42,7%). В декабре 2021 г. генетический вариант Omicron стал превалировать в общей структуре геновариантов ($98,8 \pm 1,2$). В структуре образцов геноварианта Omicron преобладали сублинии BA.1 (52,1%) и BA.2 (32,1%), а на «материнский» вариант Omicron (B.1.1.529) приходилось 15,8%.

Доказано, что тяжесть течения и клинические формы COVID-19 на территории МО зависели от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2. В периоды распространения «Уханьского» геноварианта удельный вес тяжёлых форм среди заболевших был в 1,43-3,39 ($p < 0,001$) раза выше, чем при геноварианте Delta, а удельный вес легких форм был ниже в 1,42-1,62 раза аналогичных показателей среди заболевших в МО в период распространения Delta ($p < 0,001$). В период циркуляции Omicron отмечается дальнейшее снижение доли тяжелых случаев заболевания: при сравнении с периодом

распространения геноварианта Delta – снижение в 4,50-5,25 раз ($p < 0,001$), при сравнении с периодом распространения «Уханьского» геноварианта – снижение в 7,50-15,25 раз ($p < 0,001$).

Разработано и научно обосновано внедрение в эпидемиологический надзор аналитической платформы эпидемиологического анализа на базе BI-системы Qlik Sense и Superset для проведения оперативного и ретроспективного анализа за COVID-19 с учетом проведения молекулярно-генетического мониторинга за возбудителем новой коронавирусной инфекции. Разработанная платформа объединила в себе информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора и представляет единый инструмент для проведения эпидемиологического анализа. Это позволило своевременно принимать управленческие решения, направленные на снижение интенсивности проявлений эпидемического процесса.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции на территории МО. Показано, что интенсивность проявлений эпидемического процесса зависит от циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2, что влияет на уровень заболеваемости COVID-19 и тяжесть течения заболевания.

Разработана и внедрена в практическую деятельность ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора аналитическая платформа для проведения оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа с использованием BI-системы Qlik Sense и Apache Superset, что позволяет с минимальными затратами времени (не более двух часов) осуществлять оценку уровня и динамики заболеваемости COVID-19, с учетом разделения на гендерно-возрастные группы, клинические формы заболевания, динамику и структуру циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2.

Данная аналитическая платформа позволила объединить в себе две подсистемы эпидемиологического надзора (информационную и диагностическую) и создать единый инструмент для проведения эпидемиологического анализа, что позволяет оперативно реагировать на изменение эпидемиологической ситуации.

Используя данные молекулярно-генетического мониторинга за вирусом SARS-CoV-2, представленные на Российской платформе агрегации информации о геномах вирусов (VGARus), разработанный инструмент, позволяет выявлять наиболее неблагополучные территории и определять тенденцию развития эпидемического процесса, вести активный поиск новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 с проведением их полногеномного анализа и установлением мутаций генома, выявлять предвестники неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации на территории Московской области и других субъектов РФ, что необходимо для своевременного принятия управленческих решений, направленные на снижение интенсивности проявлений эпидемического процесса.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. При разработке дизайна исследования использованы общенаучные подходы и методы классической эпидемиологии – эпидемиологический метод с применением комплекса методических подходов, включая описательный и аналитический приемы, а также лабораторные исследования (молекулярно-биологический метод) и статистические методы исследования. Полученные результаты были изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлено пять периодов роста, уровень заболеваемости в каждом из периодов был выше, чем в предыдущем ($p < 0,001$) и максимальный показатель был зарегистрирован в пятый период подъёма заболеваемости, что свидетельствует о росте контагиозности SARS-CoV-2. В Московской области рост заболеваемости во все периоды, кроме второго, происходил на 1-2 недели позже, чем в Москве. Распространение эпидемического процесса на территории Московской области происходило от центра (округов, прилегающих к городу Москва) к периферии.

2. На территории Московской области дважды произошла смена доминирующего геноварианта: с мая по декабрь 2021 г. превалировал генетический вариант Delta; в декабре 2021 г. – генетический вариант Omicron который доминирует по настоящее время. В общей структуре образцов геноварианта Delta наибольший удельный вес приходился на «материнский» вариант B.1.617.2 и сублинию AY.122. Наибольший удельный вес в структуре образцов геноварианта Omicron приходился на сублинии BA.1 и BA.2.

3. В четвертом и пятом периодах произошел значительный рост доли детского населения в общей структуре заболевших, что происходило на фоне роста уровня заболеваемости в Московской области в эти периоды. В каждом из периодов происходило достоверно значимое снижение доли тяжелых и рост легких и средних форм заболевания, что свидетельствует о снижении вирулентности вируса. Отмечено снижение в каждом из периодов доли пневмоний в общей структуре клинических форм заболевания.

4. Внедрение в систему эпидемиологического надзора платформенных решений на базе специализированных BI-систем Qlik Sense и Apache Superset позволяет динамически отслеживать смену доминирующих геновариантов, с учетом особенностей территориального распространения. Разработанная платформа позволила объединить в себе две подсистемы эпидемиологического надзора (информационную и диагностическую) и

создать единую платформу для проведения эпидемиологического анализа, что позволяет оперативно реагировать на изменение эпидемической ситуации.

Личное участие автора в получении результатов

Автором проведено планирование этапов исследования, и анализ зарубежных и российских литературных источников, посвящённых теме диссертационной работы. Автор внес значительный вклад во все этапы диссертационного исследования, включая планирование, организацию, сбор и систематизацию данных, статистическую обработку данных и анализ. Автор непосредственно участвовал в формулировании цели, задач и выводов работы, определении методологии исследования, разработке и внедрению программного инструмента Qlik Sense и Apache Superset для проведения ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа, осуществлял обработку полученных экспериментальных данных и публикацию полученных результатов.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертационной работы получено 4 свидетельства:

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021622334 Российская Федерация. Централизованная база данных для построения эпидемиологической аналитики по новой коронавирусной инфекции (COVID-19): №2021622274: заявл. 26.10.2021: опубл. 29.10.2021 / Д. В. Дубоделов, Е. В. Савельер, А. А. Плоскирева [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021667476 Российская Федерация. Эпидемиологическая аналитика

по новой коронавирусной инфекции (COVID-19): №2021666838: заявл. 26.10.2021: опубл. 29.10.2021 / Д. В. Дубоделов, Е. В. Савельер, А. А. Плоскирева [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023664835 Российская Федерация. «Аналитическая платформа для анализа эпидобстановки по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: №2023663021: заявл. 23.06.2023: опубл. 10.07.2023 / Д. В. Дубоделов, А. А. Плоскирева, В. Г. Акимкин [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023622191 Российская Федерация. «Сведения эпидемиологического характера для функционирования аналитической платформы для анализа эпидобстановки по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: №2023621883: заявл. 23.06.2023: опубл. 03.07.2023 / Д. В. Дубоделов, А. А. Плоскирева, В. Г. Акимкин [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре эпидемиологии с курсами молекулярной диагностики и дезинфектологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов диссертационного исследования обусловлена достаточным объемом собранных данных и репрезентативностью выборок, необходимых для решения поставленных задач.

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих научно-практических мероприятиях:

– II Международная научно-практическая конференция по вопросу противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям, Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2021 года

– Онлайн-семинар «Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в эпидемиологии и клинике», 27 сентября 2021 года;

– Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года;

– Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022: Конгресс с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2022 года.

– Инфекционные болезни - актуальные проблемы, лечение и профилактика: VIII Межведомственная научно-практическая конференция, Москва, 19-20 мая 2022 года;

– Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: XIV Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, Лужки, 22-24 июня 2022 года;

– XII Съезд Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26-28 октября 2022 года;

– От теории саморегуляции к мировой самоизоляции: современные вызовы эпидемиологической науке и практике: Всероссийская межведомственная научно-практическая конференция, посвящённая 100-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года;

– III Международная научно-практическая конференция по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям, Санкт-Петербург, 15–16 декабря 2022 года;

– Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года;

– Молекулярная диагностика и биобезопасность-2023: Конгресс с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года.

– On-line семинар-конференция «Применение молекулярно-генетических и иммунодиагностических методов для совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми и другими опасными инфекциями», Ставрополь, 31 мая 2023 г.

– XV Всероссийская научно-практическая конференция молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены», Нижний Новгород, 13–15 сентября 2023 года;

– III Ежегодная конференция по инфекционным болезням «Покровские чтения», Москва, 30–31 октября 2023 года.

Апробация диссертационной работы состоялась 27 февраля 2024 года, протокол №73 на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора и рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности «эпидемиология».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

Структура и объём диссертации

Диссертация написана на 153 листах компьютерного текста, состоит из введения, семи глав (обзора литературы; глава, описывающая материалы и методы исследования; 5 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами и 38 рисунками. Список литературы содержит 208 источников, в том числе 58 – на русском языке и 150 – на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности эпидемиологии инфекций, вызванных коронавирусами

1.1.1. Эпидемиологическое значение и распространенность коронавирусов

Коронавирусы (Coronaviridae) – это семейство РНК-вирусов, известных своим зоонозным потенциалом. Первый представитель, HCoV-B814, был выделен в 1965 году, но не сохранился в вирусологических коллекциях. До начала XXI века считалось, что коронавирусы не представляют особой опасности для человека, являясь преимущественно ветеринарной проблемой. Однако 2002 год стал поворотным моментом в истории изучения коронавирусов. Именно тогда вирус SARS-CoV, ранее циркулировавший среди летучих мышей, впервые перешел к людям в Юго-Восточной Азии. Эта вспышка продемонстрировала всему миру, что коронавирусы способны вызывать не только легкие простудные заболевания, но и тяжелые атипичные пневмонии. Десять лет спустя, в 2012 году, мир столкнулся с новой угрозой – вирусом MERS-CoV. Этот коронавирус, также имеющий зоонозное происхождение, активизировался на Аравийском полуострове. Вспышка MERS-CoV, хотя и не получила такого же масштабного распространения, как SARS-CoV, но снова подтвердила опасность коронавирусов для человека. Эти события, а также ряд других исследований, позволили сделать вывод о том, что коронавирусы – это не просто безобидные возбудители простуды. Они обладают выраженным зоонозным потенциалом, способны преодолевать межвидовой барьер и вызывать у людей тяжелые респираторные заболевания [42, 16].

Коронавирусы, которые вызывают легкие заболевания — это HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1, и патогенные виды — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Коронавирусы HCoV-229E и HCoV-OC43

были выделены около полувека назад, тогда как HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 были выделены после вспышки SARS-CoV [71, 106, 136, 181, 195]. Эти вирусные инфекции составляют около 15-30% от общего числа инфекций дыхательных путей у людей каждый год. Данные вирусы нацелены, в основном, на людей со слабым иммунитетом, таких как новорожденные, пожилые люди и люди с хроническими сопутствующими заболеваниями. Сегодня HCoV хорошо известны своей быстрой эволюцией из-за высокой скорости замены нуклеотидов и рекомбинации [182]. HCoV периодически появлялись в разных местах по всему миру и были связаны с крупными вспышками смертельной пневмонии среди людей с начала XXI века [197].

Первая вспышка CoV в виде коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus) началась в ноябре 2002 г. в Фошане, провинции Гуандун, Китай в 2003 г. [97, 123, 148]. Это заболевание распространилось в Гонконге в конце февраля 2003 г. и в течение нескольких дней международные авиаперевозки распространили вирус на обширную территорию, вызвав вспышки во Вьетнаме, Сингапуре, Канаде и других странах [148]. В июле 2003 г. в конце этой вспышки было зарегистрировано 8422 случая, из них 916 (10,8 %) с летальным исходом, в 29 странах на 6 континентах [148]. Точкой первоначального появления SARS-CoV в качестве резервуара для животных были рынки живых животных в провинции Гуандун, где различные виды животных содержались, продавались и подавались в ресторанах в ответ на спрос на экзотические продукты питания [148]. Было обнаружено, что мелкие млекопитающие, такие, как циветты, продаваемые на этих рынках, содержат вирусы, тесно связанные с SARS-CoV, и первоначальная межвидовая передача человеку, вероятно, произошла с этих рынков [137, 166]. Широкомасштабные исследования показали, что штаммы SARS-CoV передавались пальмовым циветтам от других животных [103, 160, 180, 187]. Позже в двух исследованиях сообщалось об обнаружении коронавирусов, связанных с SARS-CoV человека, которые были названы SARS-подобными

коронавирусами или SARSr-CoV, у подковообразных летучих мышей (род *Rhinolophus*) [118, 119, 126]. Другое исследование показало, что вирусные штаммы SARS-подобных коронавирусов содержат все генетические элементы, необходимые для формирования SARS-CoV. В частности, штамм летучих мышей WIV16, ближайший родственник SARS-CoV, вероятно, возник в результате рекомбинации двух других распространенных штаммов SARSr-CoV летучих мышей. Эти результаты показывают, что летучие мыши могут быть естественными резервуарами вируса, а пальмовые цветки — лишь промежуточными хозяевами (рис. 1) [41, 111, 125, 145, 188].

Таким образом, происхождение SARS-CoV до конца не ясно, но существует несколько гипотез. Одна из них предполагает, что вирус возник в результате рекомбинации между двумя другими коронавирусами у летучих мышей. Затем он мог быть передан пальмовым цветкам или другим млекопитающим фекально-оральным путем. Зараженные цветки, вероятнее всего, попали на рынок в провинции Гуандун. Там вирус начал активно распространяться среди животных, претерпевая дальнейшие мутации. В результате он приобрел способность заражать людей [89].

Спустя одно десятилетие вторая вспышка HCoV была вызвана коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus), возникшим в июне 2012 г. в Джидде, Саудовская Аравия [96]. MERS-CoV распространился в 27 странах и к июню 2022 г. было выявлено 2591 заболевших и 894 смертей при летальности 34,5% [138]. MERS-CoV был впервые выделен из легкого 60-летнего пациента, у которого развилась острая пневмония и почечная недостаточность в Саудовской Аравии. В отличие от случаев атипичной пневмонии, большинство заболевших MERS ранее контактировали с одногорбыми верблюдами. Первоначально поиски резервуара MERS-CoV были сосредоточены на летучих мышах, однако серологическое исследование одногорбых верблюдов (*Camelus dromedarius*) из Омана и Канарских островов выявило значительную распространенность антител, нейтрализующих MERS-

CoV [156]. Кроме того, у одногорбых верблюдов была обнаружена РНК MERS-CoV на ферме в Катаре, связанная с двумя случаями MERS у людей. Существует высокая степень сходства между штаммами MERS-CoV, полученными от верблюдов и людей. Это говорит о том, что верблюды являются вероятным источником вируса для человека [74, 203]. Исследования показали, что MERS-CoV широко распространен среди верблюдов на Ближнем Востоке, в Африке и Азии. [126, 124]. Кроме того, серологические исследования показали, что верблюды в Восточной Африке, Северной Африке и на Ближнем Востоке были носителями вируса, подобного MERS-CoV, еще с 1983 года [140]. Анализ геномной последовательности показал, что коронавирусы летучих мышей *Tylonycteris HKU4* и *HKU5* филогенетически связаны с MERS-CoV (все они являются представителями бета-коронавирусной линии C) [204]. Как правило, все родственные MERS-CoV, выделенные от летучих мышей, подтверждают гипотезу о том, что MERS-CoV произошел от летучих мышей (рис. 1) [5, 59, 185]. В совокупности эти данные убедительно свидетельствуют о том, что одногорбый верблюд является значительным резервуаром MERS-CoV. Было высказано предположение, что наследственный вирус перейдет видовой барьер в одногорбых верблюдов от летучих мышей более ≥ 30 лет назад, что подтверждается серологическими данными [140].

Третья крупная вспышка HCoV, начавшаяся в декабре 2019 года в китайской провинции Ухань, была вызвана высоко гомологичным новым геновариантом SARS-CoV, классифицируемым как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2); назвали инфекцию COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) [203]. В 2019 году продовольственный рынок, на котором продавались живые животные в Ухане (Китай) был связан со вспышкой SARS-CoV-2. С помощью генетического анализа летучие мыши снова были предложены в качестве носителей SARS-CoV-2, поскольку вирус на 96% похож с SARS-подобными CoV, а именно: bat-SL-CoVZXC45 и bat-SL-CoVZXC2 от летучих мышей [200, 208].

Первоначально исследовали змей в качестве промежуточного хозяина при передаче SARS-CoV-2 от летучих мышей к человеку, что связано с гомологичной рекомбинацией в белке вирусного шипа (S) [112]. Позже панголины (*Manis spp.*) были предложены в качестве потенциальных промежуточных хозяев для SARS-CoV-2, поскольку геном вируса имел 99% генетическую совпадения с CoV у панголинов (рис. 1) [205]. Более того, ученые также выразили обеспокоенность по поводу метода генетической проверки (предвзятость использования кодонов) [73]. Следовательно, разнообразие CoV в популяции летучих мышей требует дальнейшего подробного изучения, наряду с критическим наблюдением и мониторингом летучих мышей, для предотвращения будущих вспышек среди животных и населения.

Изолят SARS-CoV-2, полученный от работника на рынке морепродуктов в Ухане, имел размер генома 29,9 т.п.н. [196]. Предыдущее исследование показало, что геномы SARS-CoV и MERS-CoV имели размер 27,9 т.п.н. и 30,1 т.п.н., соответственно [90]. Генетическое расстояние между SARS-CoV-2 и MERS-CoV больше, чем генетическое расстояние между SARS-CoV-2 и SARS-CoV [123]. Сравнение последовательностей всего генома между SARS-CoV и SARS-CoV-2 показало, что 79,5% последовательностей схожи [182, 196]. Было обнаружено, что как белки SARS-CoV-2, так и шиповидные (S) белки SARS-CoV способны связываться с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 и, следовательно, проникать и колонизировать эпителиальные клетки альвеол [207]. Несколько ученых предположили, что вспышка SARS-CoV-2 уменьшается в летний сезон из-за повышения температуры, но, к сожалению, недавние отчеты подтвердили непрерывное распространение инфекции SARS-CoV летом. Исследование, проведенное в 2017 году в Саудовской Аравии, отметило, что большинство случаев заражения MERS-CoV было зарегистрировано летом [65]. Кроме того, в более раннем исследовании было отмечено, что максимальное количество случаев MERS-CoV и смертность были зарегистрированы не зимой, а весной

в период с конца апреля по начало мая [64]. Хотя SARS-CoV-2 является более трансмиссивным по сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV, он все же имеет более низкие показатели тяжести и смертности, согласно имеющимся данным [206].

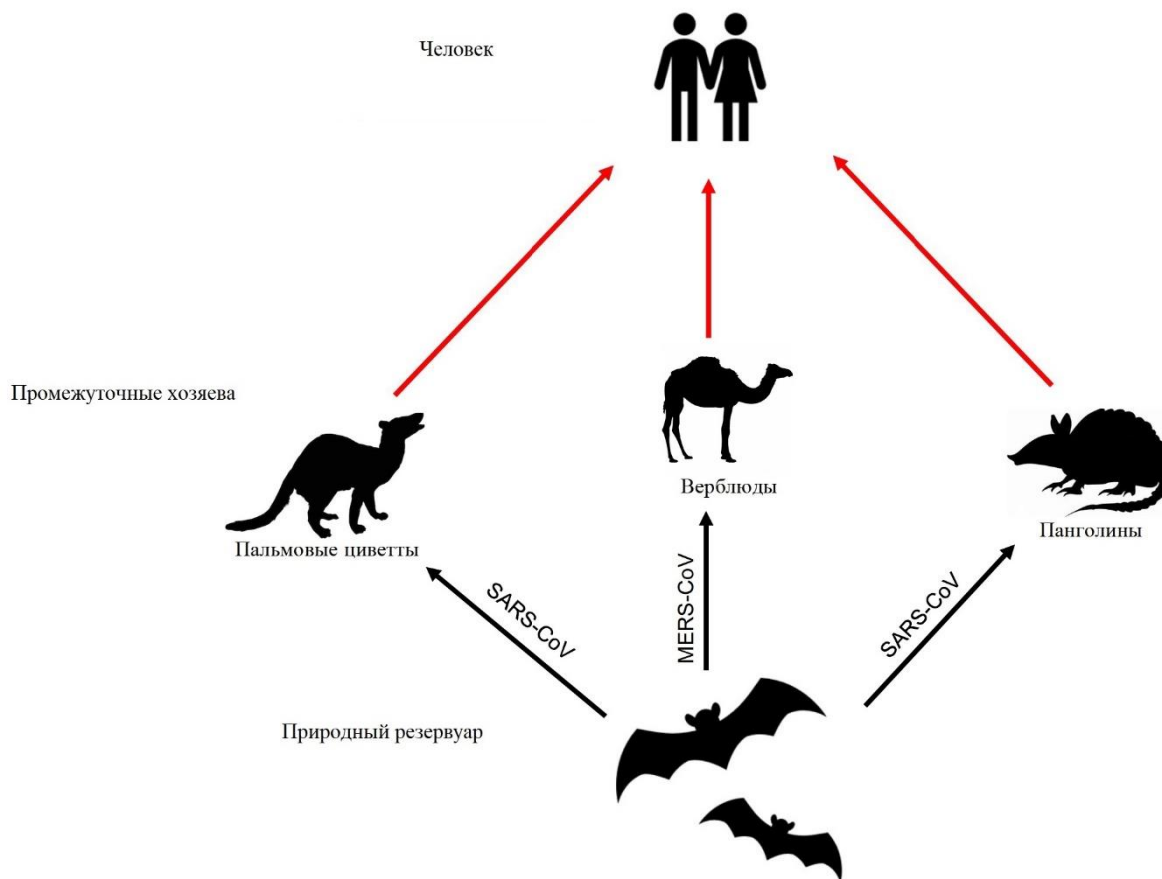


Рисунок 1. Происхождение и промежуточные хозяева SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV [60]

1.1.2. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции

К источникам инфекции относятся больные, вирусоносители и инфицированные животные, служащие резервуарами вируса. Поиск носителей вируса или источников инфекции является важным процессом для понимания вирусной динамики. Как правило, сообщалось, что коронавирусы происходят от летучих мышей как естественных хозяев и передаются человеку

непосредственно от промежуточных хозяев, таких как одногорбые-верблюды, кошки, панголины, циветты и многие другие [44, 87, 173]. Например, было установлено, что циветты ответственны за передачу SARS-CoV людям, в то время как MERS-CoV передается людям от верблюдов [87], и вероятней всего, что летучие мыши являются естественными хозяевами SARS-CoV-2 т.к. сходство с ранее идентифицированным BatCoV RaTG13 генетической последовательности составляет 96,2%, что позволяет предположить, что летучие мыши, скорее всего, являются природным резервуаром SARS-CoV-2 [110, 113, 120, 130, 131, 150, 151]. Выделенные у больных на рынке морепродуктов геномные последовательности возбудителя, были всесторонне проанализированы и при сравнении последовательностей было показано, что наиболее вероятным промежуточным хозяином для SARS-CoV-2 являются панголины [112]. Хотя коронавирусы летучих мышей генетически связаны, промежуточные хозяева участвуют в межвидовой передаче, после чего развилась передача от человека к человеку. В отличие от SARS-CoV-2, промежуточным хозяином SARS-CoV, в основном, были пальмовые циветты [66, 77, 78, 102 133, 146], а промежуточным хозяином MERS-CoV считались одногорбые верблюды [85, 199]. Исследования показали, что SARS-CoV может заражать животных, таких, как кошки, собаки и хорьки [93, 103, 135]. Однако, информации об исследованиях SARS-CoV-2 на животных очень мало. Недавнее исследование показало, что SARS-CoV-2 может распознавать рецептор ACE2 клеток-хозяев свиней, хорьков, кошек, орангутангов, обезьян и людей с одинаковой эффективностью [186]. Несколько случаев SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19 у человека, были подтверждены на животных. Лабораторные исследования также показали, что кошки и хорьки очень восприимчивы к SARS-CoV-2, выделенному от людей [115, 162]. Все три коронавируса можно обнаружить у летучих мышей, при этом в межвидовой передаче участвуют разные промежуточные хозяева. Вирусы могут вызывать различные формы системных инфекций у животных, в то время как люди заражаются, в основном, через дыхательные пути [38, 45, 44, 173, 174].

Однако, вирус вызывает у человека различные синдромы, такие, как неврологический, кишечный, печеночный и респираторный [61, 63, 117], тем самым повышая риск передачи человеку воздушно-капельным путем при кашле, чихании и выдохе инфицированным человеком или через предметы окружающей среды [17, 155, 156].

Считается, что SARS-CoV-2 распространяется, преимущественно, воздушно-капельным путем на короткие расстояния, при прямом или непрямом контакте. Воздушная передача SARS-CoV-2 была наглядно продемонстрирована на модели хомяка [76, 78, 176].

В пробах воздуха, полученных из окружающей среды, в которой находились пациенты с COVID-19 был обнаружен низкий уровень РНК SARS-CoV-2 (концентрация в воздухе до $3,4 \times 10^3$ копий РНК на м³ пробы воздуха) [81, 105, 129, 121]. Из проб воздуха, взятых на расстоянии до 5 м от пациентов с COVID-19, может быть выделен жизнеспособный вирус SARS-CoV-2 с расчетными концентрациями вируса от 6 до 74 TCID₅₀ единиц/л воздуха [121], что подтверждает гипотезу о том, что аэрозольное распространение SARS-CoV-2 может служить источником инфекции. Значительное количество мельчайших частиц, преимущественно с размером менее 5 микрон, может быть высвобождено в процессе обычной речи, и данное количество имеет прямую связь с интенсивностью звучания голоса [67]. Аэриобиологическое исследование показало, что частицы, образующиеся в дыхательных путях человека, представляют собой континуум размеров, а не четкое различие между респираторными каплями (≥ 5 микрон) или воздушно-капельным аэрозолем (< 5 микрон). Концентрация респираторных капель и аэрозолей, переносящих SARS-CoV-2, обратно пропорциональна расстоянию от пациента-источника. Воздушный путь распространения на короткие расстояния является преобладающим путем передачи SARS-CoV-2.

Кроме того, контакт с поверхностями, к которым часто прикасаются больные люди, общими предметами и пищей, зараженными инфекционными респираторными каплями, вероятно, представляет собой еще один путь

передачи SARS-CoV-2 [17, 177]. Одно из исследований показало, что 5% проб окружающей среды, находившихся вблизи пациентов, содержали РНК SARS-CoV-2 со средней вирусной нагрузкой $9,2 \times 10^2$ копий/мл [79], при этом самые высокие уровни загрязнения были обнаружены на мобильных телефонах пациентов, дверных ручках, перилах кроватей и в вентиляционных отверстиях [79, 81, 105, 143]. Несколько вспышек были связаны с зараженными замороженными продуктами, их упаковочными материалами и средами хранения [107]. Период полувыведения инфекционного агента SARS-CoV-2 составлял 1,7–2,7 дня при 20°C, сокращаясь до нескольких часов при 40°C [157]. При максимальной вирусной нагрузке, выделяемой инфицированными больными, вирусные частицы оставались жизнеспособными до 28 дней при 20°C на стандартных поверхностях, таких как стекло, нержавеющая сталь и полимерные банкноты [157]. Влажность также оказывала влияние на скорость разрушения вируса, причем при относительной влажности 65% вирус разлагался наиболее быстро, а при более низкой (40%) или более высокой (75%) влажности – медленнее [139, 161].

Исследования также охватили реализацию фекально-орального пути передачи вируса – РНК коронавируса была выявлена в испражнениях пациентов, как с клиническими проявлениями ТОРС и COVID-19, так и без них, что свидетельствует о возможности передачи через неочищенные сточные воды (фекально-оральный путь) [64, 104, 98, 188, 189, 194, 198, 206]. Заболеваемость диареей при атипичной пневмонии вызвала обеспокоенность по поводу ее потенциальной передачи в окружающей среде, где вирусы более стабильны в диарейном стуле из-за более высокого рН, достигая до 4 дней, в отличие от 1-2 дней для нормального стула [103]. Тем не менее, живой SARS-CoV-2 был обнаружен в стуле 2 пациентов, у которых не было диареи [188]. SARS-CoV может сохраняться в сточных водах в течение 14 дней при 4 °C и в течение 2 дней при 20 °C, а его РНК можно обнаружить в течение 8 дней [104, 189]. РНК SARS-CoV была обнаружена в 97% образцов стула пациентов,

инфицированных SARS [151], в то время как в другом исследовании обнаружена в 57% образцов [107].

Многие исследователи пытались оценить, являются ли канализационные системы вероятными путями передачи коронавируса [68, 100, 101]. Маловероятно, что SARS-CoV-2 передается через сточные воды или представляет значительный риск заражения из-за чувствительности вируса к дезинфицирующим средствам и плохой устойчивости в условиях окружающей среды [154, 158]. Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, которые имеют липидную двухслойную мембрану снаружи капсида вирусного белка, который содержит белки или гликопротеины. Структурные отличия от безоболочечных вирусов могут влиять на их выживаемость в водной среде, где их липидные слои чувствительны к детергентам и органическим растворителям [202]. Было обнаружено, что коронавирус очень быстро погибает в сточных водах, сократившись на 99,9% за 2–3 дня из-за действия растворителей и моющих средств [104]. Таким образом, хотя генетические фрагменты можно обнаружить в сточных водах, вирус, вероятно, становится нежизнеспособным после повреждения оболочки [142, 202].

Замороженные продукты могут выступать в качестве потенциального переносчика COVID-19. Было показано, что рабочие с симптомами COVID-19 могут загрязнять перерабатываемую пищу [184]. SARS-CoV-2 остается очень стабильным на рыбе, мясе, птице, свиной коже и других продуктах при хранении в холодильнике (4 ° C) и в условиях замораживания (-80 ° C), что может сохраняться в замороженных продуктах в течение более 21 дня. Это может привести к огромному риску передачи инфекции на большие расстояния через зараженные замороженные продукты [90, 94]. Среди случаев заражения SARS-CoV-2 пищевых замороженных продуктов одна из наиболее репрезентативных вспышек произошла в Циндао (Китай) в сентябре 2020 г. [127, 132]. После положительного результата теста на РНК у грузчиков в порту Циндао была диагностирована бессимптомная инфекция SARS-CoV-2. Оба

пациента начали разгрузку замороженной трески оптом 19 сентября 2020 года. Однако, ни один из двух пациентов не имел истории контактов с COVID-19 и не проживал за границей. Примечательно, что вирус, обнаруженный у стивидоров, был в высокой степени гомологичен вирусу, обнаруженному на упаковке замороженной трески [169]. Это открытие предполагает, что, возможно, распространение SARS-CoV-2 через контакт с зараженными замороженными продуктами. Более того, SARS-CoV-2 был последовательно выделен из замороженных продуктов в девяти провинциях Китая [147, 169]. Странам с низким уровнем инфицирования или стабильной эпидемической ситуацией следует уделять больше внимания риску завозных случаев, чтобы избежать новой крупной вспышки.

SARS-CoV-2 имеет повышенную скорость передачи по сравнению с SARS-CoV 2002 года. Это связано с несколькими характеристиками как вируса (SARS-CoV-2), так и связанного с ним заболевания (COVID-19). Например, активный вирус может сохранять жизнеспособность на некоторых поверхностях до 9 дней, а в воздухе помещений — несколько часов, что увеличивает вероятность заражения [114]. Точно так же различия в тяжести и появлении симптомов COVID-19 по сравнению с атипичной пневмонией могут привести к увеличению числа контактов с инфицированными людьми. Например, во время эпидемии SARS-CoV в 2002 г. показатели смертности были почти в два раза выше, чем в настоящее время при пандемии COVID-19 [149, 195], и у инфицированных людей почти сразу же проявлялись явные симптомы респираторного дистресса [128, 161]. Напротив, люди, инфицированные SARS-CoV-2, могут не проявлять признаков инфекции или болезни в течение недели или дольше, несмотря на то что они заразны и выделяют вирус [193]. Кроме того, бессимптомные люди и люди с легкими симптомами могут переносить большое количество вируса в верхних дыхательных путях, что способствует быстрому распространению SARS-CoV-2. Фактически, в некоторых ситуациях, даже после исчезновения симптомов, люди, инфицированные SARS-CoV-2, могут выделять вирус. Кроме того, в

определенных случаях может произойти повторное заражение, особенно с учетом того, что человеческие коронавирусы хорошо приспособлены для ослабления иммунитета хозяина.

1.2. Эпидемиологический надзор за COVID-19 на территории Российской Федерации

В нашей стране научное обоснование и внедрение системы эпидемиологического надзора были долгими и сложными процессами. Это связано с тем, что уже к середине прошлого века в России существовала хорошо организованная система государственного санитарно-эпидемиологического надзора, создание которой было необходимо для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защите здоровья граждан от инфекционных и неинфекционных заболеваний. Долгие дискуссии между отечественными учеными и практиками о сути эпидемиологического надзора привели к различным точкам зрения. Некоторые рассматривали эпидемиологический надзор как систему сбора информации о заболеваемости и эпидемическом процессе в целом, в то время как другие включали в это понятие разработку научно обоснованных рекомендаций и принятие управленческих решений. Третьи же видели в эпидемиологическом надзоре проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий [52].

К середине 1990-х годов стало общепризнанным, что эпидемиологический надзор должен фокусироваться на эпидемическом процессе – взаимосвязи между биологическими, экологическими и социальными факторами.

В современном мире эпидемиологический надзор представляет собой непрерывный, гибкий и многогранный процесс мониторинга эпидемиологической ситуации, охватывающий как отдельные инфекционные и паразитарные заболевания (или их группы), так и общую картину в конкретном регионе за определенный период времени. Главная задача

эпидемиологического надзора – оптимизация и совершенствование эпидемиологического контроля. Эпидемиологический контроль включает в себя комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий [53].

Ясное разграничение понятий «эпидемиологический надзор» и «эпидемиологический контроль» позволило уточнить цель эпидемиологического надзора: получение объективной информации в достаточном объеме для обоснованного планирования, реализации и корректировки мер по контролю инфекционных и паразитарных заболеваний. Важно отметить, что эпидемиологический надзор, являясь информационно-аналитической системой, не оказывает прямого воздействия на уровень, структуру и динамику заболеваемости, в отличие от прежних представлений.

В соответствии с представленной целью в задачи эпидемиологического надзора входят:

- наблюдение за установленными параметрами надзора, сбор и регистрация информации;
- поэтапная передача данных «по вертикали», т.е. от нижестоящих вышестоящим уровням надзора;
- обмен информацией «по горизонтали», т.е. передача ее всем заинтересованным органам, учреждениям и отдельным лицам;
- эпидемиологический анализ и оценка данных по программам, в соответствии уровню надзора;
- постановка эпидемиологического диагноза, т.е. оценка эпидемиологической ситуации;
- оценка качества и эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- прогноз развития эпидемиологической ситуации;
- обмен обобщенной информацией, в том числе с оценкой эффективности и качества функционирующих программ эпидемиологического надзора по принципу «обратной связи», т.е. «сверху вниз» — от вышестоящих уровней надзора — нижестоящим;

- корректировка программ эпидемиологического надзора [53].

В современном понимании эпидемиологического надзора значительным научным и методологическим прорывом стало использование системного подхода как к самому эпидемиологическому надзору, так и к его объекту - эпидемическому процессу. Эпидемиологический надзор теперь представляет собой информационно-аналитическую систему, которая позволяет понять эпидемический процесс и распознать эпидемиологическую ситуацию. Это представление сопровождается структурированием надзора на основе выделения основных компонентов - подсистем и элементов, исходя из их функциональных свойств.

В настоящее время эпидемиологи применяют две основные структуры системы эпидемиологического надзора. Первая структура, предложенная В.Д. Беляковым, включает в себя информационную, диагностическую и управленческую подсистемы тесно взаимосвязанные друг с другом [2, 3, 33].

Информационная подсистема отвечает за сбор данных о состоянии и динамике эпидемического процесса, факторах (биологических, социальных и природных), способствующих его развитию на конкретной территории.

Диагностическая подсистема предусматривает эпидемиологическую диагностику и прогнозирование эпидемиологической ситуации на основе анализа значимой информации.

Управленческая подсистема представляет собой разработку и реализацию соответствующих управленческих мер (приказов, постановлений, информационных сообщений, планов мероприятий) на основе результатов эпидемиологической диагностики.

Предложенная Б.Л. Черкасским структура системы эпидемиологического надзора исключает функции управления, так как надзор рассматривается как самостоятельная подсистема в системе управления эпидемическим процессом (рис. 2).

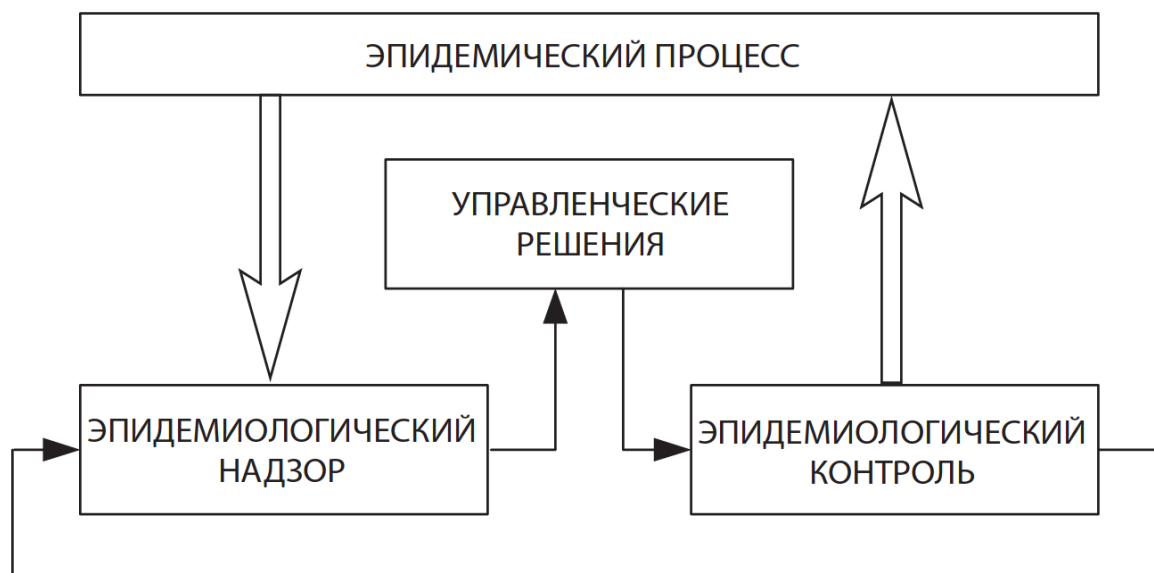


Рисунок 2. Механизм управления эпидемическим процессом предложенная Б.Л. Черкасским [31]

Эффективность системы эпидемиологического надзора во многом зависит от ее организационной структуры. Она представляет собой совокупность элементов, взаимосвязанных между собой иерархическими и функциональными отношениями. Эта система имеет многоуровневую организационную структуру, которая в настоящее время соответствует структуре Роспотребнадзора. Она включает локальный уровень (соответствующий административно-территориальному делению страны), региональный уровень (субъекты РФ) и федеральный уровень (национальный уровень). В настоящее время эпидемиологический надзор за инфекционными заболеваниями представляет собой официально утвержденную в стране информационную систему для мониторинга эпидемического процесса и его детерминантов, способную реагировать на все возможные изменения в его развитии [52].

Функциональная структура системы эпидемиологического надзора представляет способы взаимодействия между его подсистемами и элементами, которые представлены в виде цепи последовательных направлений надзора. Согласно Б.Л. Черкасскому, эти направления включают процессы сбора,

хранения и передачи информации, ее первичной обработки и анализа, эпидемиологической диагностики и эпидемиологического прогнозирования [53] (рис. 3).

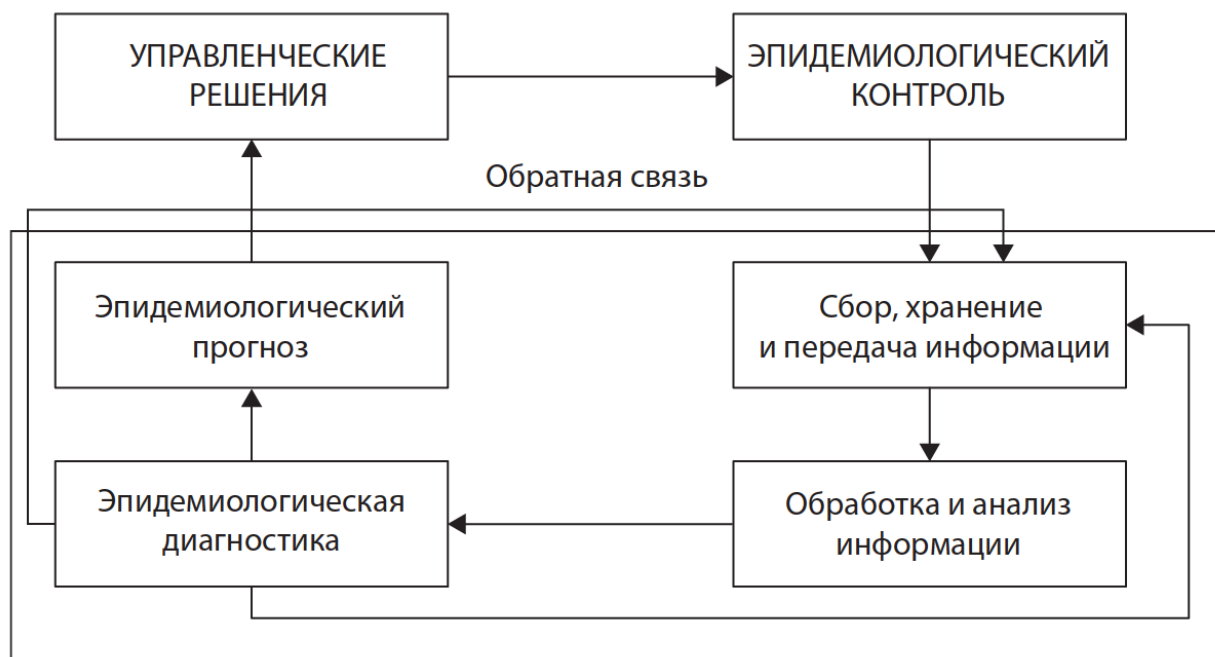


Рисунок 3. Функциональная структура эпидемиологического надзора [31]

Подсистема сбора, хранения и передачи информации в рамках системы эпидемиологического надзора осуществляется на всех уровнях, начиная с локального и заканчивая федеральным уровнем. Функции сбора, хранения и передачи информации в настоящее время возложены на ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии».

Информационная база системы эпидемиологического надзора состоит из данных, которые характеризуют основные проявления эпидемического процесса и его детерминанты. Эти данные собираются на постоянной основе с определенной периодичностью. Единицей наблюдения является заболеваемость, точнее случай инфекционной или паразитарной болезни, выявленный среди населения. Информация о случаях собирается при помощи экстренных извещений, предоставляемых медицинскими организациями, независимо от их подчиненности. Порядок предоставления первичной информации о случаях регулируется соответствующими нормативными

документами, обычно на федеральном уровне, такими, как санитарно-эпидемиологические правила, методические указания, инструкции и другие.

База данных, созданная Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, служит информационной основой национальной системы эпидемиологического надзора. В эту базу стекаются все информационные потоки, предусмотренные программами эпидемиологического надзора. Большая часть информации относится к системе федерального и отраслевого статистического наблюдения, которая формируется в виде соответствующих отчетных форм (например, формы № 1, 2, 5 и другие). Эта информация накапливается и используется для проведения эпидемиологического анализа.

Подсистема обработки и анализа информации включает сбор информации «снизу вверх» и ее передачу всем заинтересованным органам, учреждениям и отдельным лицам. Собранная информация помещается в базы данных и подвергается статистической обработке. Информация о заболеваемости, носительстве, смертности, летальности и других показателях преобразуется в относительные величины, такие как интенсивные (например, на 100 тысяч населения) и экстенсивные (в процентах). Затем проводится их группировка по эпидемиологическим признакам, таким, как этиология, территория, время, группы и контингенты. Подобные процедуры выполняются на всех уровнях надзора с учетом специфики региональной инфекционной патологии и служат основой для эпидемиологической диагностики.

Подсистема эпидемиологической диагностики является важной частью системы эпидемиологического надзора. Понятие «эпидемиологическая диагностика» введено в отечественную эпидемиологию для описания методов, которые позволяют определить причины и условия развития конкретной эпидемиологической ситуации. Эта подсистема включает в себя различные методы и инструменты, которые помогают идентифицировать и анализировать факторы, способствующие

распространению инфекционных заболеваний или других эпидемических явлений. Цель эпидемиологической диагностики - выявить и понять причины и механизмы развития эпидемии, чтобы разработать эффективные меры по ее предотвращению и контролю.

Аналитические исследования являются приемами, которые помогают подтвердить наличие причинно-следственной связи между заболеваемостью населения и предполагаемыми факторами эпидемиологического риска. Они основаны на принципах биостатистики и относятся к количественным методам, в отличие от описательных методов, таких, как эпидемиологическое обследование эпидемического очага. Аналитические исследования применяются для изучения причин возникновения различных типов эпидемических процессов, таких, как вспышечная или спорадическая заболеваемость населения.

Применение аналитических методов позволяет не только установить наличие связи между заболеваемостью и факторами риска, но и определить ее силу, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. В зависимости от поставленных задач в ходе эпидемиологической диагностики, аналитические исследования могут быть организованы как проспективные (проводимые в будущем) и/или ретроспективные (основанные на анализе прошлых данных). В зависимости от объема изучаемой совокупности аналитические исследования делятся на сплошные и выборочные.

Подсистема эпидемиологического прогнозирования. Объектом прогнозирования является эпидемический процесс в целом, но не всегда прогнозы отражают все возможные сценарии его дальнейшего развития. Например, нельзя сделать вывод о состоянии эпидемического процесса только на основе одного его проявления, такого, как заболеваемость населения. В связи с этим все существующие подходы к эпидемиологическому прогнозированию можно разделить на два типа: прогнозирование проявлений эпидемического процесса, включая заболеваемость, и прогнозирование эпидемиологического риска, включая отдельные факторы риска.

Методология прогнозирования включает в себя набор методов и правил разработки прогнозов эпидемиологической ситуации, то есть вероятных изменений эпидемического процесса на разных уровнях (социоэкологический, экосистемный, уровень паразитарной системы и т.д.) и в разных звеньях (источник возбудителя инфекции, механизм передачи возбудителя и восприимчивый организм).

Эпидемиологическое прогнозирование обычно осуществляется с использованием статистических методов обработки эпидемиологически значимых данных. Это включает анализ и интерпретацию данных о заболеваемости, распространении инфекции, факторах риска и других эпидемиологических показателях. Статистические методы позволяют выявить тренды, паттерны и связи между различными переменными, что помогает прогнозировать будущее развитие эпидемического процесса.

Кроме того, методы эпидемиологического прогнозирования могут включать моделирование эпидемического процесса. Моделирование позволяет создать математические модели, которые отражают основные характеристики эпидемии и позволяют проводить различные сценарные анализы. Это может включать прогнозирование распространения инфекции, оценку эффективности мер по контролю эпидемии и оценку потенциальных последствий.

Таким образом, методы эпидемиологического прогнозирования сочетают в себе статистические приемы обработки данных и моделирование эпидемического процесса для предсказания его будущего развития.

1.3. Молекулярно-биологические методы в системе эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями

Молекулярно-биологические исследования — это область науки, которая изучает различные молекулы, структуры и процессы, связанные с жизнью организмов. Они направлены на понимание молекулярных

механизмов, лежащих в основе живых систем, и могут включать анализ генетической информации, белков, РНК, метаболических путей и других молекулярных компонентов организмов.

В молекулярно-биологических исследованиях используются различные методы для изучения и манипулирования молекулами. Некоторые из них включают:

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод позволяет амплифицировать определенные участки ДНК или РНК, делая их более доступными для анализа.

2. Секвенирование ДНК – это процесс чтения последовательности нуклеотидов в ДНК молекуле. Современные методы секвенирования позволяют получить полные геномы организмов или анализировать конкретные участки ДНК.

3. Генетические технологии включают в себя методы генной инженерии, такие, как клонирование генов, создание рекомбинантных ДНК, генные мутации и генетические эксперименты на животных и клетках.

4. Иммунологические методы включают в себя анализ антител и антигенов, иммунопреципитации, иммуногистохимию и другие методы, связанные с идентификацией и изучением иммунных молекул и реакций.

5. Протеомика – исследование всех белков, присутствующих в клетке или организме. Протеомика включает методы для анализа структуры, функции и взаимодействия белков.

6. Биоинформатика – наука, которая объединяет биологию и информатику для анализа и интерпретации генетической информации, включая последовательности ДНК и белков.

В связи с изменчивостью и растущим разнообразием патогенных микроорганизмов, вызванной глобальными социальными и экологическими факторами, становится очевидной необходимость внедрения геномных и постгеномных технологий в медицинскую практику. В Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года, утвержденной

Правительством РФ, комплекс молекулярно-биологических дисциплин выделен как приоритетное направление развития медицины [29]. Это подчеркивает важность использования современных достижений молекулярной биологии в различных областях, включая эпидемиологический надзор за инфекционными заболеваниями.

В современных условиях формируется динамическая система, обуславливающая необходимость непрерывного эпидемиологического мониторинга за популяцией возбудителей [5].

Современная система эпидемиологического надзора должна быть ориентирована на активный мониторинг различных аспектов, способных влиять на здоровье населения. К приоритетным направлениям мониторинговых исследований относятся:

1. Мониторинг зарождения и распространения новых эпидемиологически значимых штаммов. Это необходимо для своевременного реагирования на новые угрозы и разработки эффективных мер профилактики и контроля.

2. Наблюдение за формированием устойчивости к антибиотикам. Распространение устойчивых к антибиотикам бактерий представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. Мониторинг позволяет отслеживать динамику этого процесса и разрабатывать стратегии по борьбе с ним.

3. Изучение антигенной изменчивости возбудителей инфекционных заболеваний. Изменчивость вирусов и бактерий может приводить к снижению эффективности вакцин. Мониторинг позволяет своевременно корректировать состав вакцин и обеспечивать их эффективность.

4. Контроль за безопасностью живых вакцинных штаммов. Живые вакцинные штаммы могут со временем терять свои аттенуированные свойства и становиться патогенными. Мониторинг позволяет обеспечить безопасность вакцинации.

5. Отслеживание формирования новых патогенов путем межвидовой рекомбинации. Рекомбинация вирусов и бактерий может привести к образованию новых патогенов, способных вызывать заболевания у человека. Мониторинг позволяет предотвратить распространение таких патогенов.

6. Мониторинг зарождения и распространения новых онкогенных генотипов бактерий и вирусов. Некоторые вирусы и бактерии могут содержать онкогенные генотипы, способные вызывать раковые заболевания. Мониторинг позволяет выявить эти генотипы и разработать меры по снижению риска развития рака.

7. Наблюдение за реинтродукцией ликвидированных инфекций. Возбудители некоторых инфекционных заболеваний, которые были ранее ликвидированы, могут вновь появиться в результате заноса из других стран или реинтродукции из природных резервуаров. Мониторинг позволяет своевременно выявить такие случаи и предотвратить распространение инфекции [13].

Помимо использования в эпидемиологических расследованиях для определения источников инфекции и механизмов ее распространения, молекулярно-генетические методы имеют более широкое применение в эпидемиологии. Их основной целью в ближайшем будущем станет мониторинг популяционной структуры возбудителей инфекционных заболеваний. Это позволит прогнозировать и оценивать эпидемическую обстановку, а также своевременно вмешиваться в эпидемический процесс [13]. Молекулярно-генетический мониторинг позволяет выявить два основных процесса, которые могут привести к эпидемически значимым событиям:

- интродукция возбудителя в восприимчивую популяцию (занос возбудителя из другой страны, реинтродукции из природного резервуара);
- внутренняя эволюция популяции возбудителя, обуславливающая ее направленную перестройку (спонтанный генетический дрейф), что может привести к изменению таких характеристик возбудителя, как вирулентность, патогенность, антигенная структура, чувствительность к антибиотикам.

Молекулярно-генетический мониторинг за COVID-19 является важным инструментом в эпидемиологии и может использоваться для ряда целей:

1. Выявление новых штаммов вируса. Молекулярно-генетический мониторинг позволяет выявлять новые штаммы вируса и анализировать их патогенетические и вирулентные свойства. Это позволяет оперативно реагировать на изменения в эпидемиологической ситуации и разрабатывать новые методы борьбы с COVID-19.

2. Оценка эффективности вакцин – позволяет оценить эффективность вакцин и выявить возможные проблемы с их эффективностью. Например, если вирус быстро изменяется и появляются новые штаммы, то вакцины могут стать менее эффективными. Мониторинг позволяет оперативно реагировать на такие изменения и разрабатывать новые вакцины.

3. Изучение распространения вируса. Молекулярно-генетический мониторинг позволяет изучать распространение вируса и выявлять его источники. Например, если вирус был выявлен у больного, то мониторинг позволяет выявить, какой штамм вируса был обнаружен и с какими другими штаммами он связан. Это помогает выявлять источники инфекции и принимать меры по предотвращению распространения.

4. Разработка новых методов борьбы с COVID-19. Молекулярно-генетический мониторинг позволяет изучать патогенез вируса и выявлять его слабые места. Это помогает разрабатывать новые методы борьбы с COVID-19, такие как новые лекарства и вакцины.

За последнее десятилетие геномные последовательности патогенных микроорганизмов стали незаменимым инструментом в борьбе со вспышками инфекционных заболеваний. Они используются для разработки лекарств, диагностических средств и вакцин, а также для обоснования противоэпидемических мероприятий [95, 99, 116, 136, 141, 153, 163, 164, 166, 170, 172, 190]. Особое значение геномных последовательностей стало очевидным с появлением нового коронавируса SARS-CoV-2.

Таблица 1 – Задачи геномного секвенирования SARS-CoV-2 для нужд общественного здравоохранения

Мероприятия, требующие повторного секвенирования только в рамках последующего наблюдения или не требующие его	Мероприятия, которые требуют регулярного проведения секвенирования в течение более длительного периода времени	
<ul style="list-style-type: none"> – Определение SARS-CoV-2 как причинного агента COVID-19 – Создание реагентов для диагностики РНК SARS-CoV-2 – Содействие разработке терапевтических средств и вакцин против COVID-19 – Датировка появления SARS-CoV-2 и изучение его эволюционной истории – Анализ феномена реинфекции: <ul style="list-style-type: none"> • Детальное изучение и расшифровка механизмов реинфекции • Разграничение затяжного течения инфекции от повторного заражения на индивидуальном уровне 	<p>Оценка влияния эволюции SARS-CoV-2 на:</p> <ul style="list-style-type: none"> – вирусные характеристики, включая трансмиссивность и патогенность – постинфекционный и поствакцинальный иммунитет – оценка точности диагностических тестов – эффективность терапевтических подходов 	<p>Наблюдение за распространением и эпидемической активностью вируса:</p> <ul style="list-style-type: none"> – отслеживание зоонозной передачи вируса: <ul style="list-style-type: none"> • изучение промежуточных хозяев • оценка риска обратной передачи от человека к животным – мониторинг географического распространения и повторного заноса вируса: <ul style="list-style-type: none"> • анализ миграционных потоков • выявление новых вариантов вируса – наблюдение за вирусом в окружающей среде: <ul style="list-style-type: none"> • исследование сточных вод • оценка устойчивости вируса во внешней среде – изучение вспышек в специфических условиях и среди особых групп населения: <ul style="list-style-type: none"> • закрытые учреждения • уязвимые группы населения – содействие традиционным методам эпидемиологического надзора: <ul style="list-style-type: none"> • анализ факторов, влияющих на передачу вируса • определение периода инфекционной контагиозности • оценка уровня инфицирования в популяции

Проводимый почти в режиме реального времени, анализ данных молекулярно-генетического мониторинга, играет важную роль в принятии решений в области общественного здравоохранения [1, 55, 82, 97, 98, 146, 183]. В течение года после обнаружения SARS-CoV-2 в публичные базы данных было загружено более 15,6 миллионов полных геномных последовательностей вируса.

Идеальным сценарием для глобального мониторинга генома SARS-CoV-2 является детектирование появления новых штаммов вируса, имеющих генетические изменения, которые могут повлиять на эффективность профилактических и противоэпидемических мер. Во время программы вакцинации против COVID-19 необходимо проводить мониторинг генетической изменчивости вируса, поскольку они могут нивелировать эффективность вакцинного препарата. Мониторинг и изучение возможных факторов, обуславливающих снижение эффективности вакцин, должно включать секвенирование генома вируса с целью обнаружения потенциальных «невидимых» мутантных вариантов (штаммов вируса, устойчивых к сформированному вакциной иммунитету). Кроме того, секвенирование может способствовать разработке эффективных терапевтических подходов и помочь в определении мутантных вариантов возбудителя COVID-19, устойчивых к терапии моноклональными антителами [69]. Практика показала, что мониторинг за лекарственной устойчивостью, с помощью геномного надзора, актуально и для ряда других патогенов, таких как вирус иммунодефицита человека, гриппозные вирусы и возбудителя туберкулеза, а не только для SARS-CoV-2 [111, 172].

Технология геномного секвенирования может применяться для анализа результативности молекулярно-диагностических тестов через наблюдение за генетической изменчивостью вируса. Генетические изменения вируса также могут обуславливать изменения в результатах антигенных и серологических тестов, и в таких случаях геномное секвенирование может помочь выявить возможные проблемы с тестами на стадии разработки [1, 86, 108, 160].

Проведение молекулярно-генетического мониторинга позволяет на основе более детального изучения генетических характеристик возбудителей предвидеть изменения фенотипических свойств, влияющих на показатели проявлений эпидемического процесса и социально-экономические последствия таких изменений. Таким образом, анализ темпов распространения как уже известных, так и вновь возникающих генетических вариантов SARS-

CoV-2, которые циркулируют на территории РФ, имеет высокую эпидемиологическую значимость. В связи с этим, Правительством Российской Федерации было издано постановление №448 от 23.03.2021 г. «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» которое регламентирует деятельность по сбору, анализу и интерпретации геномных данных SARS-CoV-2, обеспечивая унифицированный подход к геномному надзору на территории страны. Согласно этому постановлению, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора создало и запустило Российскую платформу агрегации информации о геномах вирусов (VGARus) [25, 27].

Данная платформа агрегирует в единую базу данных результаты расшифровок генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний, в том числе предоставляет доступ к информации о нуклеотидных последовательностях вируса SARS-CoV-2. Платформа предоставляет всесторонний набор функций, позволяющих проводить тщательный анализ генетической информации вируса и его эпидемиологии в России. VGARus служит централизованной репозиторией данных, скомпилированных из центров секвенирования по всей стране. Данные агрегируются, структурируются и индексируются, что облегчает поиск и анализ. Программное обеспечение, интегрированное в платформу, оснащено передовыми алгоритмами, которые выполняют: анализ последовательностей для выявления генетических изменений; определение предполагаемых штаммов вируса; создание стандартизированных отчетов, обеспечивающих унифицированный формат для обмена данными; загрузка новых образцов для последующего секвенирования, что позволяет пополнять базу данных и обеспечивать постоянное обновление генетической информации. Основной целью создания Платформы является централизация сбора и анализа динамики и структуры выявленных вариантов SARS-CoV-2 в России [17]. В настоящее время все учреждения Роспотребнадзора, Министерства здравоохранения Российской Федерации и ряда других ведомств,

занимающиеся секвенированием геномов SARS-CoV-2 и зарегистрировавшиеся на портале в качестве пользователей, имеют возможность выгружать изучаемые геномные последовательности в базу данных платформы.

Непрерывный мониторинг мутаций SARS-CoV-2 с помощью VGARus помогает выявлять новые генетические варианты и отслеживать их распространение. Это важный источник данных для разработки и принятия решений в сфере реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на пресечение дальнейшего распространения SARS-CoV-2. Каждый образец в системе не только содержит нуклеотидную последовательность и технические данные, но и включает информацию о месте и времени сбора биологического материала, а также данные об обследованном человеке: пол, регион, возраст, статус вакцинации, предполагаемое число контактов, сопутствующие заболевания, недавние зарубежные поездки и т.д. Проведение эпидемиологического анализа с использованием данных VGARus позволяет осуществлять оперативный и ретроспективный анализ распространения генетических вариантов SARS-CoV-2 с учётом актуальных сведений о генетической гетерогенности вируса SARS-CoV-2. Благодаря этим возможностям VGARus выступает в качестве незаменимого ресурса для ученых, специалистов общественного здравоохранения и исследователей, занимающихся изучением SARS-CoV-2 в России. Помимо этого, данные исследования закладывают фундамент для создания новых вакцин и лекарственных средств [21, 22, 25, 28, 30, 40, 54, 70, 159].

Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения эпидемиологических особенностей COVID-19, проявление эпидемического процесса на различных территориях и этапах пандемии. Показана необходимость расширения перечня методов и решений для проведения оперативного эпидемиологического анализа, том числе и для молекулярно-генетического мониторинга за SARS-CoV-2. Близость к самому крупному

мегаполису Российской Федерации, высокая экономическая активность, высокий уровень миграционной активности, наличие крупнейших авиаузлов на территории, обеспечивающих туристический поток, определил выбор Московской области объектом для исследования проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции [8, 11, 18, 26, 49].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование выполнялось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Для проведения исследования были проанализированы данные официальной статистики Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области. Для анализа циркулирующих геновариантов использованы данные о секвенировании SARS-CoV-2 представленные на платформе агрегации информации о геномах вирусов VGARus.

Выполнено ретроспективное сплошное продольное эпидемиологическое исследование на территории МО за 2020-2022 гг. (02.03.2020 – 01.05.2022 гг.), за время которого на территории МО было зарегистрировано 970 508 случаев COVID-19.

В диссертационной работе был использован комплекс эпидемиологических, молекулярно-биологических и статистических методов. Исследование включало 5 последовательно выполненных этапов (табл. 2).

Таблица 2 – Материалы исследования и решаемые задачи в рамках выполнения работы

Решаемая задача исследования	Материалы исследования	Источники данных
Анализ динамики заболеваемости COVID-19 на территории РФ и г. Москвы за 2020-2022 гг.	Данные о 17 975 403 случаях заболевания, из которых на г. Москву приходится 2 760 546 случаев за период с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг.	<p>«Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию» формы 970. Отчеты из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=790)</p> <p>«Мониторинг количества заболевших коронавирусной инфекцией, в том числе внебольничными пневмониями, и летальных исходов» формы 1035. Отчеты из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=789)</p> <p>Отчетная форма «Сроки проведения лабораторных исследований на COVID-19». Отчеты из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=586)</p> <p>«Ситуация с COVID-19 в регионах» с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=804)</p> <p>«Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире» Информация о случаях заболевания COVID-19 с официального сайта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=851)</p>
Анализ динамики и структуры заболеваемости COVID-19 на территории МО за 2020-2022 гг.	Данные о 970 508 случаях заболевания населения за период с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг.	<p>«Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию» формы 970. Отчеты из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=790)</p> <p>«Мониторинг количества заболевших коронавирусной инфекцией, в том числе внебольничными пневмониями, и летальных исходов» формы 1035. Отчеты из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=789)</p> <p>Отчетная форма «Сроки проведения лабораторных исследований на COVID-19». Отчеты из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=491)</p>

		<p>Отчеты о случаях заболевания «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован)» из системы ЕАИС Роспотребнадзора с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=790)</p> <p>«Мониторинг количества внебольничных пневмоний и летальных исходов». Отчет из системы Report.gsen с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=762)</p>
<p>Анализ динамики заболеваемости COVID-19 на территории административных округов МО за 2020-2022 гг.</p>	<p>Данные по заболеваемости за период с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг.</p>	<p>Данные с сайта «Коронавирус. Оперштаб Московской области.» covid.mz.mosreg.ru с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=776)</p> <p>Данные по проведенным в Московской области тестам на коронавирус, предоставляемых Роспотребнадзором по МО с 02.03.2020 – 01.05.2022 гг. (n=689)</p>
<p>Анализ циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 на территории МО за 2020-2022 гг.</p>	<p>Данные о 8201 образцах вируса SARS-CoV-2 с территории МО, прошедших секвенирование за период с 14.09.2020 – 01.05.2022 гг.</p>	<p>Данные предоставленные на платформе агрегации информации о геномах вирусов VGARus (genome.crie.ru) за период с 14.09.2020 – 01.05.2022 гг. (n=594)</p>
<p>Обоснование включения в эпидемиологический надзор BI-систем</p>	<p>Использование для оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа платформ Qlik Sense и Superset.</p>	<p>Опыт использования баз данных и программ ЭВМ для эпидемиологической аналитики по новой коронавирусной инфекции.</p>

2.2. Методы исследования

Эпидемиологический метод

В работе использованы описательно-оценочные, аналитические приемы эпидемиологического анализа, оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, рассчитывались интенсивные и экстенсивные показатели.

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных авторов в области эпидемиологии: Белякова В. Д. [56], Брико Н. И. [6] и Покровского В. И. [14, 15, 48].

В зависимости от циркулирующего генетического варианта SARS-CoV-2 были проанализированы показатели заболеваемости, темпы прироста новых случаев, смертность, летальность, гендерно-возрастная структура, тяжесть течения и клинические формы COVID-19 среди населения Московской области.

Для анализа эпидемического процесса COVID-19 на территории МО применялся ретроспективный эпидемиологический анализ за период 2020-2022 гг. с использованием данных, представленных в таблице 2.

Заболеваемость — это количество впервые выявленных случаев заболевания населения новой коронавирусной инфекцией, рассчитанное на 100 тысяч человек с учетом численности населения. Этот показатель отражает интенсивность эпидемического процесса.

Заболеваемость рассчитывали, как относительную частоту случаев COVID-19 по формуле:

$$\text{Заболеваемость COVID-19 на территории МО} = \frac{\text{Число подтвержденных случаев COVID-19}}{\text{Численность населения}} \times 100\,000$$

Смертность - количество зарегистрированных случаев смерти от новой коронавирусной инфекции, рассчитанный на 100 тысяч населения с учетом численности населения.

Смертность рассчитывали, как относительную частоту летальных случаев COVID-19 по формуле:

$$\text{Смертность COVID-19 на территории МО} = \frac{\text{Число подтвержденных случаев смерти от COVID-19}}{\text{Численность населения}} \times 100\ 000$$

Летальность — это доля людей, умерших от новой коронавирусной инфекции среди впервые выявленных заболевших. Этот показатель отражает тяжесть клинических форм COVID-19 и эффективность работы медицинских учреждений в диагностике и лечении пациентов.

Рассчитывается в процентах от числа заболевших.

$$\text{Летальность COVID-19 на территории МО} = \frac{\text{Число подтвержденных случаев смерти от COVID-19}}{\text{Число подтвержденных случаев COVID-19}} \times 100\%$$

Экстенсивные показатели, характеризующие распределение целого на составляющие его части по их удельному весу, рассчитывались по формуле:

$$\text{Экстенсивный показатель} = \frac{\text{Часть явления}}{\text{Явление в целом}} \times 100\%$$

Снижение заболеваемости в абсолютном выражении определяли как разницу между последующим и предшествующим значениями. Для оценки динамики изменения уровня динамического ряда использовалась формула расчёта темпов прироста/снижения = (Текущее значение / Предыдущее значение * 100%) - 100).

Для построения трендовой линии применялся программный пакет Microsoft Excel. Трендовая линия была построена на основе расчета прогнозных значений заболеваемости с использованием линейной модели:

$$y=ax+b,$$

где x – нумерация временных отрезков наблюдения; b – ожидаемый, согласно уравнению аппроксимации, показатель заболеваемости при x равном нулю; a – коэффициент наклона линии аппроксимации.

Молекулярно-биологический метод

Наличие РНК SARS-CoV-2 подтверждено следующими наборами реагентов:

— набор реагентов для качественного определения и дифференциальной диагностики РНК коронавирусов, являющихся возбудителями тяжелых респираторных заболеваний: MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром) и SARS-Cov-родственных вирусов (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), в клинических образцах и объектах окружающей среды методом ПЦР с ГФЛ-детекцией – «АмплиСенс® Cov-Bat-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), № РЗН 2014/1987 от 07.04.2020 г.

— набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале методом обратной транскрипции и изотермической амплификации (LAMP) – «АмплиСенс® SARS-CoV-2-IT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), № РЗН 2021/13357 от 03.02.2021 г.

— набор реагентов для детекции и количественного определения РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале и в объектах окружающей среды методом методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с ГФЛ-детекцией

«АмплиСенс® COVID-19-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), № РЗН 2021/14026 от 09.04.2021 г.

Для секвенирования всего гена S-белка использовали амплификацию с панелью праймеров, содержащих адаптерные хвосты Illumina. Амплификацию мультиплексной ПЦР проводили в объеме 25 мкл в четырех отдельных реакциях, содержащих 5 мкл матричной кДНК, с использованием 10 мкл ПЦР-смесь-2 blue («АмплиСенс»), содержащая Taq-полимеразу, 2,5 мкл dNTP 4,4 мМ («АмплиСенс»), пулы праймеров 0,5 мкл (конечная концентрация каждого праймера в реакционной смеси 0,1 пмоль/мкл) и стерильную воду 7 мкл. Профиль амплификации: (1) денатурация при 95 °С в течение 2 мин; 39 циклов амплификации: 95 °С — 30 с, 60 °С — 20 с, 72 °С — 60 с; финальная элонгация при 72°С в течение 3 мин. Далее продукты ПЦР визуализировали с помощью электрофореза в 1,7% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия. Амплифицированные фрагменты смешивали согласно визуальной оценке концентраций в соотношении 5а:6б:7в:2г, где а, б, в и г — численные значения оценок для каждого пула. Объединенные продукты ПЦР очищали с использованием гранул AMPure XP (Beckman Coulter, Индианаполис, Индиана, США) в соотношении 1:1,1. Процесс приготовления библиотеки проводился с использованием той же полимеразы; обычно проводилось 7–10 циклов амплификации. Концентрации очищенных фрагментов измеряли с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit с флуориметром Qubit 4.0 (Invitrogen, Уолтем, Массачусетс, США). Геномное секвенирование нового поколения осуществлялось на платформе Illumina MiSeq с использованием наборов реагентов MiSeq v2 (300 и 500 циклов) и v3 (600 циклов).

Для полногеномного секвенирования вируса SARS-CoV-2 применялся подход с использованием ампликонов с хвостовыми участками. Амплификация вирусных фрагментов производилась с использованием модифицированных праймеров ARTIC (v3), содержащих адаптерные хвосты Illumina. Реакцию мультиплексной ПЦР-амплификации проводили в общем

реакционном объеме 25 мкл в пяти отдельных реакциях, содержащих 5 мкл матричной кДНК, используя 10 мкл ПЦР-смесь-2 blue («АмплиСенс») с Taq-полимераза, 1,8 мкл dNTP 4,4 мМ («АмплиСенс»), пулы праймеров 0,15 мкл, стерильная вода 8,05 мкл. Условия ПЦР были следующими: начальная денатурация при 95 °С в течение 2 мин, затем 40 циклов по 95 °С в течение 15 с, температура отжига при 63 °С в течение 30 с, 72 °С в течение 1 мин 20 с и окончательное удлинение. при 72°С в течение 3 мин. Затем продукты ПЦР визуализировали с помощью электрофореза в 1,7% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия. Смешивание амплифицированных фрагментов происходило на основании визуальной оценки концентраций. Очистка продуктов ПЦР производилось с использованием гранул AMPure XP производства Beckman Coulter (Индианаполис, Индиана, США) в соотношении 1:1,1. Подготовка библиотеки осуществлялась с использованием той же Taq-полимеразы; обычно проводилось 10–12 циклов амплификации. Концентрации очищенных фрагментов измеряли с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit с флуорометром Qubit 4.0 (Invitrogen, Уолтем, Массачусетс, США). Геномное секвенирование нового поколения осуществлялось на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq v3 (600 циклов). Количество образцов для загрузки — до 100 библиотек на MiSeq v3 (600 циклов). Этого покрытия обычно достаточно для получения всей последовательности генома SARS-CoV-2. Все последовательности, полученные в исследовании, загружены на платформу VGARus.

Статистические методы

Для оценки соответствия ли количественных показателей нормальному распределению, использовались следующие критерии:

критерий Шапиро-Уилка – для выборок размером менее 50;

критерий Колмогорова-Смирнова – для выборок размером более 50.

Кроме того, были рассчитаны показатели асимметрии и эксцесса, предоставляющих дополнительную информацию о форме распределения данных.

Количественные показатели, характеризующие генеральную совокупность, группировались в вариационные ряды для расчета:

средних арифметических значений (M) – представляет среднее значение набора данных;

стандартных отклонений (SD) – измеряет рассеяние данных вокруг среднего значения;

границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) – указывает диапазон значений, в котором с 95%-й вероятностью находится истинное среднее значение генеральной совокупности.

Номинальные данные (данные, выраженные в категориях) представлялись с указанием:

абсолютных значений – количество наблюдений в каждой категории;

процентных долей – отношение количества наблюдений в категории к общему количеству наблюдений.

Для расчета средней величины в нормально распределенных совокупностях количественных признаков использовался t-критерий Стьюдента в соответствии с формулой:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где: M_1 и M_2 – сравниваемые средние значения, m_1 и m_2 – стандартные ошибки средних значений, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента сравнивались с критическими значениями, которые определялись на основе уровня значимости и степеней свободы. Если рассчитанное значение превышало критическое значение, то делался вывод о статистически значимом различии между средними значениями двух групп.

Для сравнения количественных показателей с нормальным распределением между несколькими группами использовался однофакторный дисперсионный анализ. В этом методе рассчитывался критерий Фишера (F), который сравнивает отношение факторной дисперсии к остаточной дисперсии. Формула для расчета критерия Фишера:

$$F = \frac{MS_1}{MS_2}$$

где MS_1 – факторная дисперсия, MS_2 – остаточная дисперсия.

Если расчетное значение критерия Фишера F было меньше критического, то делался вывод об отсутствии статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений признака. В противном случае признавалось статистически значимое влияние независимого фактора на разброс средних значений при определенном уровне значимости.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение совокупностей с помощью апостериорного критерия Шеффе. Этот критерий позволял определить, какие именно пары групп имеют статистически значимые различия.

В качестве коэффициентов тесноты связи между количественными показателями (x и y), использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона, который рассчитывается по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитанного по следующей формуле:

$$t_r = \frac{r_{xy} \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r_{xy}^2}}$$

Полученное значение t_r сравнивалось с крайним значением $t_{\text{крит}}$ при уровне внедрения и подсчете степеней свободы $n-2$. Если t_r превысит $t_{\text{крит}}$, то произойдет вывод о параметре инновационности. Значения коэффициентов соответствия r_{xy} интерпретируются в соответствии со шкалой Чеддока (табл. 3).

Таблица 3 – Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретируются в соответствии со шкалой Чеддока:

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	очень высокая

Для исследования взаимосвязей между количественными показателями, в случае отклонения распределения от нормального, применялся непараметрический метод – вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Каждому из сравниваемых признаков был присвоен порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сравниваемых значений была вычислена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена (ρ) вычислялся по следующей формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитанного по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Если требуемое значение t было меньше критического значения при заданной степени свободы и уровня значимости, делается вывод об отсутствии статистически значимой корреляционной связи. Если значение было больше критического уровня – то корреляционная связь присутствовала. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались также в соответствии со шкалой Чеддока.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием непараметрических методов. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных данных осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации, г. Москвы и Московской области

Анализ проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции на территории РФ, г. Москвы и МО за 2020-2022 гг. (02.03.2020 – 01.05.2022 гг.) проведен на основании динамической оценки состояния и тенденций развития эпидемической ситуации.

Первые случаи COVID-19 в России были зарегистрированы 31 января 2020 года в приграничных с Китаем регионах, а уже 2 марта 2020 года был зарегистрирован первый случай завоза вируса в Европейскую часть России. [7]. Эпидемический рост заболеваемости в России начался с крупных мегаполисов с 30 марта 2020 г., а к 16 апреля 2020 года случаи COVID-19 были зарегистрированы во всех регионах. За весь период наблюдения (02.03.2020 – 01.05.2022 гг.), по данным 970 формы, на территории РФ всего зарегистрировано 17 975 403 случаев заболевания, из которых на г. Москва приходится 2 760 546 случаев, а на МО – 970 508 случаев.

В период «завоза» (30.12.2019-30.03.2020) на территорию г. Москвы и МО приходилась значительная доля случаев заболевания COVID-19 – 67% от общего числа зарегистрированных случаев (Москва – 61% и Московская область 10%). Со временем данная пропорция значительно изменилась, доля случаев COVID-19 в Москве и МО в общем количестве заболевших за весь анализируемый период (30.03.2020 – 01.05.2022) достиг 21% (Москва - 15%, Московская область - 6%), тогда как удельный вес зарегистрированных случаев в других регионах РФ стал преобладающим – 79% (рис. 4).

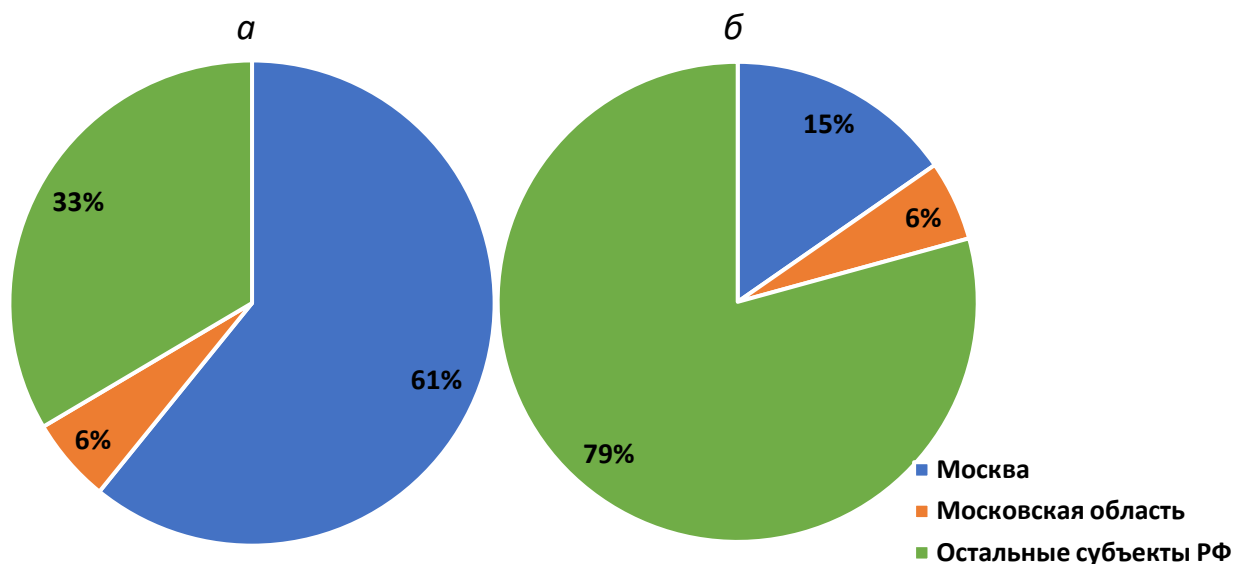


Рисунок 4. Удельный вес случаев COVID-19 г. Москва и Московской области в общей структуре зарегистрированных случаев в РФ в период «завоза» SARS-CoV-2 за 02.03.2020 – 29.03.2020 (а) и за 30.03.2020 – 01.05.2022 (б)

При сравнительном анализе эпидемиологической ситуации в РФ наблюдается более раннее начало эпидемического подъема в мегаполисах и крупных агломерациях, чем в других регионах страны. При анализе динамики заболеваемости рост в регионах РФ отмечается на 17 неделе 2020 г. (20.04.2020-26.04.2020 гг.) с максимальным показателем заболеваемости на 25 неделе 2020 г. (15.06.2020 -21.06.2020 гг.) – 36,33 на 100 тыс. населения, в то время как в МО рост заболеваемости отмечается на 15 неделе 2020 г. (06.04.2020-12.04.2020 гг.), с пиком заболеваемости на 19 неделе 2020 г. (04.05.2020-10.05.2020 гг.) – 86,89 на 100 тыс. населения (рис. 5). Эта тенденция сохранялась на протяжении последующих четырех подъемов заболеваемости COVID-19 в РФ (табл. 4).

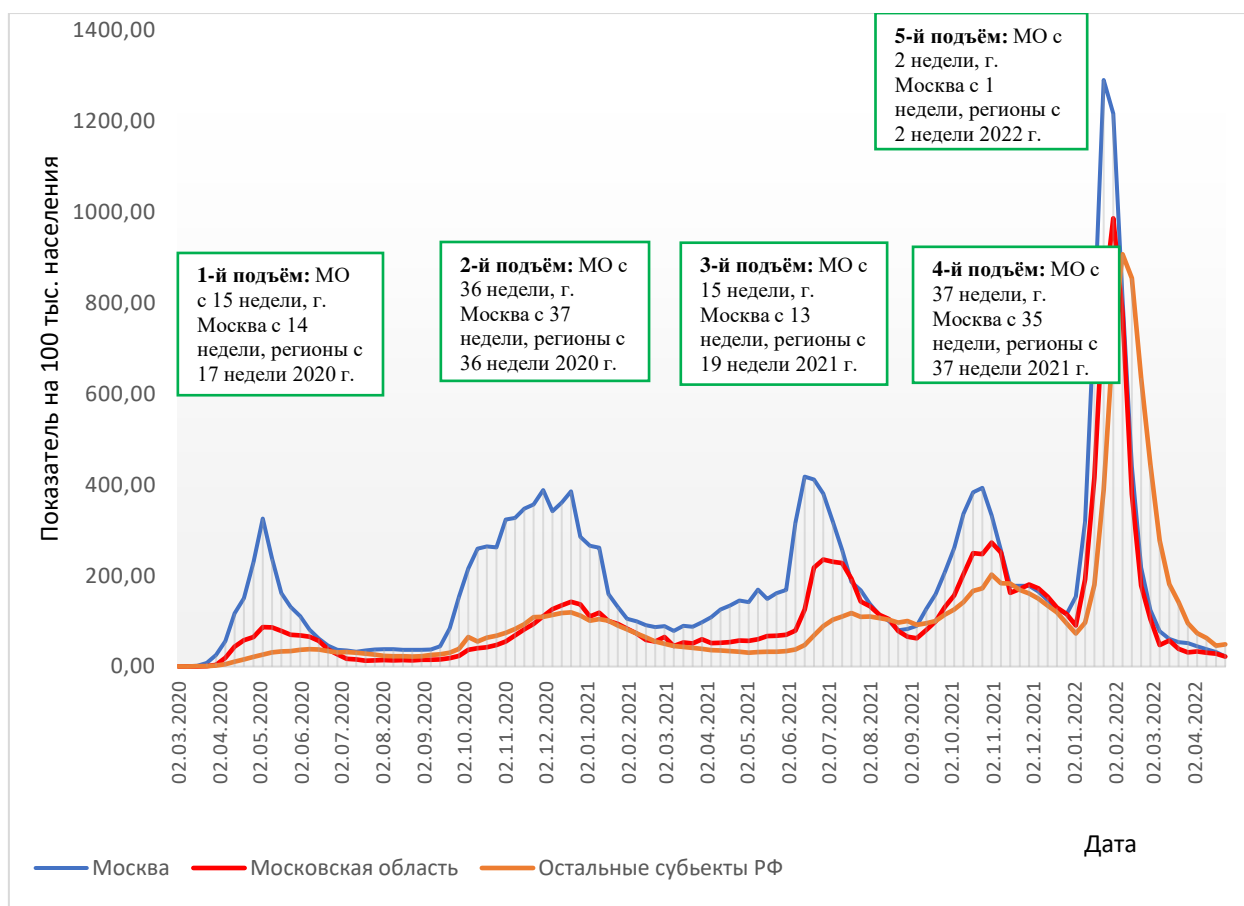


Рисунок 5. Сравнительная динамика заболеваемости COVID-19 на территории Московской области, г. Москвы и Российской Федерации (02.03.2020 – 01.05.2022 гг.)

Таблица 4 – Сравнение показателей заболеваемости COVID-19 в различные ее периоды в г. Москве и других регионах РФ

Период	Дата начала роста заболеваемости / показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения)			Дата максимального уровня заболеваемости/максимальный показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения)		
	МО	Москва	Регионы РФ	МО	Москва	Регионы РФ
1 подъём	15 неделя 2020 г. (06.04- 12.04.2020 г.) / 18,02	14 неделя 2020 г. (30.03- 05.04.2020 г.) / 25,87	17 неделя 2020 г. (20.04- 26.04.2020 г.) / 12,71	19 неделя 2020 г. (04.05- 10.05.2020 г.) / 86,89	19 неделя 2020 г. (04.05- 10.05.2020 г.) / 325,82	25 неделя 2020 г. (15.06.- 21.06.2020 г.) / 36,33
2 подъём	36 неделя 2020 г. (31.08- 06.09.2020 г.) / 14,81	37 неделя 2020 г. (07.09- 13.09.2020 г.) / 37,49	36 неделя 2020 г. (31.08- 06.09.2020 г.) / 23,28	52 неделя 2020 г. (21.12.- 27.12.2020 г.) / 142,47	52 неделя 2020 г. (21.12.- 27.12.2020 г.) / 385,38	52 неделя 2020 г. (21.12.- 27.12.2020 г.) / 117,80

3 подъем	15 неделя 2021 г. (12.04- 18.04.2021 г.) / 52,28	13 неделя 2021 г. (29.03- 04.04.2021 г.) / 97,04	19 неделя 2021 г. (10.05- 16.05.2021 г.) / 29,68	26 неделя 2021 г. (28.06.- 04.07.2021) / 235,19	24 неделя 2021 г. 14.06.- 20.06.2021/ 417,59	29 неделя 2021 г. (19.07.- 25.07.2021 г.) / 112,94
4 подъем	37 неделя 2021 г. (13.09- 19.09.2021 г.) / 80,53	35 неделя 2021 г. (30.08- 05.09.2021 г.) / 82,51	37 неделя 2021 г. (13.09- 19.09.2021 г.) / 96,08	44 неделя 2021 г. (01.11.- 07.11.2021) / 272,60	43 неделя 2021 г. (25.10- 31.10.2021 г.) / 393,42	44 неделя 2021 г. 01.11.- 07.11.2021 / 197,60
5 подъем	2 неделя 2022 г. (10.01- 16.01.2022 г.) / 191,57	1 неделя 2022 г. (03.01- 09.01.2022 г.) / 153,69	2 неделя 2022 г. (10.01- 16.01.2022 г.) / 90,31	5 неделя 2022 г. (31.01.- 06.02.2022) / 986,11	4 неделя 2022 г. (24.01.- 30.01.2022) / 1290,44	6 неделя 2022 г. (07.02 - 13.02.2022 г.) / 915,42

Анализ данных представленных на рисунке 5 и в таблице 4 позволяет выявить четкую закономерность: в мегаполисах и крупных агломерациях эпидемические подъемы начинались раньше, достигали более высоких пиков заболеваемости и имели более длительное течение по сравнению с другими регионами.

Такая закономерность может быть объяснена несколькими факторами:

- Высокая плотность населения в мегаполисах и крупных агломерациях, что способствует более быстрому распространению инфекции.
- Наличие крупных транспортных узлов, через которые происходит завоз инфекции из других регионов и стран.
- Концентрация большого количества людей в закрытых помещениях (офисы, торговые центры, общественный транспорт), что создает благоприятные условия для передачи вируса.

Более интенсивное течение эпидемии в крупных городах может иметь серьезные последствия для системы здравоохранения, поскольку приводит к перегрузке больниц и нехватке медицинских ресурсов. Поэтому для мегаполисов и крупных агломераций особенно важно своевременно принимать меры по профилактике и контролю распространения инфекции.

3.2. Динамика уровня и структуры заболеваемости новой коронавирусной инфекции на территории Московской области

В ходе исследования, анализа динамики и тенденций развития эпидемического процесса COVID-19 на территории МО за 2020-2022 гг. было отмечено 5 периодов подъема и снижения заболеваемости. Наибольшее значение показателя заболеваемости отмечался в пятый период подъёма (10.01.2021 – 01.05.2022 гг.) и составило 986,11 на 100 тыс. населения. Средний уровень заболеваемости COVID-19 в МО за исследуемый период (02.03.2020-01.05.2022 гг.) составил – 111,42 на 100 тыс. населения (рис. 6).

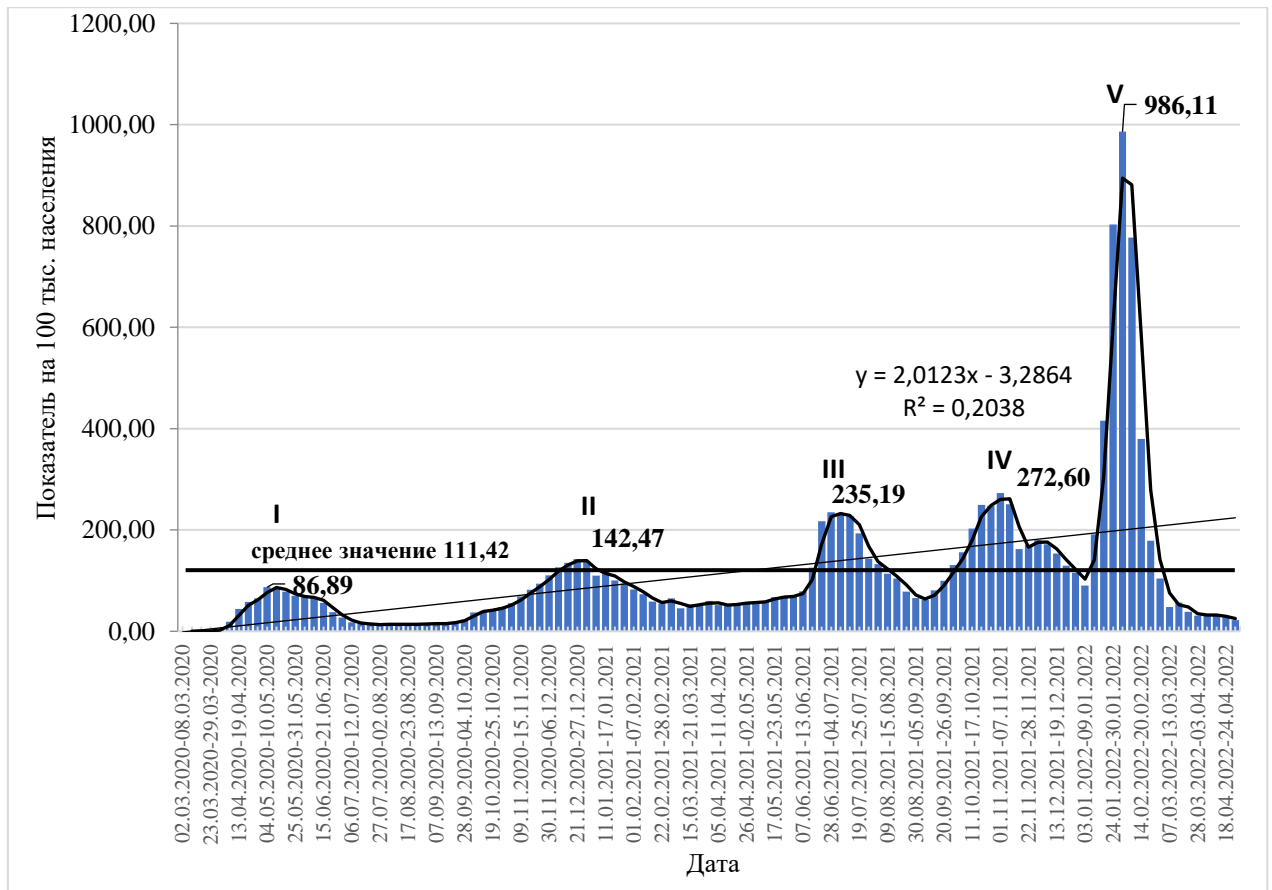


Рисунок 6. Динамика заболеваемости COVID-19 в Московской области с 02.03.2020 по 01.05.2022 г. (на 100 тыс. населения)

Стартом эпидемического процесса на территории МО был завоз первых случаев заболевания COVID-19 3 марта 2020 г. из Италии [46]. С 2 марта 2020 года был зарегистрирован первый подъём заболеваемости коронавирусной

инфекцией (02.03.2020 – 30.08.2020 гг. – 26 календарных недель). За этот период было зарегистрировано 68 067 случаев заражения COVID-19, средний показатель заболеваемости в МО составил 33,96 на 100 тыс. населения (рис. 7).

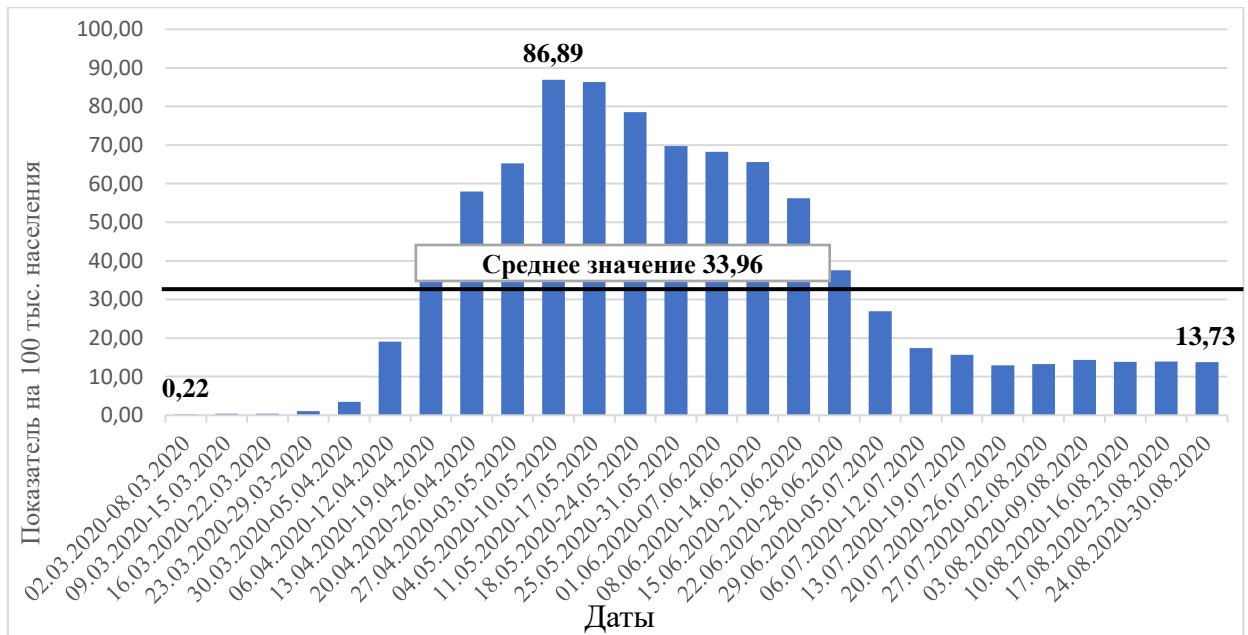


Рисунок 7. Динамика заболеваемости COVID-19 в Московской области в первый период её подъёма (02.03.2020 – 30.08.2020 г.) (на 100 тыс. населения)

В первый подъём заболеваемости, в период эпидемического роста, темп прироста новых случаев колебался от 3,2% до 449,8% (от 17 до 6698 случаев в неделю). С 16 мая 2020 года количество новых случаев резко пошло на спад, снизившись к 26 неделе на 56,8%, а к 35 неделе – на 84,2% от пикового значения. Пик заболеваемости был зафиксирован на 19 неделе (04.05–11.05.2020 гг.) и составил 86,89 на 100 тысяч населения РФ. В МО показатель заболеваемости был в 3,9 раза выше, чем в среднем по России ($p < 0,001$). После периода роста заболеваемость постепенно снижалась и стабилизировалась на минимальном уровне – 13,73 на 100 тыс. населения (рис. 7). Однако эта фаза снижения в регионах была кратковременной (26–35 неделя) и завершилась раньше, чем в МО. При этом пик заболеваемости в регионах пришелся на более поздний срок – через шесть недель после пика в МО. Фаза снижения уровня заболеваемости (26–35 неделя) в регионах оказалась значительно более короткой во времени, а пик заболеваемости был на 6 недель позже, чем в МО.

Следующее ухудшение эпидемиологической ситуации наблюдалось с 31 августа 2020 года по 9 мая 2021 года (36 календарных недель) и связано с началом второго подъёма заболеваемости COVID-19 на территории МО. За это время было зарегистрировано 188 492 случая COVID-19, а общий уровень заболеваемости составил 2445,26 на 100 тыс. населения. Средний уровень заболеваемости COVID-19 за этот период в МО составил 67,92 на 100 тыс. населения (рис. 8).

Во время второго подъема заболеваемости COVID-19 в МО темп прироста характеризовался высокими значениями и колебался от 0% до 59,0% в период с сентября по декабрь 2020 года (от 1142 до 10982 случаев в неделю). Пиковое значение заболеваемости - 10982 новых случаев за неделю - было зарегистрировано на 52 неделе 2020 года (21.12.–27.12.2020 гг.). После этого наблюдалось резкое снижение заболеваемости: к четвертой неделе 2021 года она снизилась на 33,9%, а к 18 неделе 2021 года - на 60,4% от пикового значения. Уровень заболеваемости на 52 неделе 2020 года составил 142,47 на 100 тыс. населения.

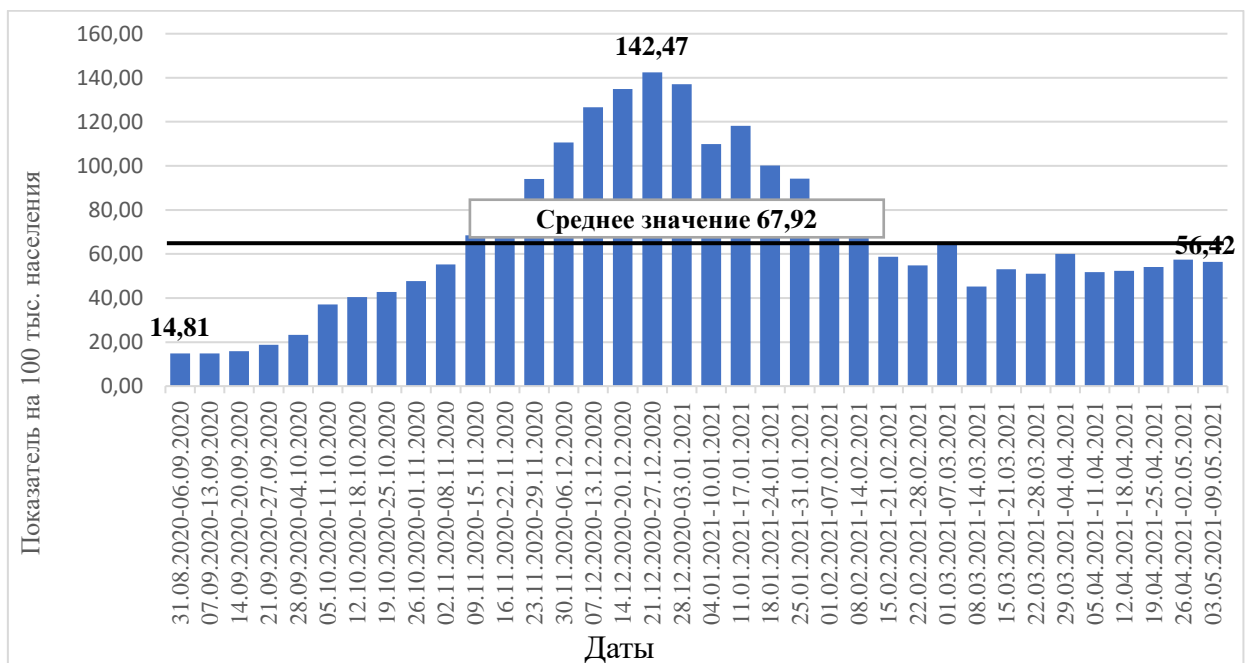


Рисунок 8. Динамика заболеваемости COVID-19 в Московской области во второй период подъёма (31.08.2020 г. – 09.05.2021 г.) (на 100 тыс. населения)

В декабре 2020 года была обнаружена мутация вируса SARS-CoV2, которая привела к появлению нового генетического варианта, названного «британским» (B.1.1.7. Alpha). Данный геновариант отличается от «дикого типа» - Уханьского варианта - наличием двух замен и двух делеций нуклеотидов: N501Y, A570D, del HV 69-70, del Y144 [91, 92, 152, 191]. Следующим генетическим вариантом стал «южноафриканский» (B.1.351 Beta), который не получил широкого распространения на территории РФ [21, 144, 167, 171, 182].

Таким образом, с декабря 2020 года на территории РФ наступил новый период эпидемического процесса, который начался с изменения биологических свойств вируса SARS-CoV-2, включая появление «британского» генетического варианта (B.1.1.7. Alpha), смену превалирующих генетических вариантов на «Индийский» (B.1.617.2 Delta) и «Омикрон» (B.1.1.529), а также начало массовой вакцинации населения РФ в январе 2021 года. В Москве вакцинация началась 5 декабря 2020 года, а в регионах - с 10 декабря, охватив всю Россию с 13 декабря. Последующие подъемы заболеваемости COVID-19 происходили на фоне массовой вакцинации (третий подъем (10.05.2021 – 12.09.2022 г.), четвертый подъем (13.09.2021 – 09.01.2022 г.), пятый подъем (10.01.2021 – 01.05.2022 г.) и связаны с эволюцией вируса и становлением эпидемического варианта вируса, в связи с закономерным изменением иммунологической структуры человеческой популяции в процессе циркуляции возбудителя [33, 122].

За период третьего подъёма с 10 мая по 12 сентября 2021 года (18 календарных недель) на территории МО было зафиксировано 175 204 случаев COVID-19, средний уровень заболеваемости COVID-19 в РФ в этот период составил 126,27 на 100 тыс. населения (рис.9).

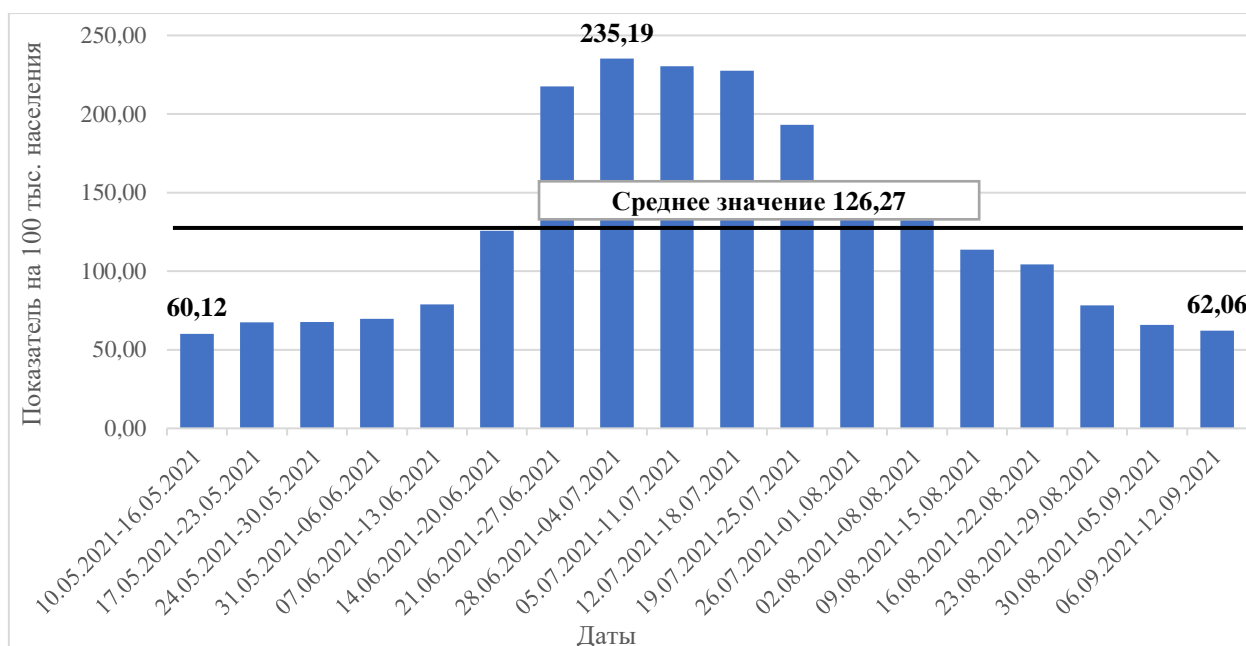


Рисунок 9. Динамика заболеваемости COVID-19 в Московской области в третий период подъёма (10.05.2021 г. – 12.09.2022 г.) (на 100 тыс. населения)

В этот период темп прироста характеризовался высокими значениями и колебался от 0,3% до 73,1% (от 4634 до 18130 случаев в неделю). Выход на пиковое значение – 18130 новых случаев инфекции – было зарегистрировано на 26 неделе 2021 г. (28.06.2021-04.07.2021 гг.) и достигло 235,19 на 100 тыс. населения. После достижения пика заболеваемость начала снижаться. К 30 неделе 2021 года она уменьшилась на 39,1%, а к 36 неделе 2021 года - на 73,6% от максимального значения (рис. 9).

Четвертый подъём заболеваемости на территории МО наблюдался с 13 сентября 2021 года по 9 января 2022 года (17 календарных недель). За это время было зарегистрировано 220 839 случаев COVID-19, а средний уровень заболеваемости за этот период составил 168,52 на 100 тыс. населения (рис. 10). Темпы прироста заболеваемости колебались в течение сентября 2021 года от 10,1% до 31,3% (от 6208 до 21013 случаев в неделю). Пик заболеваемости был зарегистрирован на 44 неделе 2021 года (01.11.-07.11.2021 гг.) и достиг 272,60 на 100 тыс. населения. После достижения пика заболеваемость начала снижаться. К 48 неделе 2021 года она уменьшилась на 33,9%, а к 1 неделе 2022 года - на 66,9% от максимального значения (рис. 10).

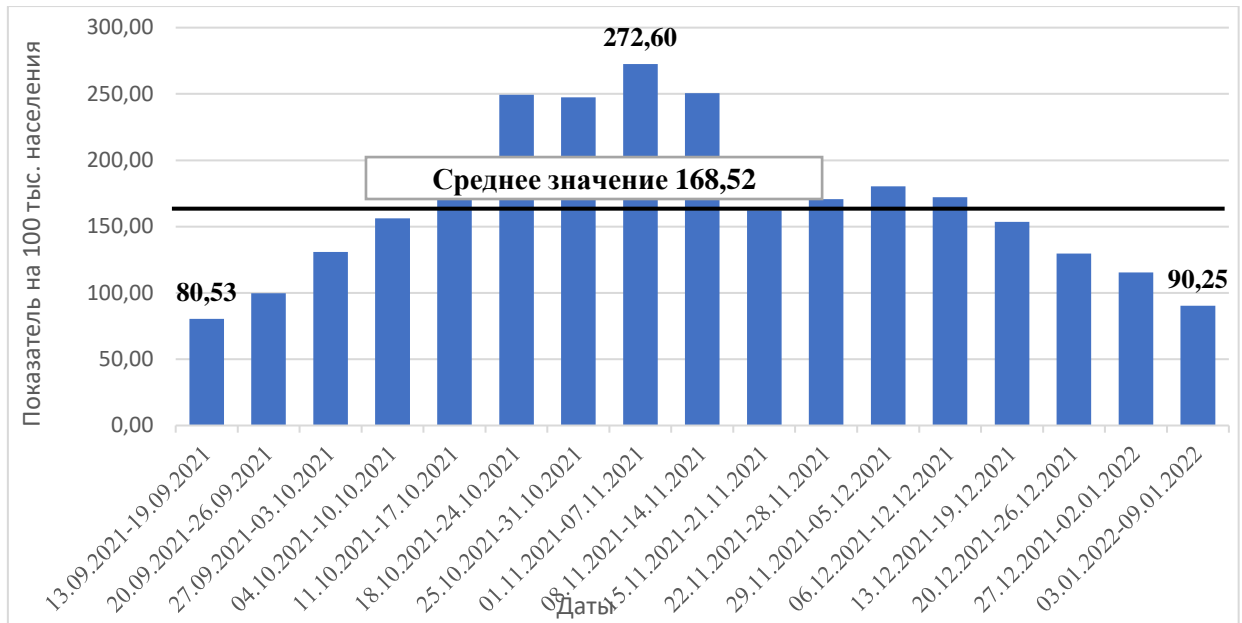


Рисунок 10. Динамика заболеваемости COVID-19 в Московской области в четвертый период подъёма (13.09.2021 г. – 09.01.2022 г.) (на 100 тыс. населения)

За период пятого подъёма (10.01.2021 – 01.05.2022 гг. – 16 календарных недель) всего было зарегистрировано 317 906 случаев заболевания. Средний уровень заболеваемости COVID-19 в МО за этот период составил 257,76 на 100 тыс. населения (рис. 11).

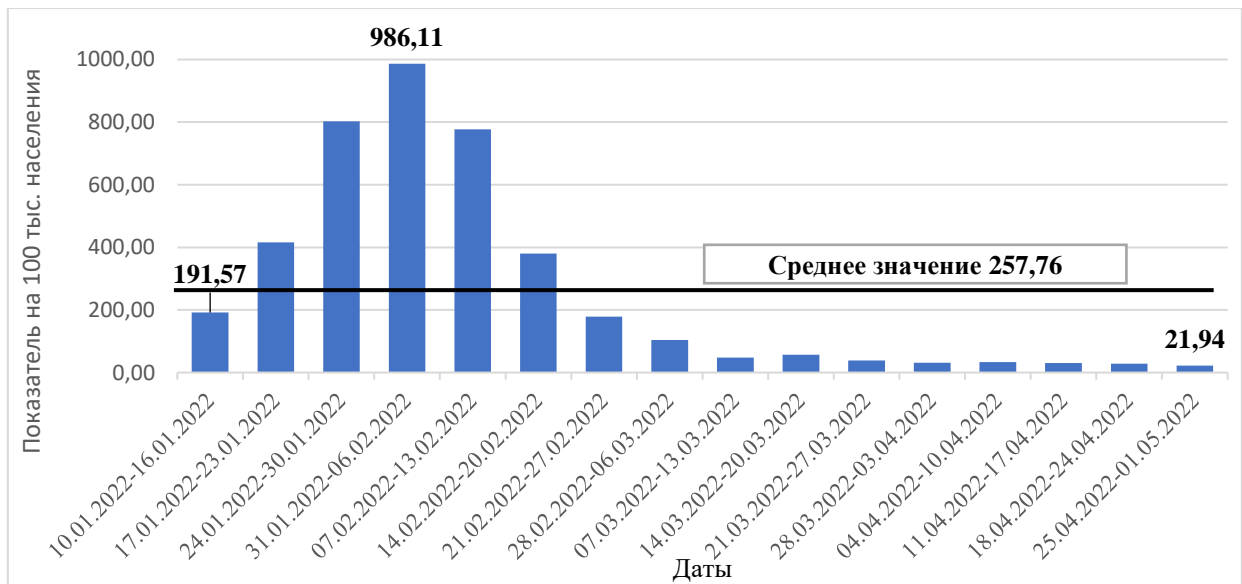


Рисунок 11. Динамика заболеваемости COVID-19 в Московской области в пятый период подъёма (с 10.01.2022 – 01.05.2022 г.) (на 100 тыс. населения)

Этот период заболеваемости в МО характеризовался высоким темпом прироста, который колебался в течение января-февраля 2022 г. от 22,8% до 116,9% (от 14767 до 76014 случаев в неделю). Пиковое значение – 76014 новых случаев заболевания – было зарегистрировано 5 неделе 2022 г., а уровень заболеваемости достиг 986,11 на 100 тыс. населения. В дальнейшем количество новых случаев стало снижаться, уменьшившись к 8 неделе 2022 г. на 81,9%, а к 17 неделе 2022 г. на 97,8% от максимального значения (рис. 11).

Разделение субъектов и районов МО на ближнее и дальнее Подмосковье было осуществлено в зависимости от удаленности от МКАД (до 40 км – ближнее Подмосковье). Так, к ближнему Подмосковью были отнесены: Балашиха, Ленинский, Богородский, Лобня, Бронницы, Лосино-Петровский, Власиха, Лыткарино, Дзержинский, Люберцы, Долгопрудный, Мытищи, Домодедово, Одинцовский, Жуковский, Подольск, Звездный городок, Пушкинский, Раменский, Истра, Реутов, Королев, Солнечногорск, Котельники, Фрязино, Красноармейск, Химки, Красногорск, Щелково, Электросталь; к дальнему Подмосковью отнесены: Волоколамский, Павловский Посад, Воскресенск, Протвино, Дмитровский, Пущино, Дубна, Рузский, Егорьевск, Сергиево-Посадский, Зарайск, Серебряные Пруды, Кашира, Серпухов, Клин, Ступино, Коломенский, Талдомский, Лотошино, Черноголовка, Луховицкий, Чехов, Можайск, Шатура, Наро-Фоминский, Шаховская, Электрогорск, Орехово-Зуевский (рис. 12).

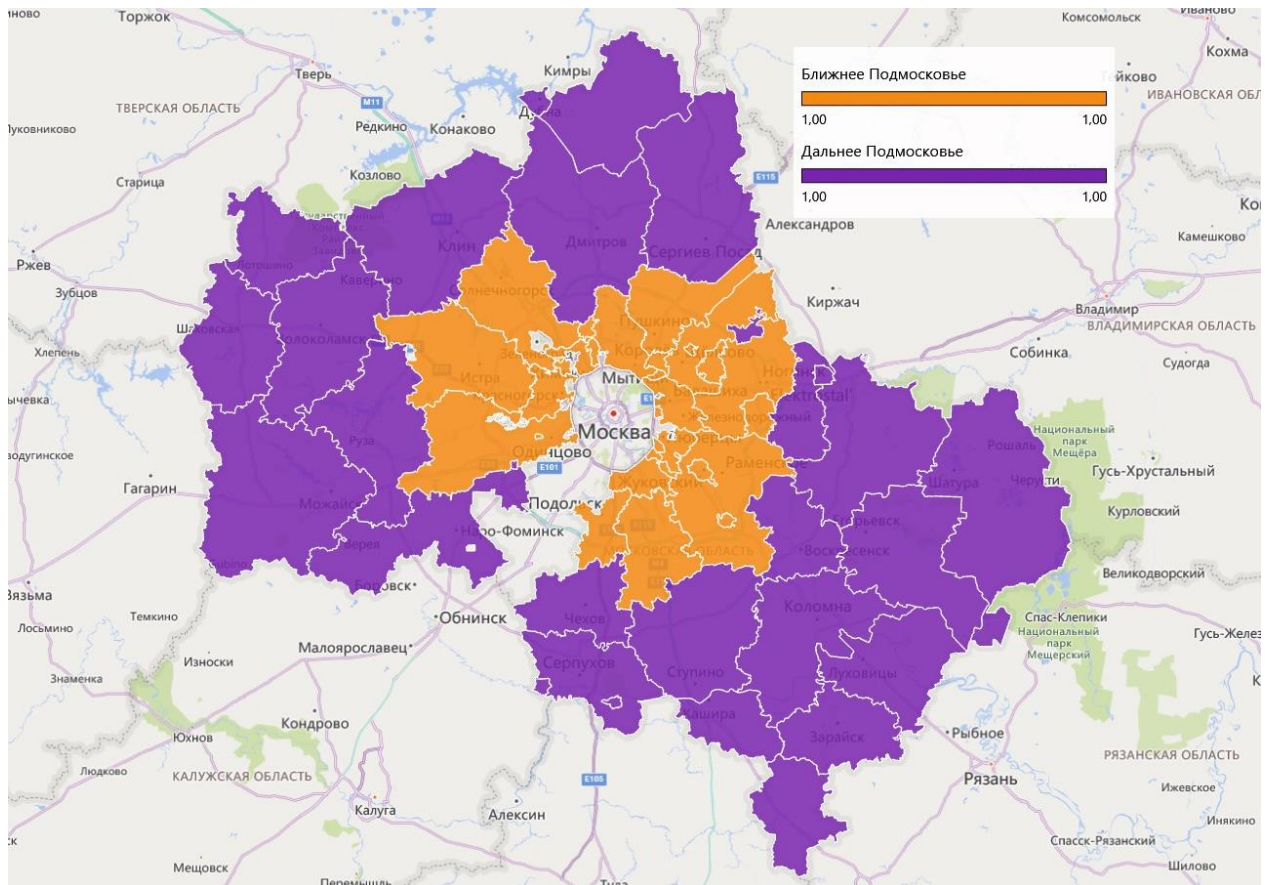


Рисунок 12. Границы ближнего и дальнего Подмосковья

Анализ распространения инфекции на начальных этапах пандемии показывает последовательное включение в эпидемический процесс городских округов МО. Следует отметить распространение эпидемического процесса от центра (округов, прилегающих к городу Москва) к периферии МО (рис. 13).

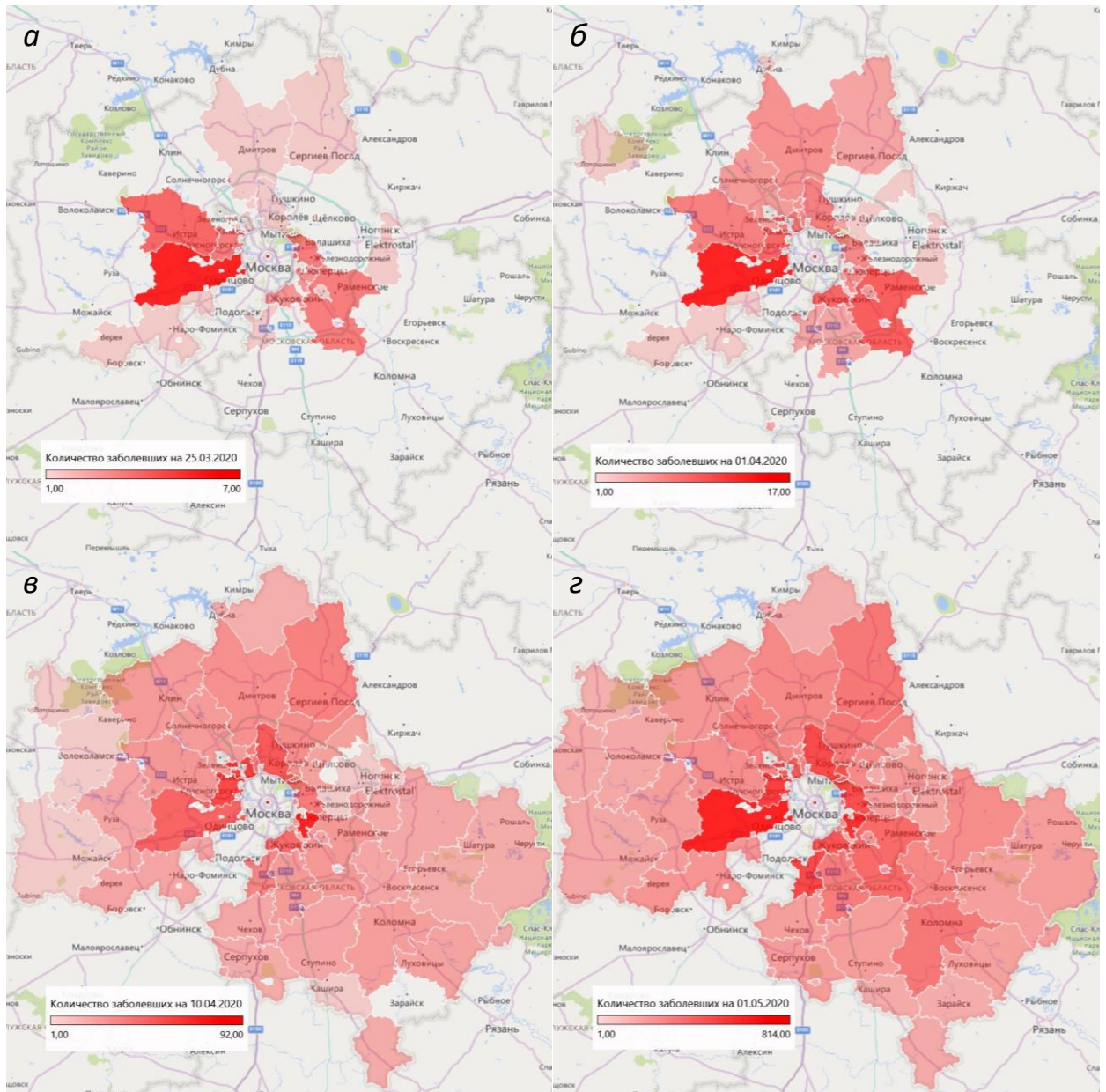


Рисунок 13. Количество случаев COVID-19 на территории городских округов МО по состоянию на 25.03.2020 (а), 01.04.2020 (б), 10.01.2020 (в) и 01.05.2020 (г) гг.

При сравнении динамики заболеваемости ближнего и дальнего Подмосквья существенных различий во времени роста и достижения пика заболеваемости не выявлено, но следует отметить, что рост заболеваемости в 1 периоде в дальнем Подмосквье произошел на 1 неделю позже, чем в ближнем Подмосквье – на 14 неделе 2020 года. В первом периоде пик заболеваемости ближнего и дальнего Подмосквья приходится на 20 неделю,

во втором периоде рост в обоих случаях на 35 неделе, пик – на 52 неделе 2020 года; третий период – рост на 16 неделе в ближнем и 18 неделе в дальнем Подмосковье, пик – на 26 и 28 неделе, соответственно; в четвертом периоде рост на 36 неделе, пик – на 44 и 45 неделе, соответственно; в пятом периоде – рост на 1 неделе 2022 года, пик – на 5 неделе в обоих случаях (рис. 14). Также следует отметить, что максимальный показатель заболеваемости в первом и втором периодах был выше в административных округах дальнего Подмосковья, а с третьего по пятый период – в ближнем Подмосковье.

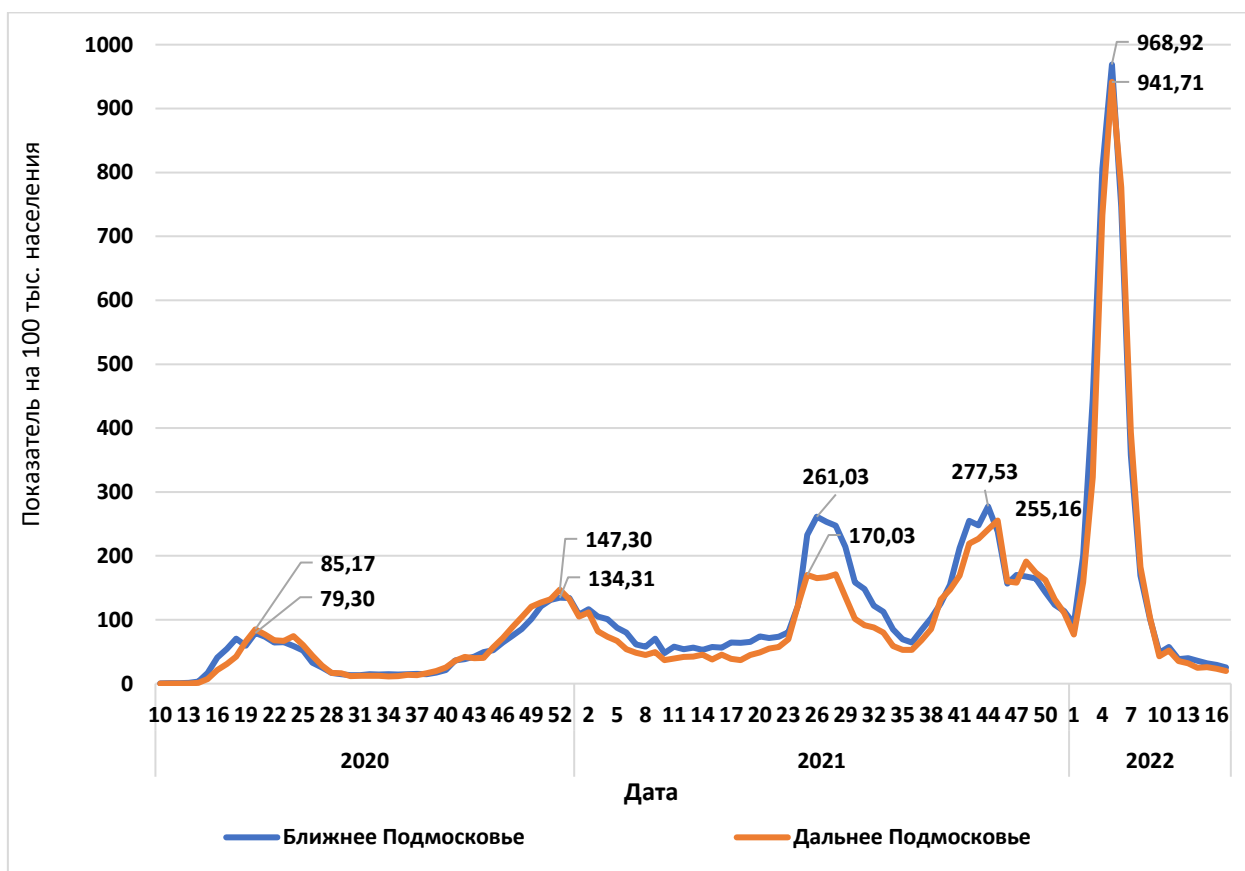


Рисунок 14. Сравнительная динамика заболеваемости COVID-19 на территории ближнего и дальнего Подмосковья с 02.03.2020 г. по 01.05.2022 г.

В структуре распределения случаев COVID-19 по социально-профессиональным группам значительная доля приходилась на граждан пенсионного возраста (26,72%), граждан временно не работающих (18,85%) и рабочую группу населения (17,02%) (рис. 15).



Рисунок 15. Структура распределения заболевших COVID-19 по социально-профессиональным группам населения (02.03.2020 – 01.05.2022 гг.)

Анализ смертности заболевших COVID-19 жителей в зависимости от подъема показал, что во втором и третьем периоде в МО уровень смертности – 1,76 и 1,51 на 100 тыс. населения, соответственно, была больше, чем в первом подъеме – 0,63 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$). Так же в четвертом периоде отмечается дальнейший рост среднего уровня смертности относительно первых трех периодов – 3,54 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$). Однако, в пятом периоде отмечается снижение смертности – 2,13 ($p < 0,05$) (рис. 16, табл. 5).

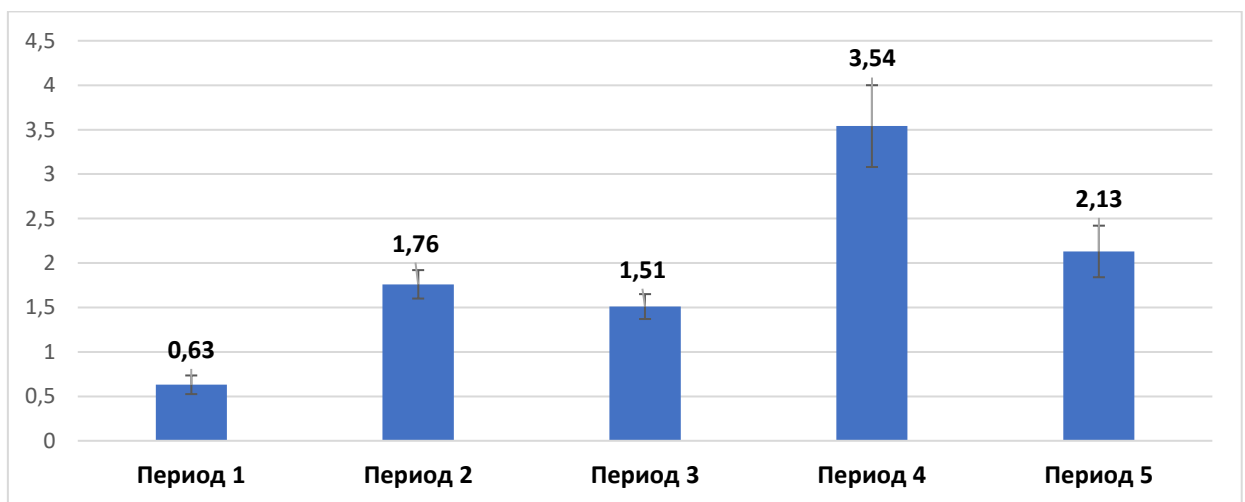


Рисунок 16. Показатели смертности в Московской области по периодам подъема заболеваемости (на 100 тыс. населения)

Таблица 5 – Средний уровень смертности заболевших COVID-19 в МО по периодам

Период	Все		Значение p
	M±SD	95% ДИ	
Период 1	0,63±0,105	0,41-0,85	$p = <0,001^*$
Период 2	1,76±0,160	1,43-2,08	$p_{\text{Период1-Период2}} = <0,001^*$
Период 3	1,51±0,140	1,21-1,80	$p_{\text{Период1-Период3}} = <0,001^*$
Период 4	3,54±0,460	2,56-4,51	$p_{\text{Период1-Период4}} = <0,001^*$
Период 5	2,13±0,290	1,51-2,75	$p_{\text{Период1-Период5}} = <0,001^*$
Весь период	1,79±0,130	1,53-2,05	$p_{\text{Период2-Период3}} = 0,76^{**}$ $p_{\text{Период2-Период4}} = <0,05^*$ $p_{\text{Период2-Период5}} = 0,79^{**}$ $p_{\text{Период3-Период4}} = <0,01^*$ $p_{\text{Период3-Период5}} = 0,33^{**}$ $p_{\text{Период4-Период5}} = 0,1^{**}$

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

** - различия статистически не значимы ($p > 0,05$)

Показатели летальности от COVID-19 среди жителей МО в течение изучаемого периода также значительно варьировались. Так максимальный показатель летальности приходился на второй период и достоверно отличался от показателей за первый и третий периоды ($p < 0,05$). Летальность за первый, третий, четвертый и пятый периоды статистических отличий друг от друга не имели ($p > 0,05$) (рис. 17).

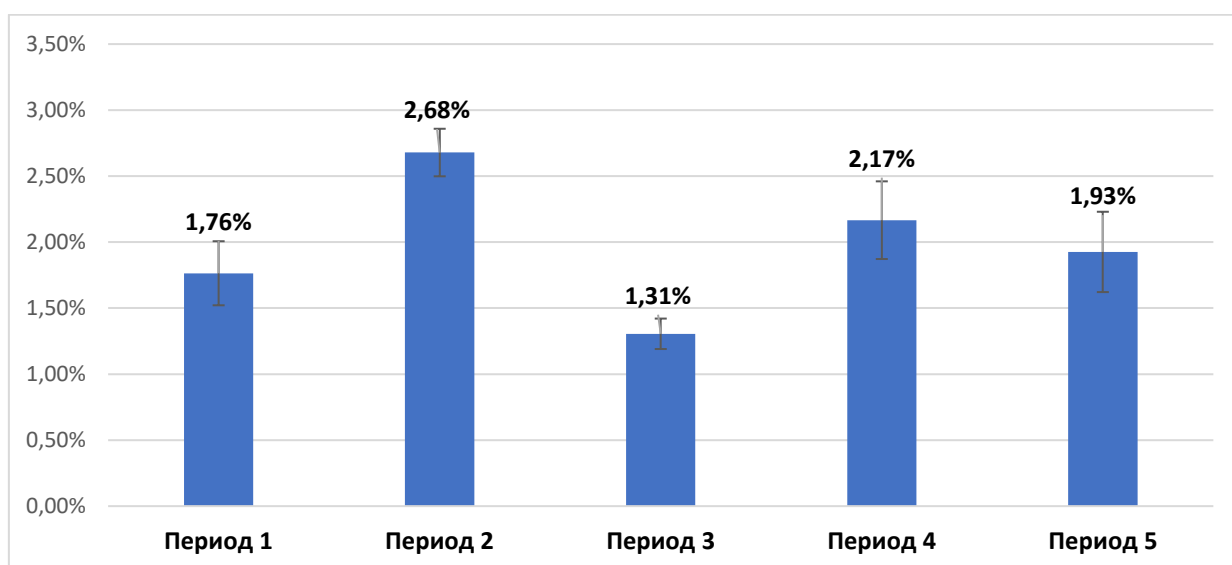


Рисунок 17. Показатели летальности в Московской области по периодам подъема заболеваемости (%)

Таким образом, за исследуемый период на территории МО выявлено пять периодов роста/снижения заболеваемости, причем максимальный уровень заболеваемости в каждом из периодов был выше, чем в предыдущем: 86,89, 142,47, 235,19, 272,60 и 986,11 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$), соответственно, что свидетельствует о том, что неоднородность и быстрая смена вирулентных свойств и контагиозности вируса несомненно влияют на динамику эпидемического процесса COVID-19.

Сравнивая проявление эпидемического процесса на территории МО, г. Москвы и РФ можно отметить, что в мегаполисах и крупных агломерациях эпидемический рост заболеваемости COVID-19 начинался несколько раньше, чем в других регионах России. Так, в первый период начало роста заболеваемости в МО было зарегистрировано на 15 неделе 2020 г., тогда как в остальных субъектах РФ – на 17 неделе 2020 г. Эта тенденция сохранялась в течение следующих четырех подъемов заболеваемости COVID-19 в России.

В начальные этапы пандемии был проведен анализ распространения инфекции в городских округах МО и было обнаружено, что эпидемический процесс распространялся от центра (округов, прилегающих к Москве) к периферии МО. Это свидетельствует о наличии четкой тенденции развития эпидемического процесса COVID-19, начиная от мегаполиса (г. Москва) с дальнейшим распространением на территорию МО от округов, прилегающих к Москве, к периферии МО за счет активной миграционной активности населения и внутренних транспортных потоков.

При оценке распределения случаев COVID-19 по социально-профессиональным группам было выявлено, что ведущее место принадлежало гражданам пенсионного возраста (26,72%), временно не работающим (18,85%) и рабочим группам (17,02%). При анализе смертности заболевших COVID-19 жителей в по периодам показал, что во втором и третьем периоде в МО уровень смертности – 1,76 и 1,51 на 100 тыс. населения, соответственно, была больше, чем в первом подъеме – 0,63 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$). В четвертом периоде отмечается дальнейший рост среднего уровня смертности

до 3,54 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$) с дальнейшим снижением смертности 2,13 ($p < 0,05$). Максимальный показатель летальности среди жителей МО от COVID-19 в течение изучаемого периода пришелся на второй период – 2,68% и достоверно отличался от показателей за первый и третий периоды ($p < 0,05$), а минимальный показатель летальности пришелся на 3 период – 1,31%.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ГЕНОВАРИАНТОВ SARS-CoV-2 НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В мире и РФ наблюдался рост заболеваемости, вызванный изменчивостью вируса SARS-CoV-2. Появление нового геноварианта, имеющего новые мутации, дающие ему эволюционное преимущество перед другими геновариантами – рост контагиозности, снижение вирулентности и умение частично обходить уже ранее сформированный иммунитет, приводили к росту заболеваемости на территории [18, 40, 42, 43, 178, 192].

С развитием эпидемического процесса на территории МО в различные ее периоды происходила смена одного доминирующего геноварианта другим: от «уханьского» штамма, доминирующего в первый подъем заболеваемости, до «Omicron», доминирующий на пятом подъеме заболеваемости на территории МО.

Заболеваемость населения COVID-19 (на 100 тыс. населения) и понедельная динамика, выявленных геновариантов вируса SARS-CoV-2, на территории МО показана на рисунке 18. С каждым последующим подъёмом заболеваемости разнообразие вируса SARS-CoV-2 по антигенным и биологическим свойствам увеличивалось, и каждый новый генетический вариант обладал уникальными свойствами. Одновременно с этим происходил постепенный рост популяционного иммунитета к этим вариантам, что приводило к снижению уровня заболеваемости и вместе с тем появлению новых генетических вариантов вируса SARS-CoV-2.

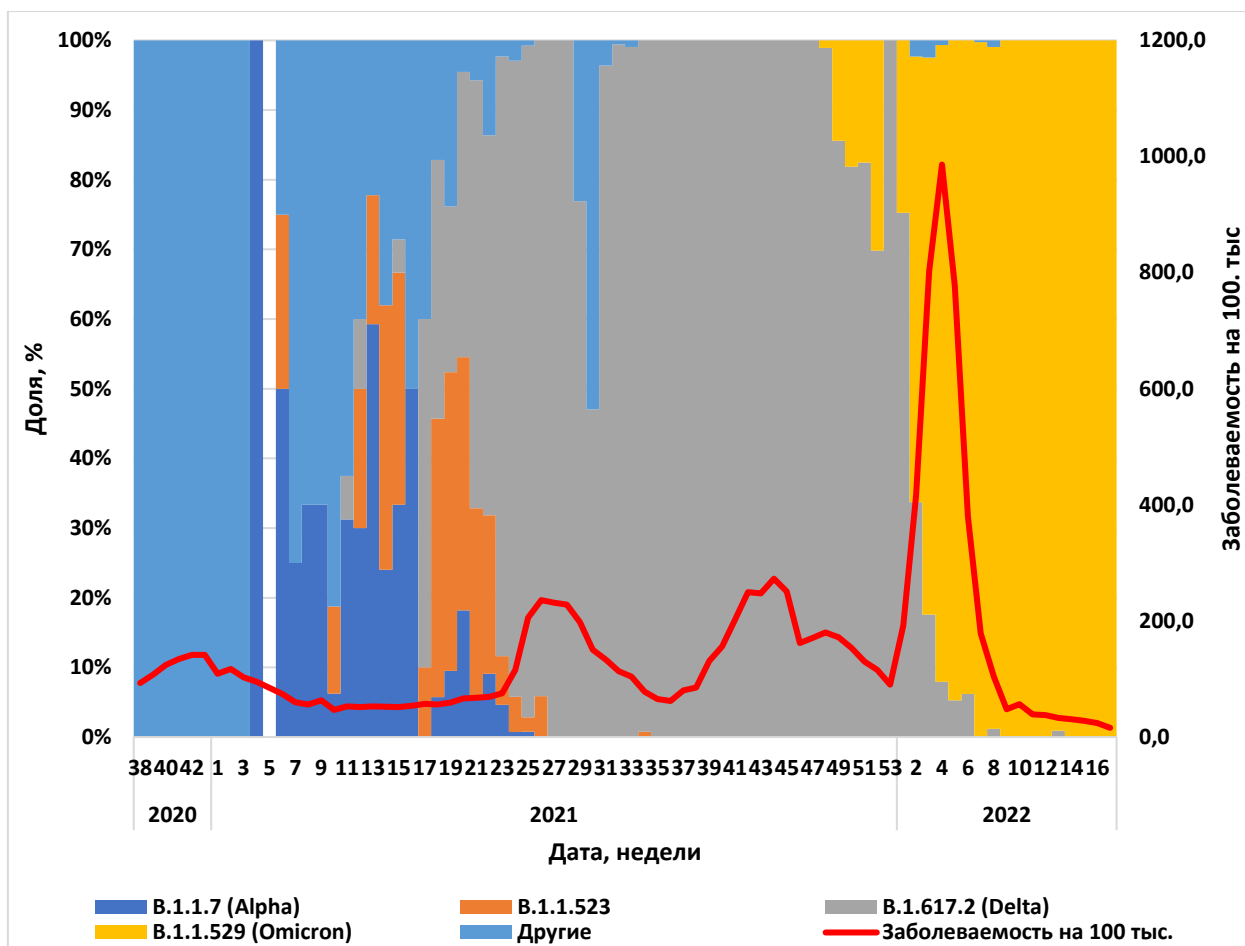


Рисунок 18. Структура геновариантов SARS-CoV-2 выявленных на территории МО с 14.09.2020 г. по 01.05.2022 г.

При анализе 8201 образца полногеномного и фрагментного секвенирования загруженных на платформу VGARus, удельный вес геновариантов SARS-CoV-2 составляет: доля Alpha (B.1.1.7) – 0,9% (73 образца), B.1.1.523 – 1,4% (112 образца), Delta (B.1.617.2+AY.*) – 58,3% (4781 образец), Omicron (B.1.1.529+BA.*) – 37,2% (3048 образцов) и 2,3% (187 образцов) приходится на другие геноварианты SARS-CoV-2 (рис. 19).

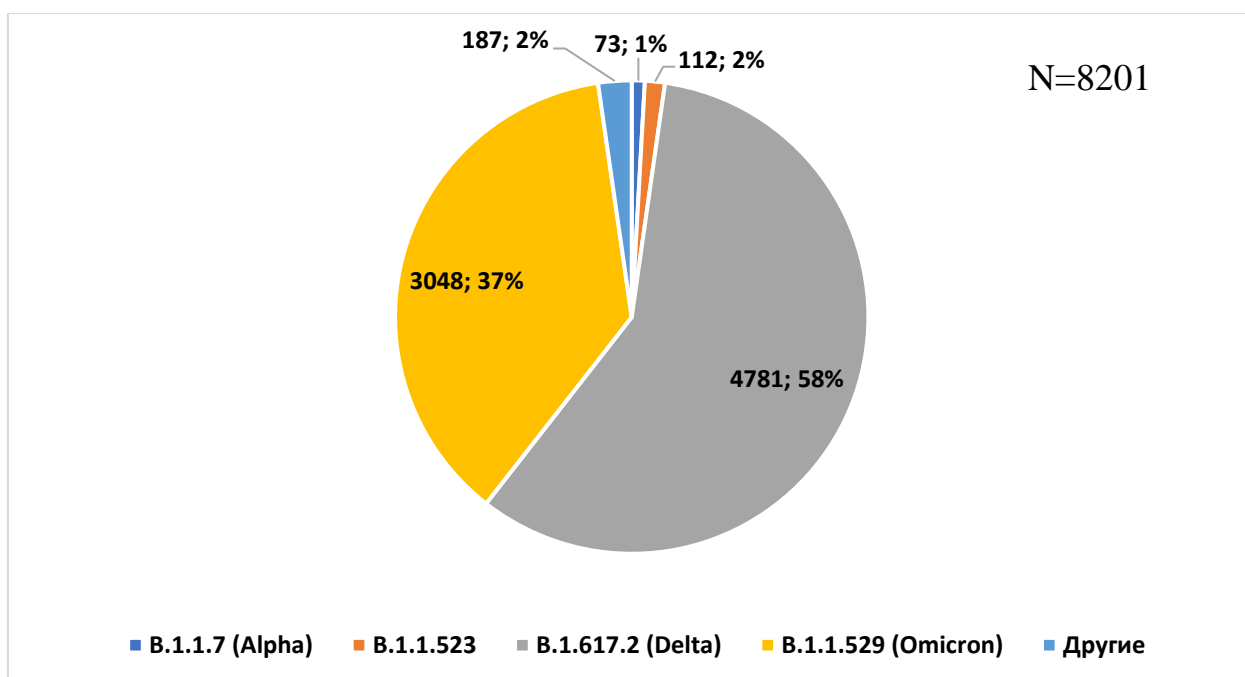


Рисунок 19. Структура геновариантов SARS-CoV-2 выделенных в Московской области с 14.09.2020 г. по 01.05.2022 гг.

В период с мая по декабрь 2021 г. на территории МО доминировал генетический вариант Delta (B.1.617.2 + AY.*), его доля среди всех выявленных вариантов составляла до 100%. Среди субвариантов Delta преобладал "материнский" вариант B.1.617.2 (54,1%), а также AY.122 (42,7%), получивший название от классификатора Pangolin 26 ноября 2021 года.

Помимо AY.122, среди субвариантов Delta, наиболее часто встречались AY.126 (1,3%), AY.121 (0,8%) и AY.43 (0,2%). Прочие субварианты Delta были представлены единичными образцами и в совокупности составляли 0,9% от всех последовательностей Delta (рис. 20).

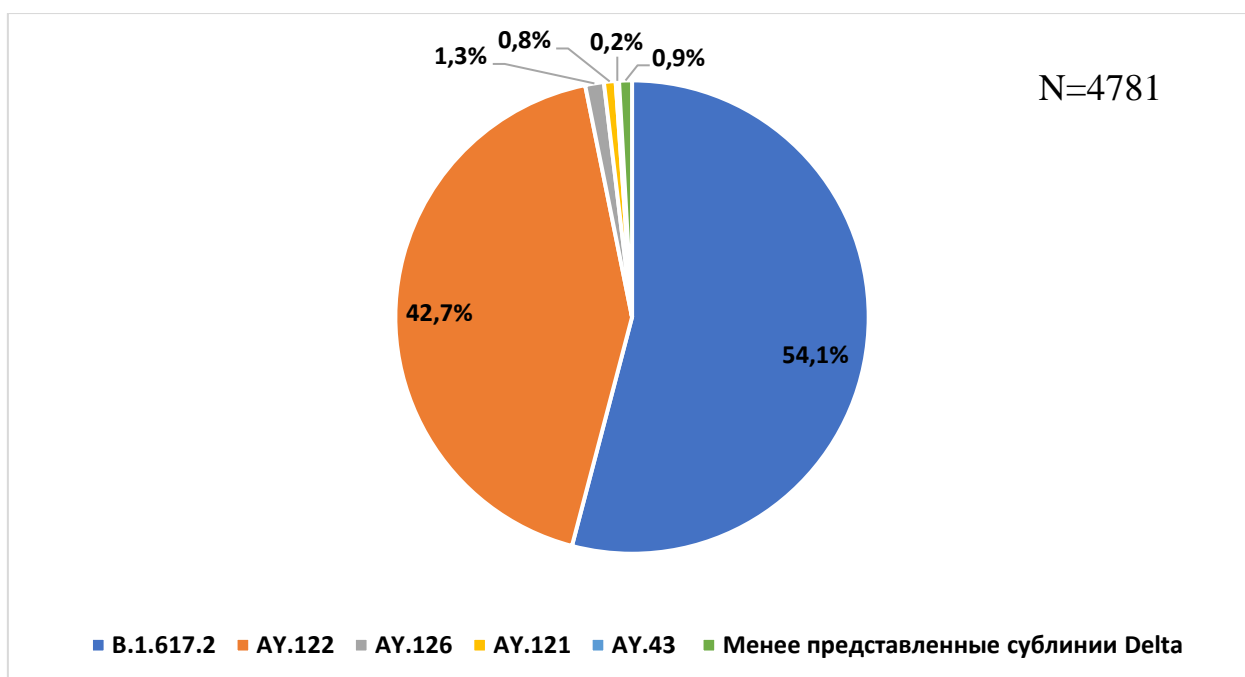


Рисунок 20. Структура субвариантов линии «Delta» (B.1.617.2 + AY.*), выделенных в Московской области

Менее представленные сублинии геноварианта «Delta» на территории МО входящие в эти 0,9% представлены 16 вариантами и показаны на рисунке 21.

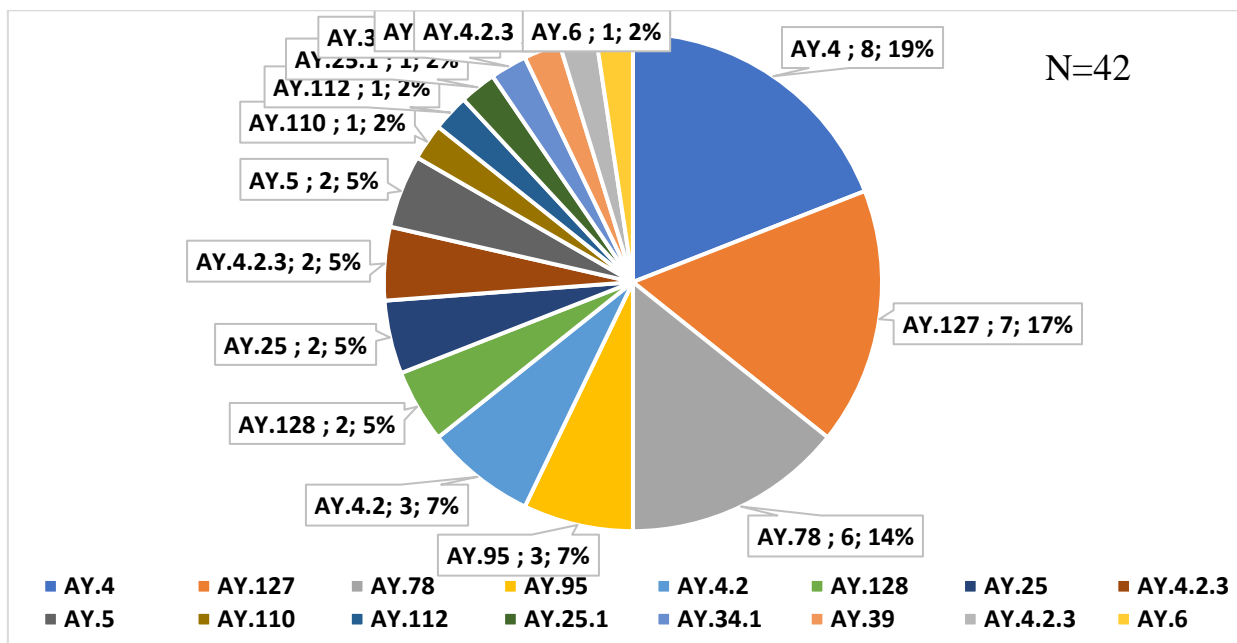


Рисунок 21. Структура субвариантов линии B.1.617.2. (Delta), за исключением базового варианта B.1.617.2 и субвариантов AY.122, AY.126 AY.121, AY.43, выделенных в Московской области

Следует отметить, что, начиная с мая 2020 года вследствие пассажа через восприимчивых лиц отмечены изменения в популяции вируса SARS-CoV-2 (снижение вирулентности, увеличение контагиозности и численности вариантов), предшествующие подъему заболеваемости среди населения. С точки зрения теории о саморегуляции паразитарных систем процесс из фазы резервации перешел в фазу эпидемического преобразования, а затем и эпидемического распространения. Все это закономерно сопровождалось более тяжелыми случаями заболеваний и высокими показателями летальности.

Взаимодействие между людьми и вирусом, а также их неоднородность (гетерогенность) привели к появлению нового варианта коронавируса SARS-CoV-2 в ноябре 2021 года, впервые обнаруженного в Ботсване и Южной Африке. Этот вариант, получивший название «Омикрон», положил конец надеждам на скорое завершение пандемии COVID-19. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала его как вариант, вызывающий беспокойство (VOC), и присвоила ему код B.1.1.529.

Генетический вариант Omicron (B.1.1.529+BA.*) с декабря 2021 до мая 2022 г. доминировал на территории МО, вытеснив другие варианты, его доля среди всех выявленных геновариантов составляла до 100%. Большая часть образцов, идентифицированных как Omicron, относятся к сублиниям BA.1 – 52,1% и BA.2 – 32,1%. Помимо них также встречался «материнский» вариант Omicron – B.1.1.529 на который приходилось 15,8% идентифицированных образцов (рис. 22).

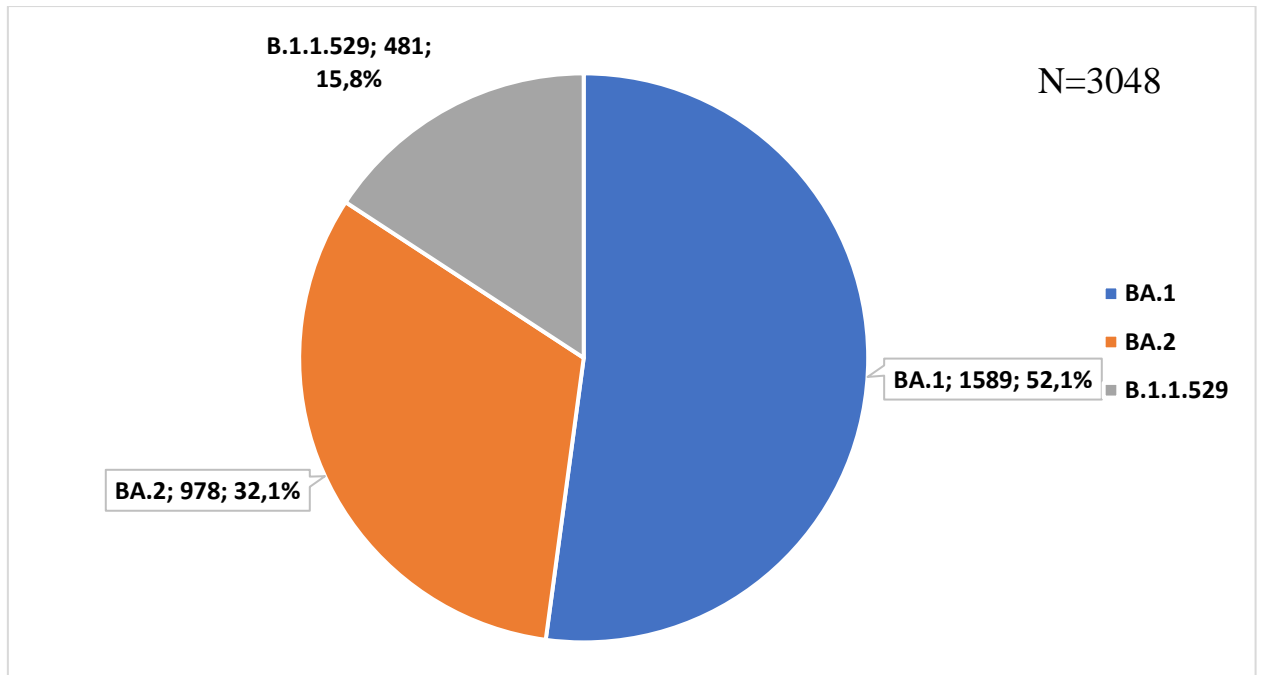


Рисунок 22. Структура субвариантов линии «Omicron» (B.1.1.529 + BA.*), выделенных в Московской области

При анализе недельной динамики выявленных геновариантов Omicron на территории МО отмечается динамическая смена одной доминирующей сублинии Omicron другой. Так, с ноября 2021 по февраль 2022 на территории преобладала линия B.1.1.529 и его сублиния BA.1, а с февраля по апрель 2022 – BA.2 (рис. 23).

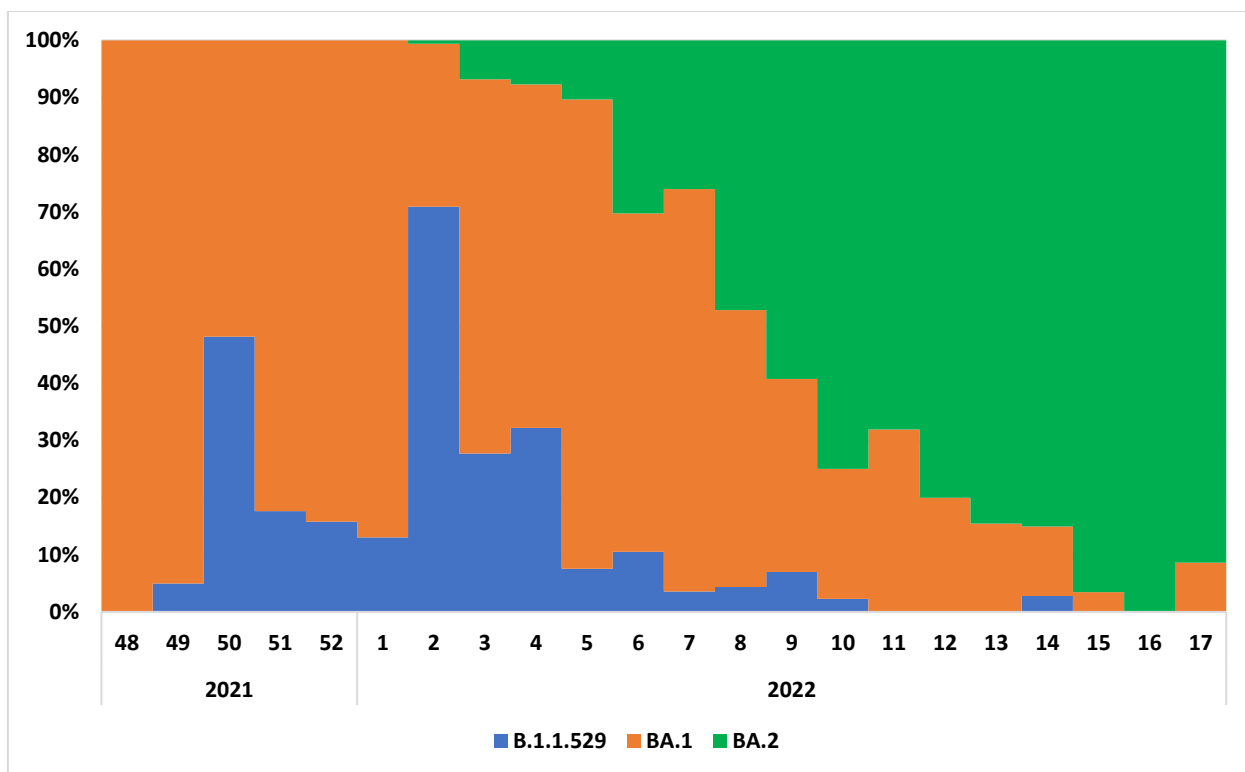


Рисунок 23. Структура геноварианта Omicron выявленных на территории МО с 48 недели 2021 г. по 17 неделю 2022 г.

Таким образом, проведенный анализ эпидемического процесса COVID-19 продемонстрировал его соответствие положениям теории саморегуляции паразитарных систем, разработанной В.Д. Беляковым и его проявления обусловлены наличием фазовой внутренней перестройки популяции SARS-CoV-2, что привело к снижению как его вирулентности, но в то же время росту контагиозности и численности геновариантов SARS-CoV-2, что может свидетельствовать о фазе резервационного преобразования и адаптации популяции хозяина возбудителя в соответствии с теорией о саморегуляции паразитарных систем. Постоянное эволюционное развитие возбудителя необходимо для его выживания как биологического вида и этому способствуют изменчивость генома, мутации и увеличение гетерогенности популяции вируса SARS-CoV-2 за счет циркуляции разнообразных вариантов с различной степенью вирулентности. Поэтому появляются новые геноварианты, которые получают преимущество в естественном отборе,

способные обходить ранее сформированную человеческой популяцией защиту, ускользая от вакцин и постинфекционного иммунитета.

В результате анализ данных секвенированных образцов SARS-CoV-2 с территории МО показал динамическую смену одного доминирующего геноварианта над другим: с мая по декабрь 2021 г. превалировал генетический вариант Delta, его доля среди всех выявленных вариантов составляла более 99,9%; в декабре 2021 г. генетический вариант Omicron начал вытеснять вариант Delta и превалирует по настоящее время, его доля в этот период также составлял более 99,9%. При детальном изучении распространения геновариантов показано, что внутри «материнских» линий Delta и Omicron так же происходили изменения. Так, помимо, классического геноварианта Delta – B.1.617.2, на территории МО зарегистрирована циркуляция еще 20 сублиний AY.*, наибольшее распространение из которых получил AY.122 – 42,7% от общего количества образцов Delta. При изучении образцов геноварианта Omicron всего идентифицировано 50 сублиний, из которых некоторые представлены единичными образцами и не получили значительного распространения, а другие ввиду своего эволюционного преимущества доминировали в тот или иной период распространения Omicron. Так происходила последовательная смена сублинии BA.1 на сублинию BA.2. Постоянная мутация вируса SARS-CoV-2, приводящая к изменению его патогенетических и вирулентных свойств, представляет собой одну из главных проблем в борьбе с COVID-19 и являясь причиной роста заболеваемости COVID-19 и затрудняя формирование иммунитета у населения.

Высокая изменчивость свойств вируса SARS-CoV-2 является серьезной проблемой для борьбы с COVID-19 и требует молекулярно-генетического мониторинга за вирусом. Это позволяет оперативно реагировать на изменения в эпидемиологической ситуации и разрабатывать новые методы борьбы с COVID-19. Молекулярно-генетический мониторинг позволяет выявлять новые геноварианты и мутации вируса и анализировать их патогенетические

и вирулентные свойства. Молекулярно-генетический мониторинг является важным компонентом для проведения эпидемиологического надзора за COVID-19 и позволяет оперативно реагировать на изменения в эпидемиологической ситуации, является необходимым инструментом для оценки эффективности и разработки новых методов борьбы с COVID-19, позволяет изучать распространение вируса и выявлять его источники.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Согласно данным, представленным в форме №970, из 970 508 случаев заболевания COVID-19 в МО информация о гендерно-возрастной структуре имеется о 970 051 случаев (99,9%). Анализ представленных данных о гендерной структуре заболевших COVID-19 в МО за весь период наблюдения показал превалирование лиц женского пола (59,1%) над лицами мужского пола (40,1%). При оценке гендерной структуры заболевших в разрезе возрастных групп показало, что за весь период наблюдения отмечается более высокий уровень заболеваемости женского населения, практически, во всех возрастных группах. Исключения составляют группа 0-17 лет и группа старше 65 лет, где заболеваемость мужчин несколько выше (рис. 24). Изучение гендерно-возрастной структуры населения заболевших COVID-19 позволяет выявить уязвимые группы населения, в большей степени подверженные риску инфицирования, а также параметры мониторинга, которые обеспечат информационную достаточность для принятия адресных и эффективных управленческих решений.

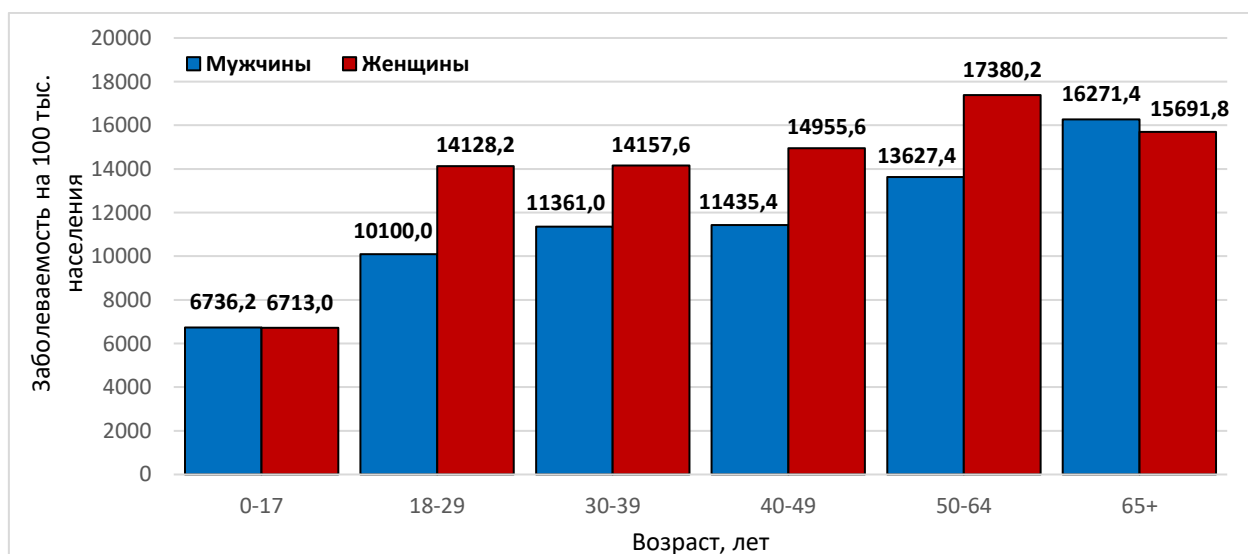


Рисунок 24. Заболеваемость мужского и женского населения на территории Московской области за период с 02.03.2020 г. по 01.05.2022 г. (на 100 тыс. населения)

При оценке возрастной структуры заболевших следует отметить увеличение доли детского населения в четвертом и пятом периодах. Так, если в первых трех периодах доля детского населения была примерно одинаковой – 7,3%, 7,0% и 7,9%, соответственно, то в 4 периоде – 10,3%, а в 5 периоде – 15,5% (рис. 25).

Особенно это заметно при сравнении возрастной структуры среди госпитализированных: 1 период – доля детского населения составляет 3,8%, 2 период – 1,2%, 3 период – 1,5%, 4 период – 4,9% и в 5 периоде – 15,7% (рис. 26).

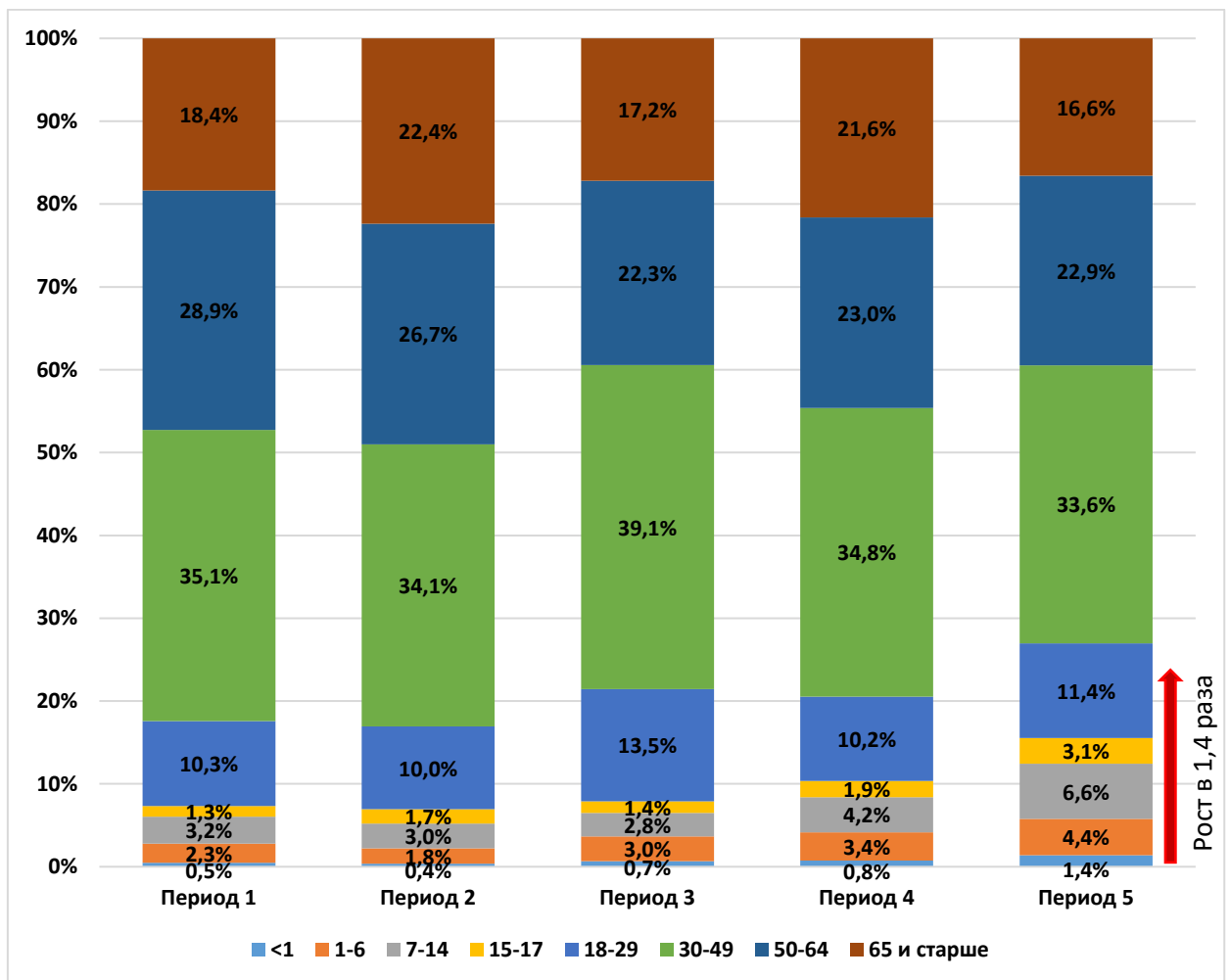


Рисунок 25. Возрастная структура заболевших COVID-19 в Московской области по периодам подъема заболеваемости населения

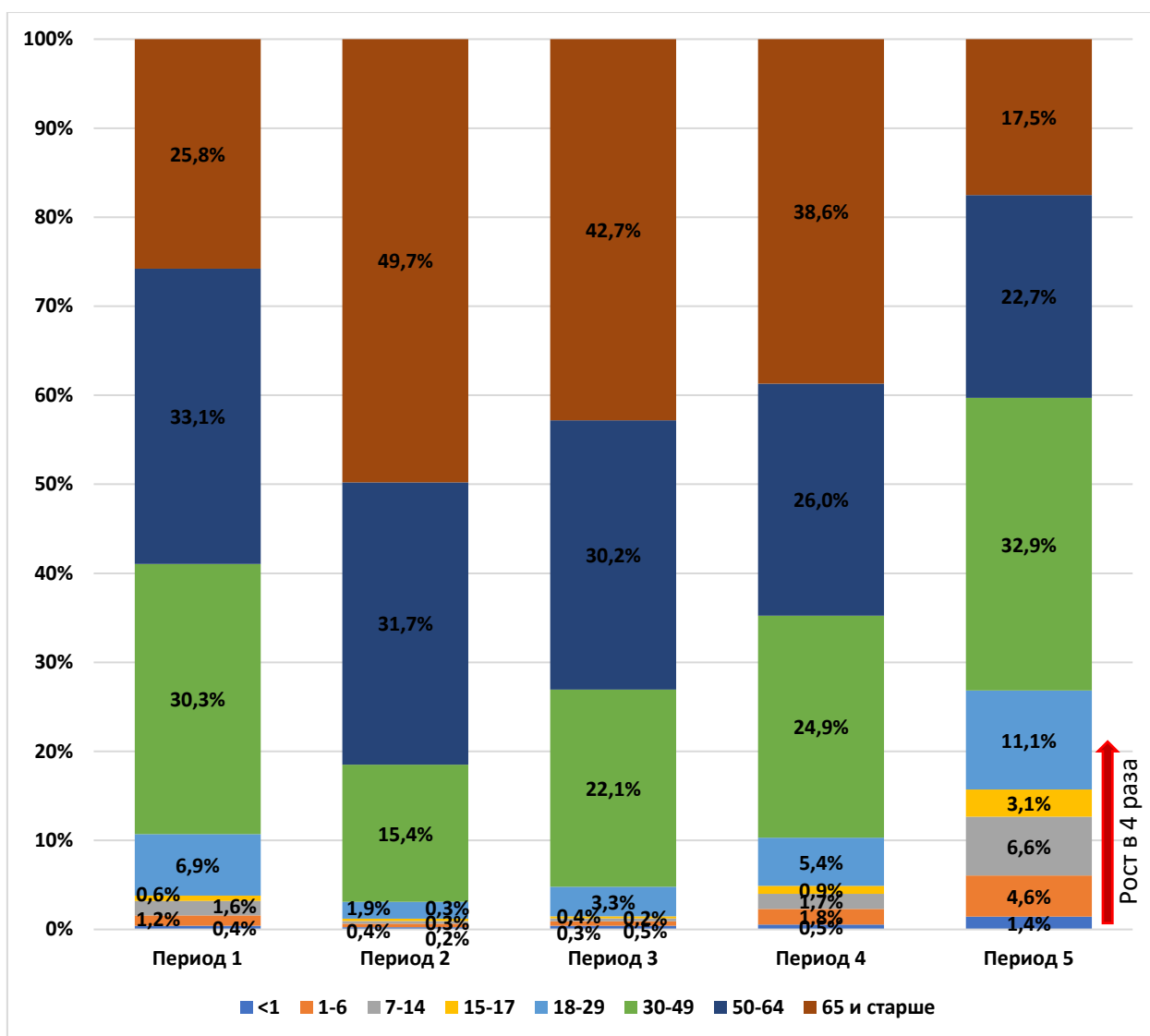


Рисунок 26. Возрастная структура заболевших COVID-19 среди госпитализированных в Московской области по периодам подъема заболеваемости населения

Средний возраст больного COVID-19 на территории МО составил $45,10 \pm 0,021$ лет (95% ДИ: 45,06-45,14 лет). При сравнении средних возрастов, заболевших в различные периоды установлено, что со временем произошло уменьшение этого показателя: с $47,13 \pm 0,074$ (95% ДИ: 46,99-47,28) в первом периоде, до $42,50 \pm 0,038$ (95% ДИ: 42,43-42,58) в пятом. Различия статистически значимы во все периоды ($p < 0,001$) (табл. 6, рис. 27).

Таблица 6 – Средний возраст заболевших COVID-19 в МО по периодам

Период	Все		Значение p
	M±SD	95% ДИ	
Период 1	47,13±0,074	46,99-47,28	$p = <0,001^*$
Период 2	48,22±0,045	48,13-48,31	$p_{\text{Период1-Период2}} = <0,001^*$
Период 3	44,44±0,047	44,35-44,53	$p_{\text{Период1-Период3}} = <0,001^*$
Период 4	46,09±0,045	46,01-46,18	$p_{\text{Период1-Период4}} = <0,001^*$
Период 5	42,50±0,038	42,43-42,58	$p_{\text{Период1-Период5}} = <0,001^*$
Весь период	45,10±0,021	45,06-45,14	$p_{\text{Период2-Период3}} = <0,001^*$ $p_{\text{Период2-Период4}} = <0,001^*$ $p_{\text{Период2-Период5}} = <0,001^*$ $p_{\text{Период3-Период4}} = <0,001^*$ $p_{\text{Период3-Период5}} = <0,001^*$ $p_{\text{Период4-Период5}} = <0,001^*$

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

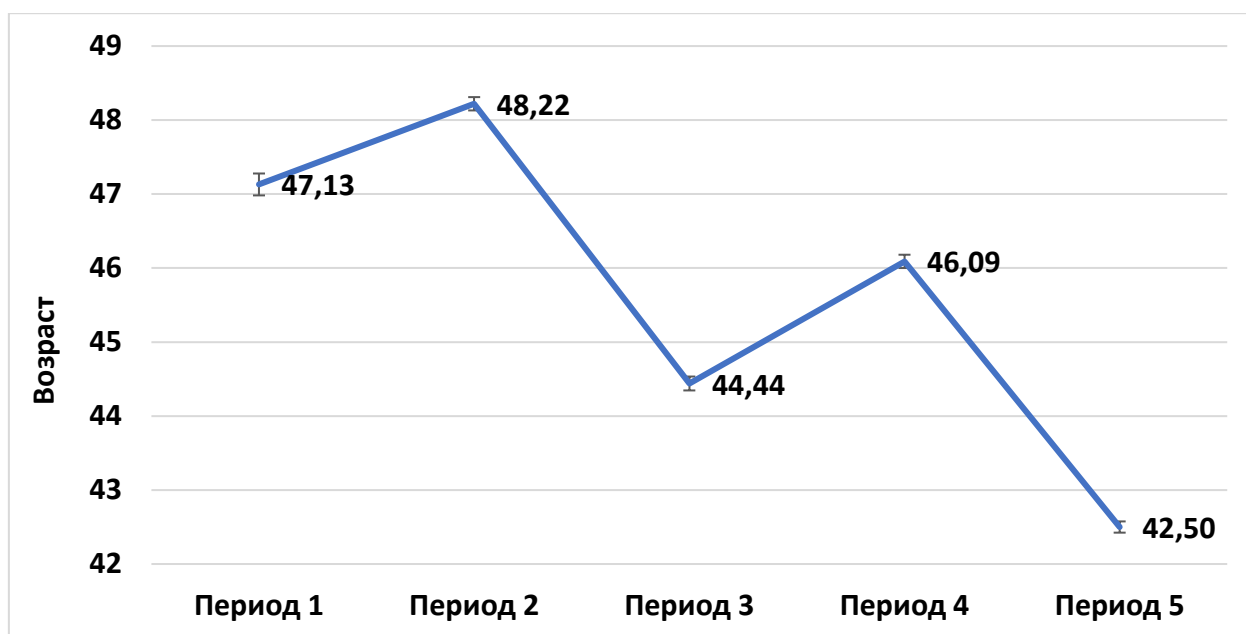


Рисунок 27. Средний возраст заболевших COVID-19 в МО по периодам подъема заболеваемости населения

Таким образом, рост доли детского населения и снижение среднего возраста заболевших COVID-19 в 4 и 5 периодах, в период циркуляции геновариантов Delta и Omicron, свидетельствует об активном включении в эпидемический процесс детского населения. Изменяющиеся внешние условия

вынуждают возбудителя COVID-19 адаптироваться и охватывать все больше групп населения.

Одним из параметров оценки напряженности эпидемической ситуации является тяжесть течения заболевания. Анализ степени тяжести заболевания помогает более полно оценить эпидемиологическую ситуацию и для принятия соответствующих мер по контролю и управлению распространением COVID-19. Так в таблице 7 представлены сведения о тяжести течения COVID-19 у заболевших в МО в разные периоды эпидемии. Согласно данным формы № 970, информация о тяжести течения имеется по 890 437 (91,8%) случаев из общего числа, заболевших в количестве 970 508 человек.

Таблица 7 – Структура тяжести COVID-19 у пациентов в МО в разные периоды заболеваемости населения (в %)

Период эпидемии	Течение COVID-19			
	бессимптомное	легкое	среднее	тяжелое
Весь период (02.03.2020–01.05.2022)	11,7 [10,2–13,2]	49,0 [46,0–52,0]	36,1 [33,8–38,4]	3,2 [2,7–3,7]
1-й (02.03.–30.08.2020)	19,4 [15,9–22,9]	41,1 [39,0–43,1]	33,5 [29,9–37,1]	6,0 [4,7–7,4]
2-й (31.08.2020–09.05.2021)	8,7 [7,6–9,9]	56,3 [54,0–58,7]	31,4 [30,0–32,8]	3,5 [3,06–3,9]
3-й (10.05–12.09.2021)	5,0 [3,8–6,2]	64,5 [63,2–65,8]	28,3 [26,4–30,2]	2,2 [1,9–2,4]
4-й (13.09.2021–09.01.2022)	6,7 [5,0–8,4]	55,4 [48,1–62,8]	35,9 [29,7–42,2]	1,9 [1,6–2,3]
5-й (10.01–01.05.2022)	19,1 [15,5–22,7]	20,7 [16,4–24,9]	59,6 [54,7–64,4]	0,7 [0,5–0,8]
Примечание. В скобках – 95% ДИ.				

По мере развития эпидемического процесса в МО отчетливо выражены изменения в структуре форм тяжести COVID-19 на разных ее этапах (табл. 7).

При анализе структуры тяжести течения COVID-19 среди населения МО за весь период наблюдения (02.03.2020-01.05.2022 гг.) установлено преобладание лёгких форм – 44,1% и средней степени тяжести – 41,2%, бессимптомных – 12,8%, а доля тяжелых форм заболевания составляла 1,8%.

Изучение данных о заболеваемости COVID-19 в МО по периодам подъема заболеваемости показывает, что тяжесть течения заболевания была неоднородна. Так соотношение легких, средних и тяжелых случаев по периодам было следующим: в первый период удельный вес легких форм – 40,2%, средних форм тяжести – 37,5% и тяжелых форм – 6,1%; во второй 59,3%, 29,7% и 3,0%; в третий 65,0%, 27,9% и 2,1%; в четвертый 57,4%, 34,5% и 1,8%; в пятый период подъема заболеваемости 17,4%, 59,0% и 0,4%, соответственно (рис. 28).

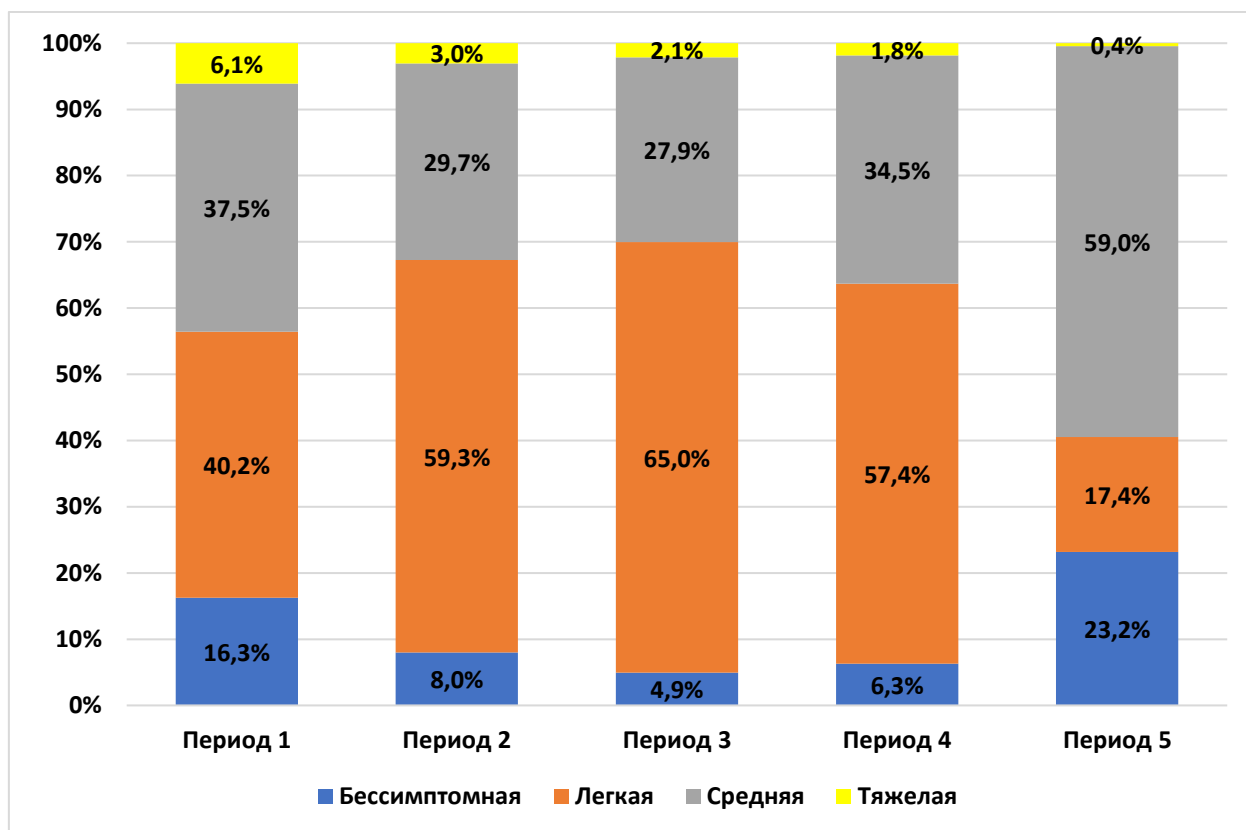


Рисунок 28. Структура распределения по формам тяжести течения COVID-19 в Московской области по периодам подъема заболеваемости населения

Особенно заметно уменьшение тяжести течения заболевания среди госпитализированных с диагнозом COVID-19 – отмечается снижение доли тяжелых случаев с 17,4% в первом периоде до 0,6% в пятом (рис. 29).

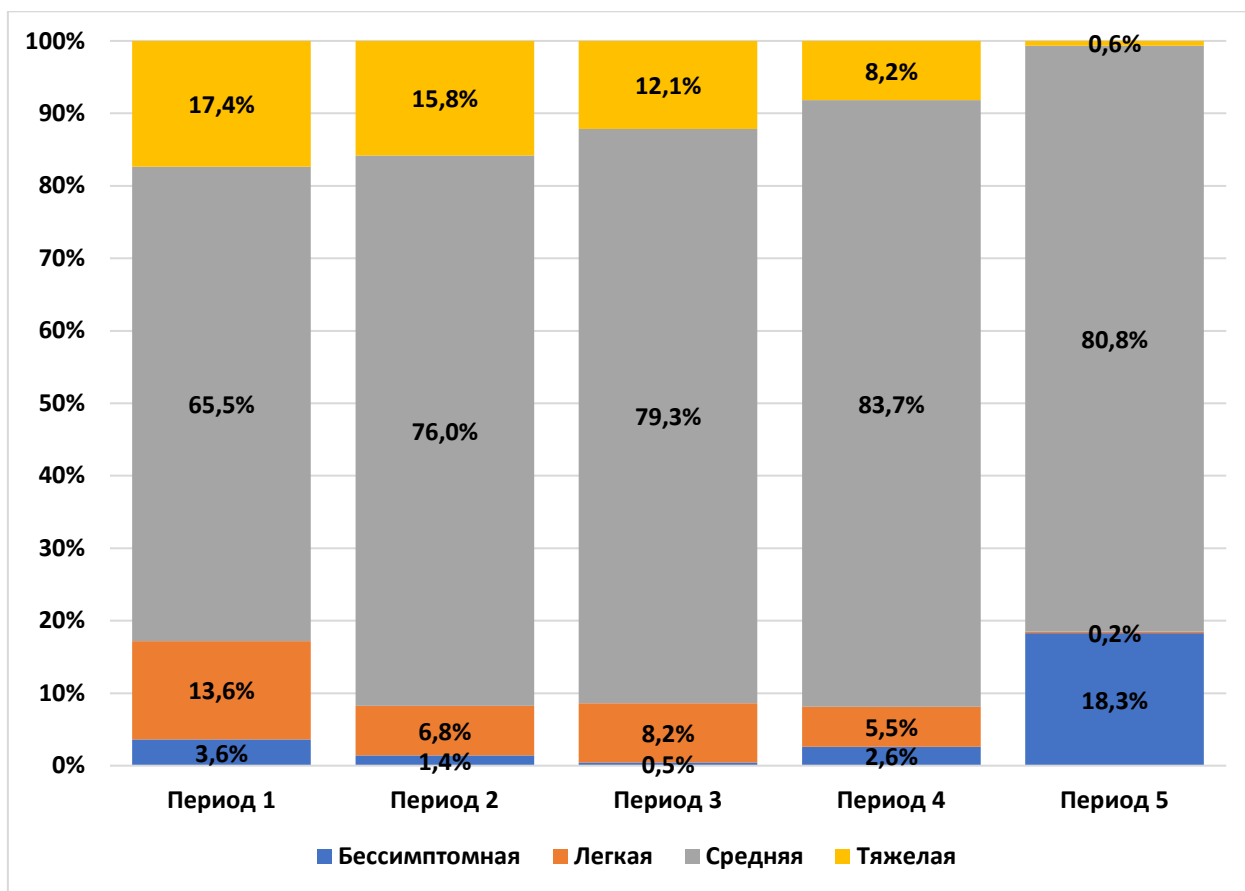


Рисунок 29. Структура распределения по формам тяжести течения COVID-19 среди госпитализированных в Московской области по периодам подъёма заболеваемости населения

При анализе среднего возраста госпитализированных с тяжелыми формами COVID-19 наблюдалась неоднородность в различные периоды пандемии. Наблюдалось увеличение среднего возраста с первого по пятый период: с $66,23 \pm 0,315$ лет (95% ДИ: 65,61-66,85) до $74,28 \pm 0,380$ лет (95% ДИ: 73,54-75,03). Значительное снижение среднего возраста наблюдалось в третьем периоде – до $60,83 \pm 0,348$ лет (95% ДИ: 60,15-61,51). Этот период совпадает с появлением на территории нового геноварианта – Delta (B.1.617.2+AY.*). При сравнении средних возрастов отмечается статистическая значимость различий во все периоды, кроме пары «Период 1»

– «Период 4» в котором различия статистически не значимы (табл. 8, рис. 30). Рост среднего возраста госпитализированных с тяжелыми формами COVID-19 свидетельствует о снижении тяжести течения заболевания у лиц молодого возраста, т.е. происходит снижение вирулентных свойств вируса SARS-CoV-2.

Таблица 8 – Средний возраст госпитализированных пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в различные периоды

Период	N	Все		Значение p
		M±SD	95% ДИ	
Период 1	2185	66,23±0,315	65,61-66,85	$p = <0,001^*$
Период 2	5567	67,61±0,210	67,20-68,03	p Период1-Период2 = $<0,05^*$
Период 3	3271	60,83±0,348	60,15-61,51	p Период1-Период3 = $<0,001^*$
Период 4	3712	65,91±0,299	65,32-66,50	p Период1-Период4 = $0,97^{**}$
Период 5	1354	74,28±0,380	73,54-75,03	p Период1-Период5 = $<0,001^*$
Весь период	16089	66,21±0,137	65,95-66,48	p Период2-Период3 = $<0,001^*$ p Период2-Период4 = $<0,001^*$ p Период2-Период5 = $<0,001^*$ p Период3-Период4 = $<0,001^*$ p Период3-Период5 = $<0,001^*$ p Период4-Период5 = $<0,001^*$

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

** - различия статистически не значимы ($p > 0,05$)

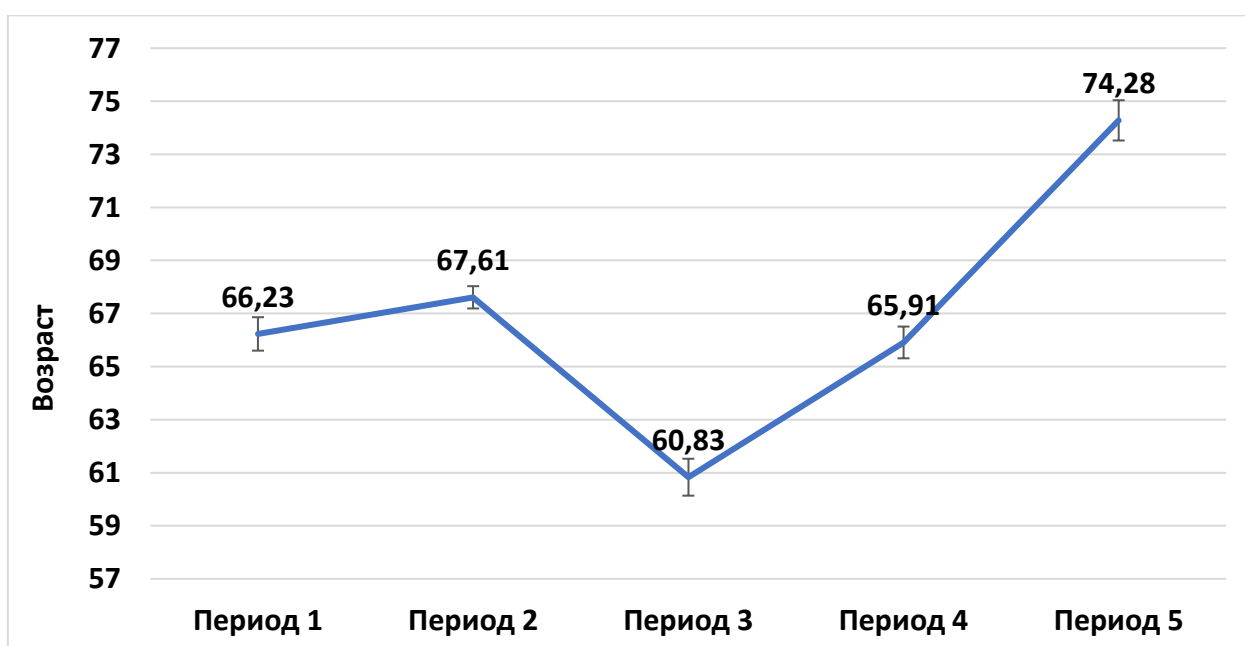


Рисунок 30. Средний возраст госпитализированных пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в различные периоды

При изучении взаимосвязи между возрастом и тяжестью заболевания в разные периоды пандемии было обнаружено, что во всех периодах сила прямая и статистически значима ($p < 0,001$). Следует отметить уменьшение силы корреляционной связи со временем, так, если в первом и втором периодах связь имеет умеренную тесноту по шкале Чеддока ($r=0,361$ и $r=0,312$, соответственно), то с третьего по пятый период сила связи уже слабая ($r=0,259$, $r=0,208$ и $r=0,018$, соответственно).

В структуре зарегистрированных случаев COVID-19 на территории МО за период с 2 марта 2020 года по 1 мая 2022 года доля пневмоний у пациентов с диагнозом COVID-19 составила 30,0%, доля клинического варианта ОРВИ составила 70,0%. При анализе клинических форм по периодам подъема заболеваемости COVID-19 на территории МО их распределение происходило следующим образом: в первый период – пневмонии – 80,1%, ОРВИ – 19,9%; во второй период: пневмонии – 59,4%, ОРВИ – 40,6%; в третий период: пневмонии – 51,7%, ОРВИ – 48,3%; в четвертый период: пневмонии – 34,3%, ОРВИ – 65,7%; в пятый период подъема заболеваемости: пневмонии – 6,9%, ОРВИ – 93,1% (рис. 31).

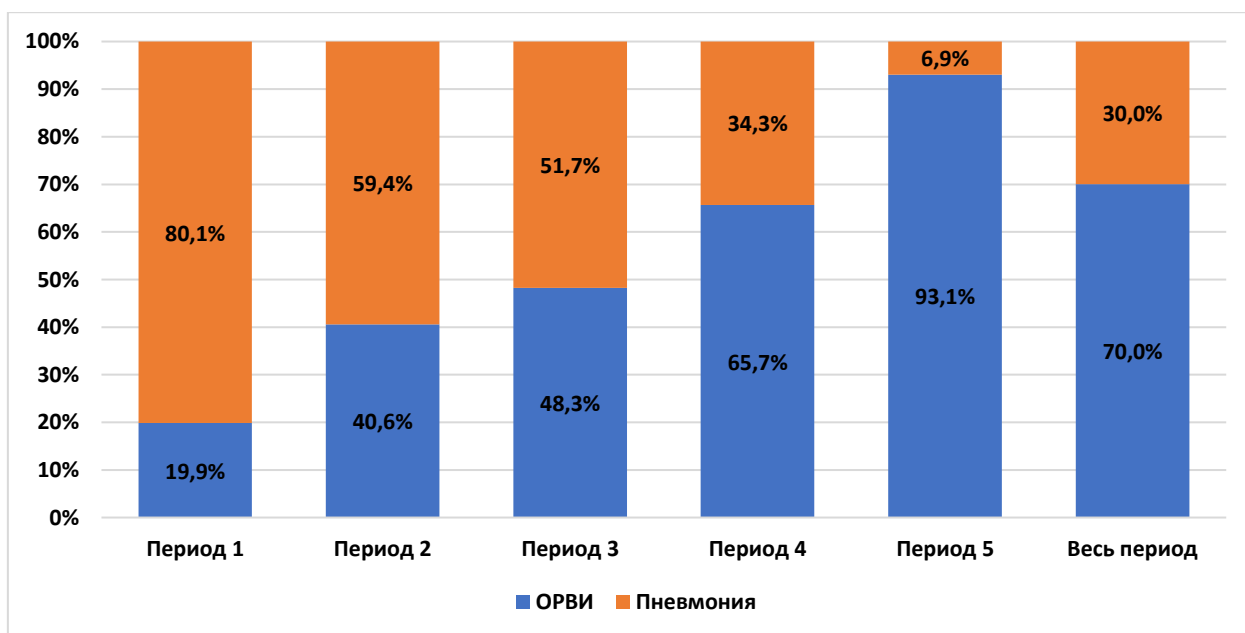


Рисунок 31. Структура распределения клинических вариантов зарегистрированных случаев COVID – 19 на территории Московской области за исследуемый период (02.03.2020-01.05.2022 гг.)

Данные рисунка 31 иллюстрируют изменение соотношения диагнозов пневмонии и ОРВИ среди случаев COVID-19 в МО по мере развития эпидемического процесса: в первом периоде клинический вариант пневмония регистрировался в 2-4 раза чаще, чем ОРВИ, однако в период пятого подъема заболеваемости соотношение кардинальным образом изменилось: удельный вес пневмоний составил 6,9%, а ОРВИ – 93,1% случаев.

Таким образом, при анализе заболеваемости COVID-19 по периодам, было отмечено, что в четвертом и пятом периодах произошло значительное увеличение доли детского населения в общей структуре заболевших. Если в первых трех периодах доля детей была примерно одинаковой – 7,3%, 7,0% и 7,9% соответственно, то в четвертом периоде она составила 10,3%, а в пятом – 15,5%. При сравнении средних возрастов, заболевших в разные периоды, было установлено, что со временем этот показатель уменьшился: с $47,13 \pm 0,074$ (95% ДИ: 46,99-47,28) в первом периоде до $42,50 \pm 0,038$ (95% ДИ: 42,43-42,58) в пятом. Различия статистически значимы во всех периодах ($p < 0,001$). Рост доли детского населения и снижение среднего возраста заболевших COVID-19 в 4 и 5 периодах, в период циркулирования геновариантов Delta и Omicron, свидетельствует об изменении свойств вируса и активном включении в эпидемический процесс детского населения. Изменяющиеся внешние условия вынуждают возбудителя COVID-19 адаптироваться и охватывать все больше групп населения.

Фазовая самоперестройка популяции возбудителя привела к снижению как его вирулентности, так и росту численности геновариантов SARS-CoV-2, что сопровождалось снижением тяжести и изменением клинических форм заболевания. Так, при анализе тяжести течения COVID-19 на территории МО отмечается снижение доли тяжелых случаев: в первом периоде легкие формы составляли 40,2%, средние формы – 37,5%, тяжелые формы – 6,1%; во втором периоде – 59,3%, 29,7% и 3,0%; в третьем – 65,0%, 27,9% и 2,1%; в четвертом – 57,4%, 34,5% и 1,8%; в пятом периоде подъема заболеваемости – 17,4%, 59,0% и 0,4%, соответственно. При изучении среднего возраста пациентов,

госпитализированных с тяжелыми формами COVID-19 наблюдается постепенное увеличение этого показателя с первого по пятый период. В первом периоде средний возраст составлял $66,23 \pm 0,315$ лет (95% ДИ: 65,61-66,85), а уже к пятому периоду он возрос до $74,28 \pm 0,380$ лет (95% ДИ: 73,54-75,03). Важно отметить значительное снижение среднего возраста в третьем периоде до $60,83 \pm 0,348$ лет (95% ДИ: 60,15-61,51). Это совпадает с появлением на территории нового геноварианта Delta (B.1.617.2+AY.*). При сравнении средних возрастов отмечается статистическая значимость различий во всех периодах, кроме пары «Период 1» - «Период 4», в которой различия статистически не значимы. В ходе развития эпидемического процесса COVID-19 на территории МО клинический вариант пневмония регистрировался в первый период в 2-4 раза чаще, чем ОРВИ, однако в пятом периоде подъема заболеваемости соотношение кардинально изменилось: удельный вес пневмоний составил 6,9%, а ОРВИ – 93,1% случаев.

Анализ проявлений COVID-19 в Московской области подтверждает теорию саморегуляции эпидемического процесса, разработанную академиком В.Д. Беляковым. Для сохранения возбудителя как биологического вида необходимо его эволюционное развитие, которое обусловлено нестабильностью генома, мутациями и увеличением гетерогенности популяции вируса SARS-CoV-2 за счет циркуляции как менее, так и более вирулентных вариантов. Этот процесс затем подвергается стабилизирующему отбору, что приводит к формированию эпидемического варианта SARS-CoV-2 обладающего высокой контагиозностью, но умеренной вирулентностью, что обусловлено реализацией возбудителем стратегии выживания в условиях давления нарастающего иммунитета популяции хозяина в ходе эпидемического процесса.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТИВНОГО И РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.

Многообразие источников информации, используемой для оценки эпидемиологической ситуации, обуславливает необходимость создания единой программной платформы для обработки данных и их дальнейшего анализа.

Подсистема сбора, учета и хранения информации в рамках эпидемиологического надзора за COVID-19 в настоящий момент включают в себя сбор сведений о заболеваемости – отчетная форма 1035 «Мониторинг количества заболевших коронавирусной инфекцией, в том числе внебольничными пневмониями, и летальных исходов» и данные о динамике COVID-19 взяты с сервиса визуализации и анализа данных Yandex DataLens [201]; результаты эпидемиологических расследований случаев заболевания – отчетная форма 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию»; результаты лабораторных исследований ПЦР на SARS-CoV-2 – сведения о результатах ПЦР-исследований из 1 771 лабораторий (более 135 миллионов результатов) представленных на платформе агрегации данных «SOLAR»; сведения о циркуляции геновариантов – отчетная форма 1248 «Результаты молекулярно-генетического мониторинга изолятов SARS-CoV-2», сведения о результатах молекулярно-генетического мониторинга от 46 организаций, осуществляющих секвенирование (более 275 тысяч генетических последовательностей) (аналитическая платформа VGARus).

Необходимость использования VI-систем при проведении эпидемиологического анализа возникает при организации командной работы по изучению больших объемов информации, связанных с постоянной оценкой эпидемиологической обстановки. В 2021 году в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора появилась необходимость в таком инструменте и была

поставлена задача разработки инструмента для проведения оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа за новой коронавирусной инфекцией. В ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в 2021 году разработана, а в 2022 году получен патент на программу (номер свидетельства: RU 2021667476) и базу данных (номер свидетельства: RU 2021622334) для визуализации и оперативного эпидемиологического анализа сведений о распространении COVID-19 [34, 34]. Внедрение в работу подобной BI-системы позволило сократить затрачиваемое время на проведение эпидемиологического анализа о распространении COVID-19 с нескольких суток до пары часов, смещая фокус внимания исследователя со сбора и предварительной обработки данных на их анализ.

Программа разработана на базе BI системы Qlik Sense – это набор инструментов и технологий для сбора, анализа и обработки данных. Программа предназначена для обобщения информации из различных источников, расчёта статистических показателей и визуализации данных с целью осуществления оперативного и ретроспективного анализа заболеваемости и распространения COVID-19 в РФ.

Программа Qlik Sense содержит набор команд и подпрограмм, которые позволяют загружать и трансформировать данные из базы данных по заданным алгоритмам, а также визуализировать информацию в графическом и табличном представлении с использованием технологии BI. Программа предназначена для эпидемиологического анализа заболеваемости новой коронавирусной инфекции (COVID-19), мониторинга распространения геновариантов SARS-CoV-2, эпидемиологического прогнозирования развития ситуации в РФ. Формируемая база данных используется для проведения эпидемиологической аналитики по новой коронавирусной инфекции (COVID-19). База содержит структурированную в разрезе субъектов РФ, регионов и дает информацию о динамике заболеваемости, тяжести и клинической форме, гендерно-возрастной структуре, геновариантам, соотношении заражений/летальных исходов; а также международные данные ВОЗ о

заражениях и летальности в разрезе стран и дат, данные о численности стран/субъектов РФ для расчета относительной статистики.

Источники информации для формирования базы данных могут иметь различную структуру организации, формат доступа к ним и быть представлены в виде ежедневных, ежемесячных и ежегодных форм федерального статистического наблюдения, сведения из специализированных отчетных форм и репортов, результаты молекулярно-генетического мониторинга изолятов SARS-CoV-2, демографических сведений Росстат и др. На следующем этапе происходит обработка собранных данных, извлечение, преобразование и складирование данных в единую базу данных. Затем BI-инструмент преобразовывает информацию в графики, таблицы и предоставляет наглядную информацию через Web-интерфейс или настольную версию программы. Схематическое представление о структуре платформы представлено на рисунке 32.

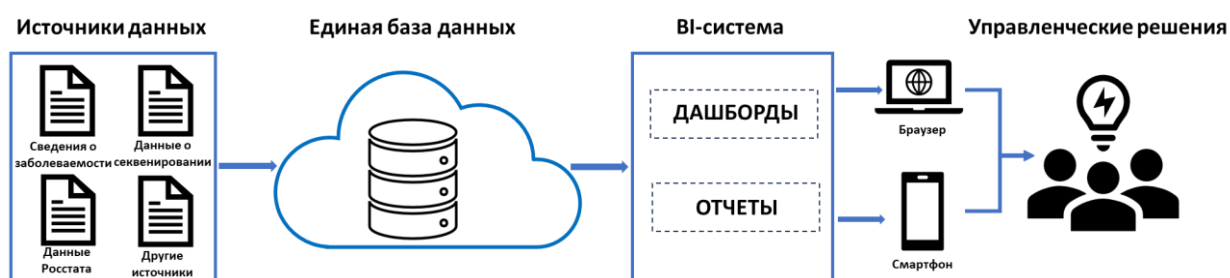


Рисунок 32. Схема информационно-аналитической системы для эпидемиологического анализа за COVID-19

После года эксплуатации инструмента для эпидемиологического анализа на базе BI-системы Qlik Sense, произошел переход на новое программное обеспечение – Superset. Superset предоставляет те же возможности, что и Qlik Sense – автоматический сбор, предварительную обработку и визуализацию данных из различных источников. Из преимуществ следует отметить, что Superset – это современная платформа для исследования и визуализации данных с открытым исходным кодом, т.е. не требует для своей работы регулярного продления подписки или покупки лицензии, а также

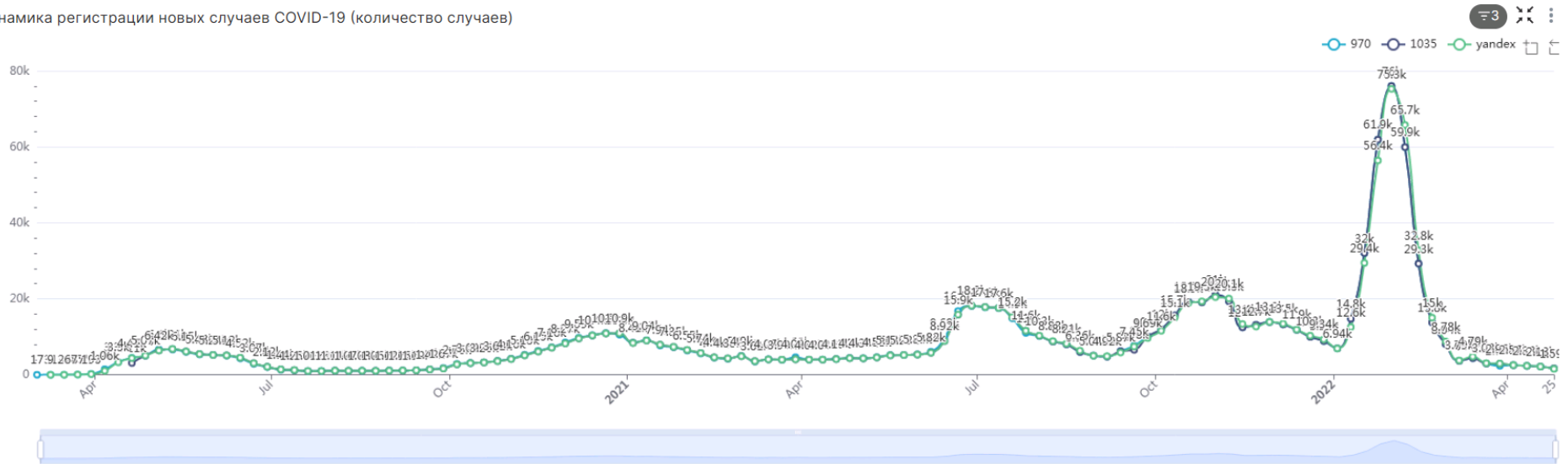
позволяет одновременную работу в системе сразу нескольких пользователей. В 2023 году получен патент на программу (номер свидетельства: RU 2023664835) и базу данных (номер свидетельства: RU 2023622191) для визуализации и оперативного эпидемиологического анализа сведений о распространении COVID-19 [35, 37].

Разработанная система позволяет агрегировать информацию из разрозненных источников в единую базу с предоставлением доступа к данным всем привлекаемым к работе специалистам, гибко настраивать параметры отбора и расчета дополнительных показателей, широко использовать элементы визуализации, что позволяет значительно расширить аналитические возможности при проведении оперативного и ретроспективного анализа заболеваемости (рис. 33).

Разработанная система позволяет визуализировать данные о гендерно-возрастной структуре, тяжести и клинических формах заболевания. Пересчет показателей заболеваемости на 100 тысяч в гендерно-возрастной группе производится автоматический (рис. 34).

Сведения о тяжести и формах заболевания выводятся в соответствии с настроенным ранее фильтром по субъекту и анализируемому периоду (рис. 35).

Динамика регистрации новых случаев COVID-19 (количество случаев)



Динамика регистрации новых случаев COVID-19 (на 100 тыс)

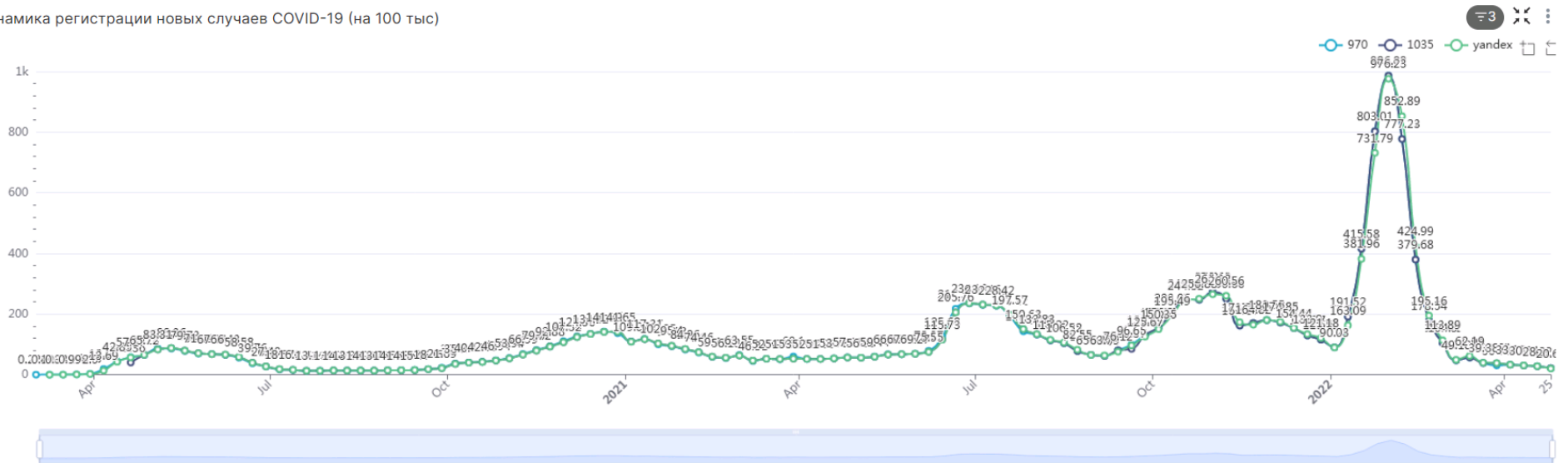


Рисунок 33. Визуализация данных заболеваемости COVID-19 в Московской области из различных источников (абсолютные и относительные показатели)

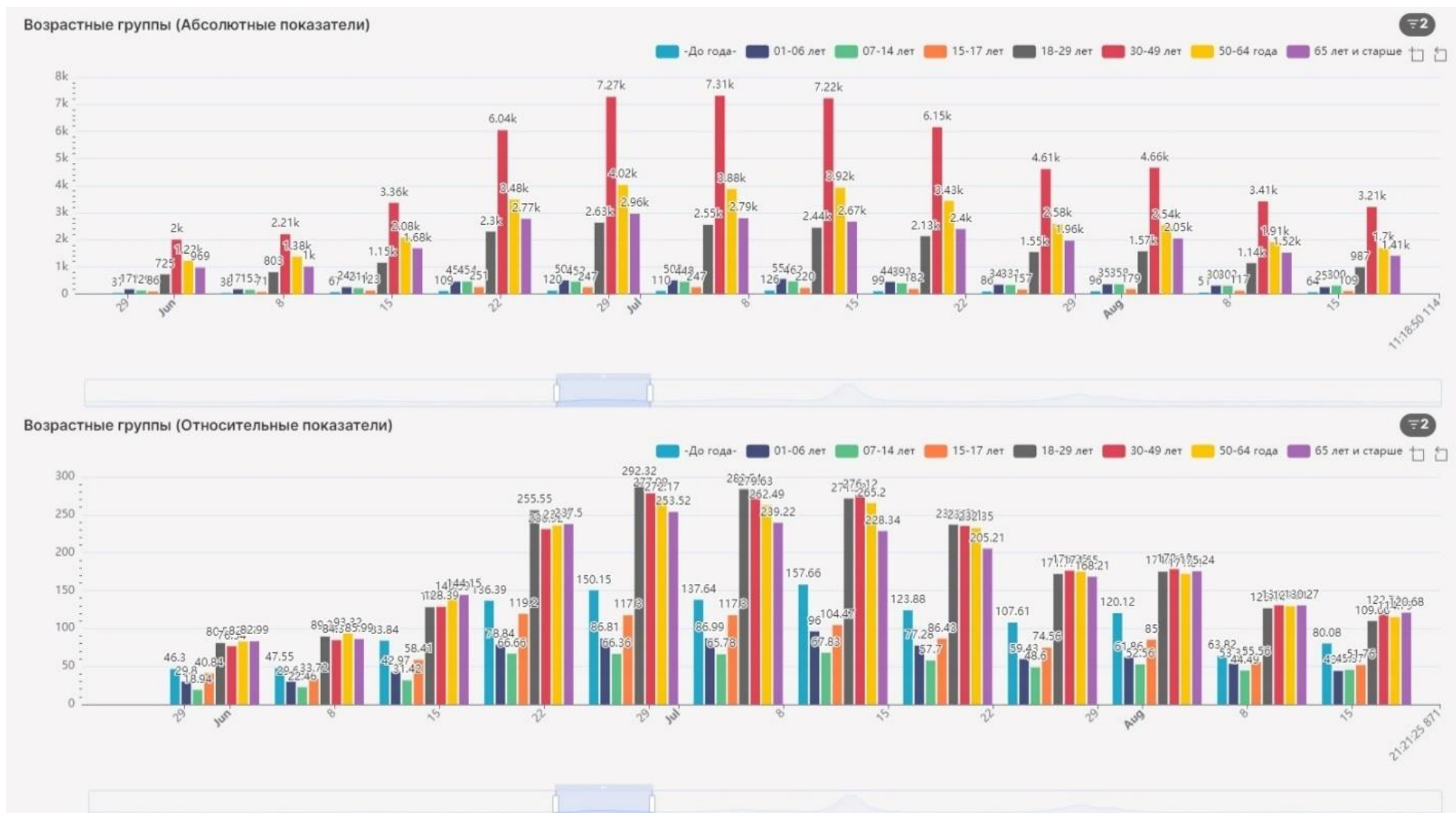


Рисунок 34. Пример визуализации данных возрастной структуры заболевших COVID-19 в Московской области за период с 31.05.2021 по 15.08.2021 гг. (абсолютные и относительные показатели).



Рисунок 35. Пример визуализации данных о тяжести и клинических формах заболевания заболевших COVID-19 в Московской области за 2021 г.

Аналитическая платформа оперативно и с минимальными затратами времени (несколько часов) способна осуществлять оценку динамики и уровня заболеваемости COVID-19 на территории отдельных субъектов РФ с учетом разделения на гендерно-возрастные группы, клинические формы заболевания и особенности структуры циркулирующих на данной территории геновариантов. Дает возможность выявлять наиболее неблагополучные территории и определять тенденцию развития эпидемического процесса, а также выявлять предикторы неблагоприятного развития эпидемической ситуации в субъектах РФ.

Таким образом, разработанная информационно-аналитическая система показала свою необходимость как часть системы эпидемиологического надзора за COVID-19 и является важным инструментом в борьбе с распространением заболевания. Во время распространения COVID-19 появилась необходимость разработки и внедрения BI-систем при проведении эпидемиологического анализа в случае, когда требуется командная работа по изучению больших объемов информации, связанных с постоянной оценкой эпидемиологической обстановки. Программы для оперативного эпидемиологического анализа имеют широкий спектр возможностей, которые позволяют проводить различные виды анализа данных и получать ценную информацию о распространении заболевания COVID-19.

Одной из основных возможностей разработанной платформы является анализ временных рядов заболеваемости, позволяет выявлять тенденции в распространении инфекции, определять пики заболеваемости и прогнозировать дальнейшее развитие эпидемии. Позволяет на основе данных о динамике, структуре и молекулярно-генетическом мониторинге проводить анализ данных по мерам, принимаемым для предотвращения распространения инфекции. Это позволяет оценить эффективность мер и принимать решения о необходимости введения дополнительных мер, позволяют проводить прогнозирование заболеваемости и определять вероятность возникновения новых эпидемических вспышек и принимать меры по их предотвращению.

Использование такой информационно-аналитической системы позволяет проводить как оперативный, так и ретроспективный эпидемиологический анализ. В случае оперативного эпидемиологического анализа использование таких систем позволяет в краткие сроки решать следующие задачи: отслеживание уровня, структуры и динамики заболеваемости на обслуживаемой территории; оценка эпидемической ситуации; выявление факторов риска, влияющих на эпидемический процесс; установление причин заболеваемости. При проведении ретроспективного эпидемиологического анализа осуществляется изучение структуры и уровня инфекционной заболеваемости, включая показатели заболеваемости, смертности, нетрудоспособности и инвалидности; исследование изменений в показателях заболеваемости на протяжении длительного периода времени – среднего уровня заболеваемости за несколько лет и инцидентности в текущем году; оценка частоты случаев заболевания, изучение изменений в заболеваемости на протяжении года, включая общий уровень заболеваемости за год, периоды сезонных подъемов и случаи заболеваний во время эпидемий; анализируется влияние различных факторов риска, таких как возрастные и профессиональные, на частоту заболеваний.

Программы для оперативного эпидемиологического анализа имеют широкий спектр возможностей, которые позволяют проводить различные виды анализа данных и получать ценную информацию о распространении заболевания COVID-19. Они являются важным инструментом в борьбе с распространением инфекции и позволяют оперативно реагировать на изменения в эпидемической ситуации.

ГЛАВА 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический надзор — это комплексный механизм непрерывного и всестороннего мониторинга за эпидемическим процессом конкретного заболевания на определенной территории. Целью надзора является улучшение и повышение эффективности профилактических и противоэпидемических мер (рис. 36).

Растущая угроза новых и вновь возникающих патогенов требует общего видения в отношении разработки новых механизмов эпидемиологического надзора, позволяющих быстро характеризовать патогены (молекулярно-генетический мониторинг за возбудителем или Геномный надзор – по определению ВОЗ) [9, 10].

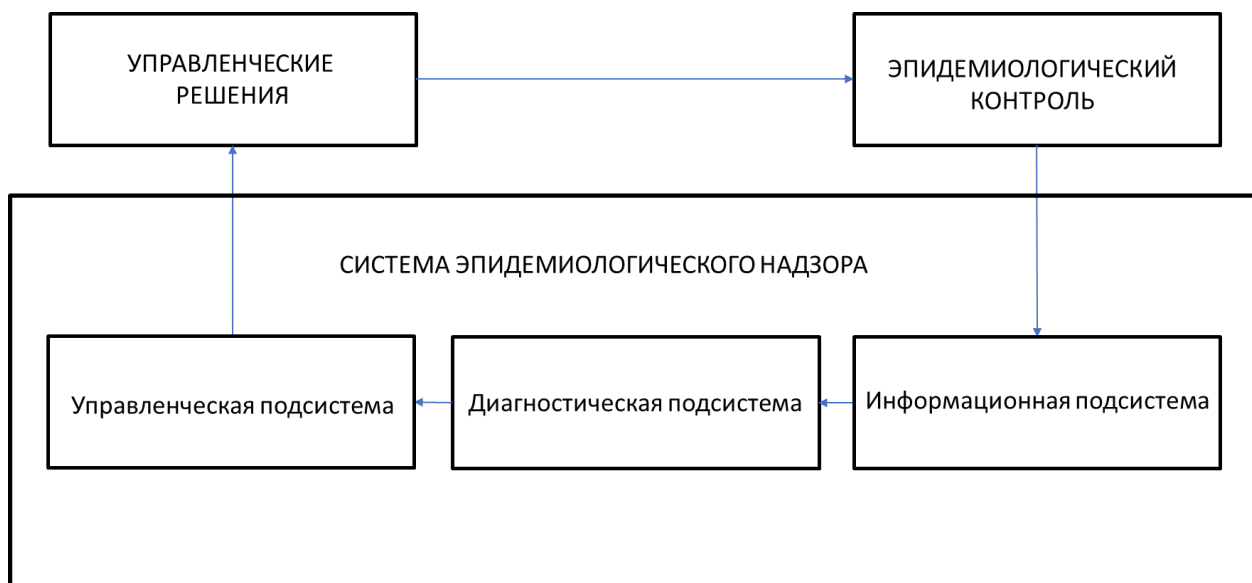


Рисунок 36. Схема системы эпидемиологического надзора и управления эпидемическим процессом

Эпидемиологический надзор осуществляется посредством трех взаимодействующих подсистем: информационной, диагностической и управленческой. Информационная подсистема является основной

составляющей эпидемиологического надзора. В рамках данной подсистемы осуществляется сбор и регистрация всех проявлений заболеваний, а также отслеживается динамика распространения, заболеваемости, смертности и летальности. Количество информации, необходимой в каждом отдельном случае, зависит от характеристик эпидемиологии конкретного заболевания и доступных ресурсов противоэпидемической системы для обеспечения необходимой информацией в определенных условиях места и времени.

Информационный этап включает в себя:

1. сбор данных,
2. передачу информации,
3. обработку информации,
4. хранение данных,
5. преобразование информационных материалов.

Диагностическая подсистема предусматривает проведение предэпидемической диагностики (выявление и анализ факторов риска, которые могут привести к возникновению или распространению эпидемии), установление эпидемиологического диагноза (определение типа эпидемического процесса, его источника, путей и факторов передачи, а также групп населения, подверженных риску) и прогнозирование эпидемиологической ситуации через анализ многочисленных информационных источников, включая оценку вероятности возникновения, распространения и тяжести эпидемии на основе данных о заболеваемости, факторах риска и эффективности превентивных мероприятий..

Предэпидемическая диагностика направлена на оперативное выявление сигналов и индикаторов, указывающих на потенциальное ухудшение эпидемической обстановки. Это достигается за счет непрерывного отслеживания инцидентности заболеваний и других важных параметров, предоставляющих информацию о возможном нарастании эпидемической активности [4]. Основная задача такой диагностики — предупредить о развитии эпидемической ситуации, которая может перейти из обычного

состояния для определенной территории и времени в критическое. Предэпидемическая диагностика направлена на прогностические цели, то есть на предвидение возможного ухудшения эпидемиологической ситуации на основе ранних признаков активизации эпидемического процесса. Предэпидемическая диагностика направлена на прогностические цели, то есть на предвидение возможного ухудшения эпидемиологической ситуации на основе ранних признаков начала эпидемического процесса. Предпосылки ухудшения эпидемиологической ситуации — это естественные и социальные факторы, которые способствуют активизации эпидемического процесса, воздействуя на механизм передачи возбудителя и на популяции паразита, переносчика или хозяина. Предвестники — это признаки начала усиления эпидемического процесса, характерные для каждой группы инфекционных заболеваний. Типичные признаки ухудшения эпидемиологической ситуации при конкретном инфекционном заболевании зависят от механизма передачи возбудителя. Проведение предэпидемической диагностики требует согласованной работы эпидемиологов и гигиенистов, а также оперативного обмена информацией о эпидемиологической обстановке и санитарно-гигиеническом состоянии. Установление эпидемиологического диагноза осуществляется в процессе ретроспективного и оперативного анализа эпидемиологических данных.

Управленческая система эпидемиологического надзора — это комплекс мероприятий, направленных на организацию и координацию деятельности всех подсистем системы эпидемиологического надзора. Она включает в себя следующие элементы:

1. Нормативно-правовая база – законы, постановления, инструкции, регламентирующие деятельность системы эпидемиологического надзора.
2. Организационная структура – установление иерархии и подчиненности между различными учреждениями и организациями, занимающимися эпидемиологическим надзором.

3. Финансирование – выделение средств на обеспечение деятельности системы эпидемиологического надзора.

4. Кадровое обеспечение – подготовка и обучение кадров, занимающихся эпидемиологическим надзором.

5. Мониторинг и оценка эффективности – систематический анализ и оценка деятельности системы эпидемиологического надзора с целью выявления проблем и улучшения ее работы.

6. Информационная система – создание и поддержка базы данных, обеспечивающей сбор, хранение и анализ данных о частоте встречаемости и распространении инфекционных болезней.

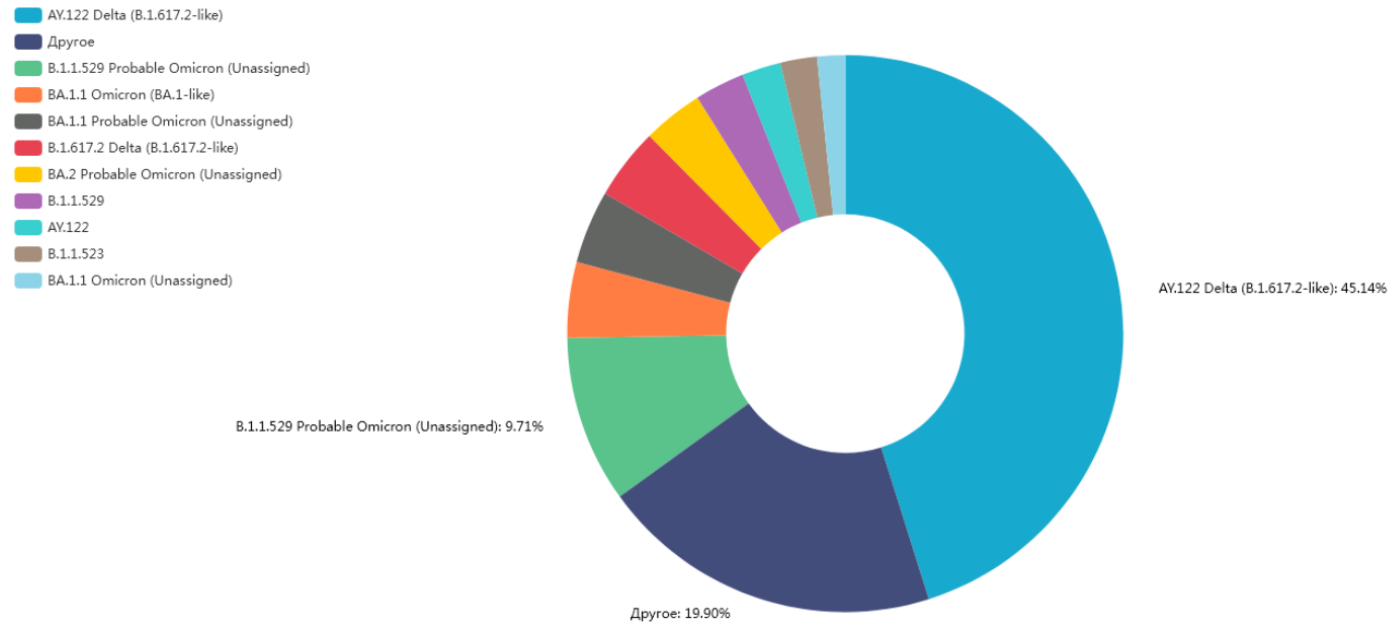
7. Координация работы – представляет собой процесс, направленный на обеспечение эффективного взаимодействия и партнерства между разнообразными организациями и институтами, задействованными в процессе эпидемиологического мониторинга, с целью наиболее эффективного управления и минимизации распространения инфекционных заболеваний.

Все эти элементы взаимодействуют между собой и образуют управленческую систему эпидемиологического надзора, которая позволяет эффективно контролировать распространение инфекционных заболеваний и принимать меры по их предотвращению и лечению.

Подсистема сбора, учета и хранения информации в рамках эпидемиологического надзора за COVID-19 в настоящий момент включают в себя как сбор сведений о заболеваемости, результатов лабораторных исследований ПЦР на SARS-CoV-2, так и сведения о циркуляции геновариантов – отчетная форма 1248 «Результаты молекулярно-генетического мониторинга изолятов SARS-CoV-2», сведения о результатах молекулярно-генетического мониторинга от организаций, осуществляющих секвенирование и предоставляющие информацию в единую базу данных аналитической платформы VGARus. Данные, загружаемые в базу данных VGARus, содержат в себе не только информацию о генетической последовательности образца прошедшего секвенирование, но и значительный

объем метаданных – временные характеристики (дата заболевания, забора, секвенирования, загрузки образца), географические характеристики (место заболевания, забора образца, страна прибытия исследуемого пациента), гендерно-возрастные характеристики пациента у которого был отобран образец и многое другое представляющее ценность для эпидемиологического анализа, но вызывающие сложности в виду их большого объема. Молекулярно-генетический мониторинг подразумевает обработку и анализ таких больших объемов данных, а разработанная аналитическая система обладает возможностью эффективно обрабатывать и анализировать такое количество данных, что позволяет проводить более глубокое и детальное исследование.

Внедрение в разработанную информационно-аналитическую систему базы данных платформы агрегирования результатов расшифровок генома позволило организовать оперативный молекулярно-генетического мониторинга изолятов SARS-CoV-2. Информация из аналитической платформы VGARus загружается автоматически с заданной периодичностью. Разработанная информационно-аналитическая платформа привносит элемент интерактивности при проведении эпидемиологического анализа, мгновенно отвечая на изменение интересующих исследователя параметров, реализованных с помощью специальных фильтров. Реализована возможность фильтровать данные по отдельным субъектам РФ, по необходимым исследователю временным рамкам (в том числе с группировкой по дням, неделям, месяцам и годам), группировки данных по разным полям (по дате забора материала или дате готовности результата) или вести поиск интересующего исследователя штамма на территории и временном промежутке. Платформа предоставляет возможность визуализации данных в виде графиков, диаграмм, таблиц и дашбордов, что позволяет легче интерпретировать результаты и делать выводы на основе визуального представления информации (рис. 37, рис. 38).



Геноварианты

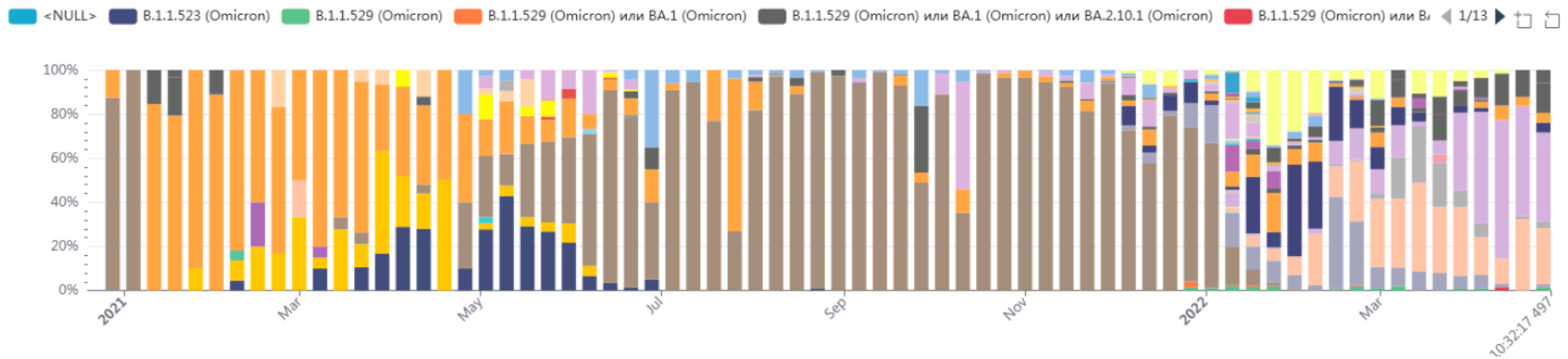


Рисунок 37. Визуализации данных о геновариантах SARS-CoV-2 выявленных на территории Московской области с 38 недели 2020 г. по 17 неделю 2022 г.

CMD_COVID-19 ☆

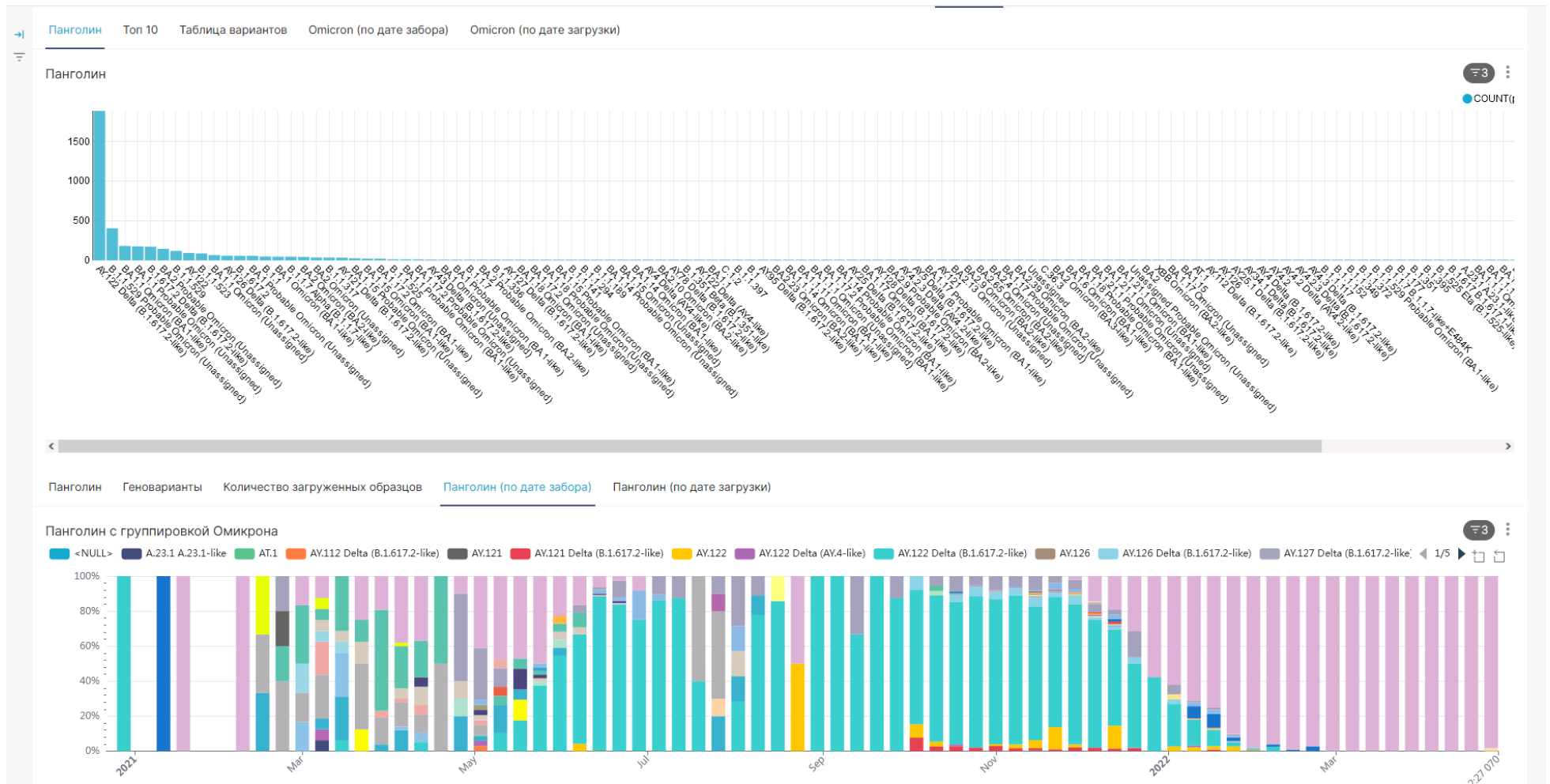


Рисунок 38. Визуализации данных о геновариантах SARS-CoV-2 выявленных на территории Московской области с 38 недели 2020 г. по 17 неделю 2022 г.

Таким образом, внедрение в информационно-аналитическую платформу данных молекулярно-генетического мониторинга позволяет оперативно и с минимальными затратами времени осуществлять оценку распространенности новых и уже известных геновариантов на исследуемой территории. Автоматизация процесса предварительной обработки данных упрощает процесс анализа и обмена информацией между специалистами, повышает эффективность работы и точность результатов. Дает возможность в короткие сроки выявлять наиболее неблагоприятные территории и определять тенденцию развития эпидемического процесса, проводить анализ циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2, позволяющий динамически отслеживать смену доминирующих геновариантов и характер их циркуляции по всем регионам РФ. Указанная программа дает вести активный поиск новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 с проведением их полногеномного анализа и установлением особенностей генома, кроме того, выявлять предикторы неблагоприятного развития эпидемической ситуации в субъектах РФ.

Внедрение в разработанную информационно-аналитическую систему данных молекулярно-генетического мониторинга показала свою необходимость как часть системы эпидемиологического надзора за COVID-19 и является важным инструментом предотвращения распространения заболевания. Высокая изменчивость возбудителя COVID-19 показала необходимость разработки и внедрения ИТ-систем для оценки циркулирующих геновариантов и контроля эпидемиологической обстановки.

Одной из основных возможностей разработанной платформы является не только оценка динамики и структуры геновариантов SARS-CoV-2 на территории, но и оценка особенностей уровня заболеваемости, гендерно-возрастной структуры, структуры тяжести и клинических форм заболевания в период распространения того или иного геноварианта возбудителя, что позволяет прогнозировать дальнейшее развитие эпидемического процесса. Позволяет на основе анализируемых данных принимать обоснованные

решения об объеме и перечне принимаемых управленческих решений для предотвращения распространения инфекции. Позволяет принимать решения о необходимости введения дополнительных профилактических и противоэпидемических мер и оценить эффективность уже принятых. Позволяют проводить прогнозирование заболеваемости и определять вероятность возникновения новых эпидемических вспышек и принимать меры по их предотвращению.

Информационно-аналитическая система на основе данных молекулярно-генетического мониторинга позволяет проводить оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ. В случае оперативного эпидемиологического анализа система позволяет своевременно выявлять на территории новые варианты вируса, которые ввиду наличия новых мутаций могут иметь изменения трансмиссивных и вирулентных свойств, позволяет отслеживать географические пути распространения вируса и давать прогнозы по развитию эпидемического процесса. Ретроспективный эпидемиологический анализ на основе данных молекулярно-генетического мониторинга позволит оценить динамику и структуру геновариантов циркулировавших на территории, оценить факторы способствовавшие распространению новых геновариантов, факторов способствовавших развитию эпидемического процесса, позволит понять насколько эффективны были меры контроля распространения вируса в прошлом, что позволит более точно принимать управленческие решения, прогнозировать и принимать меры по предотвращению новых вспышек заболевания.

Широкий спектр возможностей, предоставляемых программой для оперативного эпидемиологического анализа, позволяют проводить различные виды анализа данных и получать ценную информацию о распространении заболевания COVID-19. Они являются важным инструментом в борьбе с распространением инфекции и позволяют оперативно реагировать на изменения в эпидемической ситуации. В результате организации молекулярно-генетического мониторинга стало ясно, что все подсистемы

эпидемиологического надзора претерпели изменения с учетом использования инновационных платформенных решений, которые объединили информационную и диагностическую подсистемы в единый эпидемиологический инструмент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень заболеваемости COVID-19 в Московской области по сравнению с другими регионами Российской Федерации, наличие отдельных особенностей субъекта (близость к крупнейшему мегаполису – г. Москве, большая численность и плотность населения, высокая экономическая и социальная активность, интенсивные туристические пути и трудовая миграция) определили свои особенности проявления эпидемического процесса COVID-19 и требовали их изучения [8, 11, 12, 19, 20, 23, 42, 47].

За последние годы изучение геномных последовательностей различных патогенных микроорганизмов стали играть важную роль в выявлении и ликвидации вспышек инфекционных болезней, а также в создании лечебно-диагностических препаратов, вакцин и противоэпидемических мер. Важность геномных последовательностей стала еще более очевидной с появлением нового коронавируса SARS-CoV-2 [95, 99, 116, 136, 141, 153, 163, 164, 166, 172, 190]. Анализ этих данных в режиме реального времени непосредственно влияет на принимаемые меры в области санитарно-эпидемиологического благополучия.

Оценка динамики распространения известных и новых генетических вариантов SARS-CoV-2 на различных территориях России является крайне важной. Российская платформа VGARus, базирующаяся в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, предоставляет непрерывный мониторинг и обнаружение генетических вариантов SARS-CoV-2.

Во время распространения COVID-19 появилась необходимость использования BI-систем при проведении эпидемиологического анализа в случае, когда требуется командная работа по изучению больших объемов информации, связанных с постоянной оценкой эпидемиологической обстановки. Внедрение таких систем в работу позволило ускорить проведение эпидемиологического анализа сместив внимание со сбора и предварительной обработки информации на их непосредственный анализ.

В работе были проанализированы особенности эпидемиологии инфекций, вызванных коронавирусами, в том числе и новой коронавирусной инфекцией, особенности эпидемиологического надзора за COVID-19 на территории РФ и возможности применения молекулярно-биологических методов в системе эпидемиологического надзора за COVID-19.

В ходе изучения динамики и структуры заболеваемости новой коронавирусной инфекции на территории Московской области были выявлены свои особенности. Так, с 2020 по 2022 гг. выявлено пять периодов роста/снижения заболеваемости, причем максимальный уровень заболеваемости в каждом из периодов был выше, чем в предыдущем ($p < 0,001$): 86,89, 142,47, 235,19, 272,60 и 986,11 на 100 тыс. населения, соответственно. Полученные данные полностью совпадают с динамикой эпидемического процесса в целом на территории РФ [24, 39, 42, 43, 50, 51, 57, 58] и схожи с официальными статистическими данными представленными на сайте ВОЗ [83]. Согласно ним, максимальный уровень заболеваемости приходится на первые недели 2022 года – период активного распространения нового на тот момент геноварианта Omicron. Так в США максимальный уровень заболеваемости приходится на 2 неделю 2022 года (10.01.-16.01.2022 г.) и составляет 1723,92 на 100 тыс. населения, в Великобритании на 5 неделе (31.01.-06.02.2022 г.) – 2159,33 на 100 тыс. населения, в Канаде на 1 неделе 2022 года – 759,25 на 100 тыс. населения [83]. В Австрии и Германии отмечается некоторые отличия – максимальный уровень заболеваемости COVID-19 приходится на 14 (04.04.-10.04.2022 г.) и 15 (11.04.-17.04.2022 г.) недели 2022 года, соответственно и заболеваемость составляет 3583,79 и 1930,51 на 100 тыс. населения [83].

При сравнительной оценке эпидемического процесса на территории РФ отмечается, что начало эпидемического роста в мегаполисах и крупных агломерациях происходило раньше, чем в других регионах. Так, в Московской области начало роста заболеваемости было зарегистрировано на 15 неделе 2020 г. (06.04.-12.04.2020 г.), с пиком заболеваемости на 19 неделе 2020 г.

(04.05.-10.05.2020 г.) – 86,89 на 100 тыс. населения, а в остальных субъектах РФ - на 17 неделе 2020 г. (20.04.-26.04.2020 г.) с максимальным уровнем заболеваемости на 25 неделе 2020 г. (15.06.-21.06.2020 г.) – 36,33 на 100 тыс. населения. Эта тенденция сохранялась на протяжении последующих четырех подъемов заболеваемости COVID-19 в РФ. Анализ распространения инфекции на начальных этапах пандемии показывает последовательное включение в эпидемический процесс городских округов Московской области. Следует отметить распространение эпидемического процесса от центра (округов, прилегающих к г. Москва) к периферии Московской области. Схожие тенденции развития эпидемического процесса регистрировались и в других странах. Так в США, по данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention), таким центром распространения COVID-19 являлся город Нью-Йорк, на долю которого в июне 2020 года пришлось примерно 10,8% всех случаев и 19,8% смертей от COVID-19 в США [72, 75].

Важно отметить, что именно множественные мутации, присущие геновариантам «Delta» и «Omicron» привели к существенным изменениям вирусологических свойств SARS-CoV-2, таких как вирулентность и контагиозность [168, 192].

Анализ данных секвенированных образцов SARS-CoV-2 с территории Московской области показал динамическую смену одного доминирующего геноварианта над другим: с мая по декабрь 2021 г. превалировал генетический вариант Delta, его доля среди всех выявленных вариантов составляла более 99,9%; в декабре 2021 г. генетический вариант Omicron начал вытеснять вариант Delta и превалирует по настоящее время, его доля в этот период также составлял более 99,9%. При детальном изучении распространения геновариантов показано, что внутри «материнских» линий Delta и Omicron так же происходили изменения. Так помимо классического геноварианта Delta – B.1.617.2, на территории Московской области зарегистрирована циркуляция еще 20 сублиний AY.*, наибольшее распространение из которых получил AY.122 – 42,7% от общего количества образцов Delta. При изучении образцов

геноварианта Omicron всего идентифицировано 50 сублиний, из которых некоторые представлены единичными образцами и не получили значительного распространения, а другие ввиду своего эволюционного преимущества доминировали в тот или иной период распространения Omicron. Так происходила последовательная смена сублинии BA.1 на BA.2.

С развитием эпидемического процесса на территории Московской области отмечено увеличение доли детского населения в четвертом и пятом периодах: если в первых трех периодах доля детского населения была примерно одинаковой – 7,3%, 7,0% и 7,9%, соответственно, то в 4 периоде – 10,3%, а в 5 периоде – 15,5%. Средний возраст больного COVID-19 на территории Московской области составил $45,10 \pm 0,021$ лет (95% ДИ: 45,06-45,14 лет). При сравнении средних возрастов, заболевших в различные периоды установлено, что со временем произошло уменьшение этого показателя: с $47,13 \pm 0,074$ (95% ДИ: 46,99-47,28) в первом периоде, до $42,50 \pm 0,038$ (95% ДИ: 42,43-42,58) в пятом. Различия статистически значимы во все периоды ($p < 0,001$). Схожие данные были получены в ходе исследования заболеваемости детского населения г. Москвы за период с 2020 по 2022 год, где показано активное включение в эпидемический процесс в четвертом и пятом периодах детского населения и изменения структуры заболеваемости в ее отдельных возрастных группах [32]. Так, по данным автора исследования, доля детей грудного и младенческого возраста в первом периоде составляла 28,8%, а к четвертому и пятому периоду возросла до 33,2% и 49,0%, соответственно и уменьшение доли детей школьного возраста с 60,9% в первом периоде до 49,4% в четвертом и 36,0% в пятом периоде. Аналогичные данные приводятся и в зарубежных источниках. Так, согласно данным Американской академии педиатрии, за период с 1 июля 2021 г. по 28 октября 2021 г., период доминирования геноварианта Delta, заболеваемость детского населения в возрасте от 0 до 17 лет увеличилась в двое, по сравнению с периодом с 1 января 2021 г. по 1 июля 2021 г. [80]. Данные в Европе за этот период также соответствуют данным в США [88]. С появлением вариантов

Омикрона в конце ноября 2021 года за последний месяц было обнаружено массовое увеличение подтвержденных случаев заболевания среди детей как в американских, так и в европейских странах [62, 84, 175]. Подсчитано, что еженедельный темп роста числа случаев заболевания среди детей в США, в период появления на территории геноварианта Omicron, с 1 декабря 2021 г. по 20 января 2022 г. был примерно в 13 раз выше, чем в период доминирования геноварианта Delta, с 1 июля 2021 г. до 1 ноября 2021 г.

При анализе заболеваемости COVID-19 на территории Московской области по периодам подъёма заболеваемости распределение степеней тяжести течения COVID-19 отмечается снижение доли тяжелых случаев ($p < 0,001$): в первый период удельный вес легких форм – 40,2%, средних форм тяжести – 37,5% и тяжелых форм – 6,1%; во второй 59,3%, 29,7% и 3,0%; в третий 65,0%, 27,9% и 2,1%; в четвертый 57,4%, 34,5% и 1,8%; в пятый период подъёма заболеваемости 17,4%, 59,0% и 0,4%, соответственно. При анализе среднего возраста госпитализированных с тяжелыми формами отмечается рост среднего возраста с 1 периода по 5 – с $66,23 \pm 0,315$ лет (95% ДИ: 65,61-66,85) до $74,28 \pm 0,380$ лет (95% ДИ: 73,54-75,03). Так же следует отметить значительное снижение среднего возраста в 3 периоде до $60,83 \pm 0,348$ лет (95% ДИ: 60,15-61,51), что совпадает с появлением на территории нового геноварианта Delta (B.1.617.2+AY.*). При сравнении средних возрастов отмечается статистическая значимость различий во все периоды, кроме пары «Период 1» – «Период 4» в котором различия статистически не значимы. По мере развития пандемии COVID-19 на территории Московской области диагноз пневмонии регистрировался в первом периоде в 2-4 раза чаще, чем диагноз ОРВИ, однако в период пятого подъёма заболеваемости соотношение кардинальным образом изменилось: удельный вес пневмоний составил 6,9%, а ОРВИ – 93,1% случаев.

Данные нашего исследования согласуются с данными исследований зарубежных коллег. В исследовании, проведенном Maslo S. et. all (2022 г.), было проведено сравнении четырех подъемов заболеваемости COVID-19 на

территории Южно-Африканской Республики: 1 период – с июня по август 2020 г. (распространение «дикого типа» SARS-CoV-2), 2 период – с ноября 2020 г. по январь 2021 г. (геновариант Beta), 3 период – с мая по сентябрь 2021 г. (геновариант Delta) и 4 период – с ноября по декабрь 2021 г. За исследуемый период в исследование было включено 17 200 человек: в 1 период – 3875 чел., в 2 период – 4632 чел., в 3 период – 6342 чел. и в 4 период – 2351. В ходе исследования отмечено уменьшения медианы возраста заболевших с 53 (IQR 31,25-74,75) лет в первом периоде до 36 (IQR 4,0-68,0) лет в пятом периоде ($p < 0,001$). Также в данном исследовании в пятом периоде отмечается снижение доли пациентов, которым потребовалась госпитализация в реанимационное отделение, в 2 раза и уменьшение летальности в пятом периоде более чем в 10 раз ($p < 0,001$) [134]. Эти результаты были подтверждены данными из Канады и Великобритании [178, 179]. Стоит отметить, что именно множественные мутации, характерные для геноварианта «Omicron», привели к существенным изменениям вирусологических свойств SARS-CoV-2, а именно: более высокая контагиозность, уклонение от иммунного ответа и изменение тропизма. При этом была отмечена сниженная вирулентность варианта «Omicron» [168, 192].

В ходе работы описана возможность применения специализированных BI-систем для проведения как оперативного, так и ретроспективного эпидемиологического анализа. В случае оперативного эпидемиологического анализа использование таких систем позволяет в краткие сроки решать следующие задачи: отслеживание уровня, структуры и динамики заболеваемости на обслуживаемой территории; оценка эпидемической ситуации; выявление факторов риска, влияющих на эпидемический процесс; установление причин заболеваемости. При проведении ретроспективного эпидемиологического анализа: анализ уровня и структуры инфекционной заболеваемости (заболеваемость, смертность, инвалидность, нетрудоспособность); анализ многолетней динамики заболеваемости (периодичность, средний уровень за несколько лет, заболеваемость в

анализируемом году); анализ годовой динамики заболеваемости (уровень круглогодичной заболеваемости, сроки начала и окончания сезонных подъемов, заболеваемость во время эпидемических вспышек); анализ заболеваемости по факторам риска (возрастные, профессиональные).

Необходимость использования ВІ-систем при проведении эпидемиологического анализа возникает при организации командной работы по изучению больших объемов информации, связанных с постоянной оценкой эпидемиологической обстановки. В 2021 году в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора появилась необходимость в таком инструменте и была поставлена задача разработки инструмента для проведения оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа за новой коронавирусной инфекцией. На основании проделанной работы были созданы программы для ЭВМ «Эпидемиологическая аналитика по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», «Аналитическая платформа для анализа эпидобстановки по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», предназначенные для работы с эпидемиологическими данными, связанными с заболеваемостью COVID-19. Программа позволяет проводить анализ данных как на уровне всей России, так и на уровне отдельных регионов, с учетом пола, возраста, социального статуса пациентов. Результаты анализа представляются в виде графиков, таблиц и диаграмм, имеют гибкую систему фильтрации данных по заданным параметрам, которые позволяют быстро и наглядно оценить текущую ситуацию и прогнозировать развитие эпидемии. Также были созданы базы данных «Централизованная база данных для построения эпидемиологической аналитики по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и «Сведения эпидемиологического характера для функционирования аналитической платформы для анализа эпидобстановки по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», содержащие информацию о зарегистрированных случаях заражения вирусом COVID-19. Данные включают в себя информацию о местоположении, возрасте, поле, симптомах, диагнозах и исходах заболевания. В базе данных также содержится информация о медицинском

обслуживании, автоматизированном тестировании и мерах по борьбе с распространением вируса, таких как запреты на передвижение, предоставление медицинских услуг. Структура базы данных состоит из соединенных между собой таблиц, содержащих информацию о данных исследований и статистики по заболеваемости и лечению.

Таким образом, программы, предназначенные для оперативного эпидемиологического анализа, обладают широким спектром возможностей. Они позволяют проводить различные виды анализа данных и получать ценную информацию о распространении COVID-19. Эти программы являются важным инструментом в борьбе с распространением инфекции и позволяют оперативно реагировать на изменения в эпидемической ситуации. Благодаря организации молекулярно-генетического мониторинга стало ясно, что все подсистемы эпидемиологического надзора претерпели изменения. Использование инновационных платформенных решений объединило все подсистемы в единый эпидемиологический инструмент.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемический процесс COVID-19 на территории Московской области за исследуемый период времени (02.03.2020-01.05.2022 гг.) характеризовался волнообразной динамикой заболеваемости с периодами подъемов и спадов. Выявлено пять периодов роста/снижения заболеваемости и уровень заболеваемости в каждом из периодов был выше, чем в предыдущий ($p < 0,001$): 86,89, 142,47, 235,19, 272,60 и 986,11 на 100 тыс. населения, соответственно. Максимальный показатель заболеваемости был в пятый период подъема заболеваемости на 5 неделе 2022 года (31.01. – 06.02.2022 г.) и составил 986,11 на 100 тыс. населения.

2. Сравнительный анализ показателей заболеваемости населения новой коронавирусной инфекции в г. Москве и Московской области показал, что в Москве уровень заболеваемости превышал в 3,8 раз - в первый, 2,7 раз - во второй, 1,8 раз - в третьей, 1,4 раз - в четвертый и 1,3 раз в пятые периоды подъема заболеваемости населения, чем в Московской области ($p < 0,001$), а рост заболеваемости в Московской области, во все периоды, кроме второго, происходил на 1-2 недели позже ($p < 0,001$), чем в Москве. При анализе распространения инфекции на начальных этапах пандемии показывает последовательное включение в эпидемический процесс городских округов Московской области. Следует отметить распространение эпидемического процесса от центра (округов, прилегающих к городу Москва) к периферии Московской области.

3. На территории Московской области установлена смена доминирующих геновариантов: в мае 2021 года – геновариант Delta, декабрь 2021 г. – генетический вариант Omicron. В общей структуре образцов геноварианта Delta наибольший удельный вес приходилось на «материнский» вариант B.1.617.2 – 54,1% и сублинию AY.122 – 42,7% от общего количества образцов Delta. Наибольший удельный вес в структуре образцов геноварианта

Omicron приходился на BA.1 – 52% и BA.2 – 32, а на «материнский» вариант Omicron (B.1.1.529) приходилось 16%.

4. Установлена прямая зависимость тяжести течения заболевания COVID-19 на территории Московской области от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2. В периоды распространения «Уханьского» геноварианта доля тяжелых случаев заболевания составляло 6,1% и 3,0% в первый и второй период, соответственно. В периоды распространения геноварианта Delta удельный вес тяжёлых форм среди заболевших был в 1,43-3,39 раза ниже ($p < 0,001$) – 2,1% в третий и 1,8% в четвертый период. В период циркуляции Omicron отмечается дальнейшее снижение доли тяжелых случаев заболевания – 0,4%: меньше в 4,50-5,25 раза, чем в период распространения геноварианта «Delta» ($p < 0,001$) и меньше в 7,50-15,25 раза, чем в период распространения «Уханьского» геноварианта ($p < 0,001$). Следует отметить наличие прямой и статистически значимой ($p < 0,001$) силы между возрастом и степенью тяжести заболевания – чем старше был возраст заболевших, тем чаще встречались тяжелые формы COVID-19 ($r=0,361$, $r=0,312$, $r=0,259$, $r=0,208$ и $r=0,018$ с первого по пятый период, соответственно).

5. Платформа, разработанная на основе VI-системы, подтвердила свою эффективность в качестве инструмента для оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа. Внедрение такого инструмента позволило сократить время, затрачиваемое на проведение эпидемиологического анализа распространения COVID-19, с нескольких суток до нескольких часов.

6. Интеграция базы данных о секвенировании с Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов (VGARus) в аналитическую платформу, позволяет организовать молекулярно-генетический мониторинг за SARS-CoV-2 на территории Московской области в режиме реального времени, предоставляет возможность оперативно отслеживать динамику и появление новых генетических вариантов вируса SARS-CoV-2, получать объективную и достаточную эпидемиологическую

информацию, давать краткосрочный прогноз для планирования и проведения профилактической и противоэпидемической работы.

7. Предложенные платформенные решения на основе специализированных BI-систем Qlik Sense и Apache Superset позволяют обеспечить проведение эпидемиологического надзора за COVID-19 учитывая динамический мониторинг уровня и структуры заболеваемости, смену преобладающих геновариантов SARS-CoV-2 и его территориальные особенности распространения. Разработанная информационно-аналитическая платформа объединяет информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора, создавая единый эпидемиологический инструмент для анализа и обеспечения оперативного реагирования на изменения в эпидемической обстановке.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для контроля за течением эпидемического процесса COVID-19 на территории МО необходим постоянный мониторинг ситуации по заболеваемости населения для своевременной организации дополнительных противоэпидемических мероприятий и принятия организационно-управленческих решений. Значительные различия в проявлениях эпидемического процесса в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 показывает необходимость непрерывного молекулярно-генетического мониторинга за циркулирующими геновариантами и проведения постоянного мониторинга за заболеваемостью COVID-19.

Внедрение в работу специализированных BI-систем – Qlik Sense и Superset для проведения эпидемиологического анализа за COVID-19 показал состоятельность и эффективность подобных инструментов как составляющей системы эпидемиологического надзора. Внедрение такого инструмента в работу в каждом субъекте РФ позволит Территориальным Управлениям Роспотребнадзора самостоятельно проводить эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19, повысит скорость и удобство проведения такого анализа, что значительно повысит скорость принятия управленческих решений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность дальнейшего использование современных программных инструментов для внедрения в эпидемиологический надзор за COVID-19.

Необходимы дальнейшие исследования по расширению используемых показателей и объема данных при работе в подобных VI-системах позволит расширить и углубить проводимый эпидемиологический анализ, проводить его как на территории субъектов РФ, так и на территории отдельно взятых городов, поселений и районов этого субъекта, проводить анализ спорадической и эпидемической заболеваемости.

Разработка и внедрение прогностических моделей в подобные программные платформы позволит внедрить элемент краткосрочного, а в перспективе и долгосрочного прогноза эпидемиологической ситуации по COVID-19 на территории.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

CDC - Centers for Disease Control and Prevention (американский центр по контролю и профилактике заболеваний)

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

MERS – ближневосточный респираторный синдром

SARS-CoV-2 – вирус-возбудитель новой коронавирусной инфекции

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

РНК – рибонуклеиновая кислота

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии – Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ геномного разнообразия SARS-CoV-2 и эпидемиологических признаков адаптации возбудителя COVID-19 к человеческой популяции (Сообщение 1) / Я. М. Краснов, А. Ю. Попова, В. А. Сафронов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 70-82. – DOI 10.21055/0370-1069-2020-3-70-82.
2. Беляков, В. Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В. Д. Беляков, А. Л. Дегтярев, Ю. Г. Иванников. – Ленинград : Издательство «Медицина», 1981. – 304 с.
3. Беляков, В. Д. Эпидемиологический надзор -основа современной организации противоэпидемической работы / В. Д. Беляков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1985. – Т. 62, № 5. – С. 53-58.
4. Беляков, В.Д. Методические основы медико-экологического районирования / В.Д. Беляков // Региональные проблемы здоровья населения России. – 1993. – С. 6-12.
5. Биоразнообразие и эволюция циркулирующих популяций бактерий и вирусов. Новые проблемы медицинской микробиологии / А. Б. Жебрун, С. Л. Мукомолов, О. В. Нарвская [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 5. – С. 93-98.
6. Брико, Н.И. Руководство по формированию практических умений по эпидемиологии : учебное пособие / Под ред. акад. РАН, проф. Н.И. Брико. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. — 704 с. : ил. ISBN 978-5-9986-0348-8
7. В России выявили первых зараженных коронавирусом из Китая — РБК. [Электронный ресурс] URL: <https://www.rbc.ru/society/31/01/2020/5e341f929a7947d43c9aa308> (дата обращения: 10.06.2023)

8. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных стадиях эпидемии в Москве / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – Т. 3, С. 27-35. – DOI 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.
9. Геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения: временные рекомендации, 8 января 2021 г. [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/ru/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1 (дата обращения 16.01.2024)
10. Геномное секвенирование SARS-CoV-2: руководство по внедрению для максимального воздействия на общественное здравоохранение. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440> (дата обращения 16.01.2024)
11. Губенко, С. И. Эпидемия COVID-19. Москва и Московская область. Аналитические расчёты и прогнозы / С. И. Губенко // Вестник науки и образования. – 2020. – № 14-3(92). – С. 28-34. – DOI 10.24411/2312-8089-2020-11407.
12. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 203-211. – DOI 10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211.
13. Зуева, Л. П. Введение в молекулярную эпидемиологию инфекционных заболеваний: учебное пособие / Л. П. Зуева, А. Е. Гончаров, О. В. Нарвская. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – 88 с.
14. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин - 2-е изд., испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-1652-5.
15. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-0471-3.

16. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221-246. – DOI 10.15789/2220-7619-НОИ-1412.

17. Камынина, Н. Н. Профилактика новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в условиях глобальных биологических рисков / Н. Н. Камынина, Э. В. Жукова // Труды Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента : Сборник научных трудов. Том Выпуск 7. – Москва : Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2021. – С. 168-171.

18. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, С. В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 287-299. – DOI 10.36233/0372-9311-272.

19. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19 / А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 8-16. – DOI 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16.

20. Математическое моделирование и прогнозирование COVID-19 в Москве и Новосибирской области / О. И. Криворотько, С. И. Кабанихин, Н. Ю. Зятков [и др.] // Сибирский журнал вычислительной математики. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 395-414. – DOI 10.15372/SJNM20200404.

21. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования / Н. И. Борисова, И. А. Котов, А. А. Колесников [и др.] //

Вопросы вирусологии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 269-278. – DOI 10.36233/0507-4088-72.

22. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2(52). – С. 87-93. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.

23. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19 / А. Ю. Попова, Е. Е. Андреева, Е. А. Бабура [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 297-323. – DOI 10.15789/2220-7619-FOD-1684.

24. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л. С. Карпова, А. Б. Комиссаров, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 23-36. – DOI 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.

25. Платформа VGARus. [Электронный ресурс] URL: <https://genome.crie.ru/app/index> (дата обращения: 28.05.2022)

26. Пономарев, Ю. Реальные границы агломераций и распространение коронавируса / Ю. Пономарев, Д. Радченко // Мониторинг экономической ситуации в России: тенденции и вызовы социально-экономического развития. Том 9 (111). – Москва : Фонд «Институт экономической политики им. Е.Т. Гайдара», 2020. – С. 39-46.

27. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.03.2021 № 448 «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

28. Предварительный анализ генетической изменчивости изолятов вируса SARS-CoV-2, относящихся к варианту Омикрон, циркулирующих на территории Российской Федерации / Д. В. Антонец, М. Е. Старчевская, Н. П.

Колосова [и др.] // COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. – 2022. – DOI 10.21055/preprints-3112049.

29. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года»

30. Ризаев, Ж. А. Основы обеспечения адекватной организации профилактики Covid-19/ Ж. А. Ризаев, С. Е. Умиров // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – Т. 2. – С. 127.

31. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней : В 2-х томах / В. А. Аксенова, Л. Ю. Аксенова, О. Ю. Александрова [и др.]. Том 1. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское информационное агентство», 2019. – 880 с. – ISBN 978-5-9986-0357-0.

32. Самитова, Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020-2022 годы / Э. Р. Самитова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 38-48. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48.

33. Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы / В. Д. Беляков, Д. Б. Голубев, Г. Д. Каминский, В. В. Тец. – Ленинград : Медицина: Ленинградское отделение, 1987. – 239 с.

34. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622334 Российская Федерация. Централизованная база данных для построения эпидемиологической аналитики по новой коронавирусной инфекции (COVID-19): № 2021622274: заявл. 26.10.2021: опубл. 29.10.2021 / Д. В. Дубоделов, Е. В. Савельер, А. А. Плоскирева [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

35. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622191 Российская Федерация. «Сведения эпидемиологического характера для функционирования аналитической платформы для анализа

эпидобстановки по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: № 2023621883: заявл. 23.06.2023: опубл. 03.07.2023 / Д. В. Дубоделов, А. А. Плоскирева, В. Г. Акимкин [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

36. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667476 Российская Федерация. Эпидемиологическая аналитика по новой коронавирусной инфекции (COVID-19): № 2021666838: заявл. 26.10.2021: опубл. 29.10.2021 / Д. В. Дубоделов, Е. В. Савельер, А. А. Плоскирева [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

37. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023664835 Российская Федерация. «Аналитическая платформа для анализа эпидобстановки по новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: № 2023663021: заявл. 23.06.2023: опубл. 10.07.2023 / Д. В. Дубоделов, А. А. Плоскирева, В. Г. Акимкин [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

38. Семенов, А. В. Уроки эпидемии COVID-19 в Италии / А. В. Семенов, Н. Ю. Пшеничная // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 410-420. – DOI 10.15789/2220-7619-LTL-1468.

39. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020-2021 гг.) / Л. С. Карпова, К. А. Столяров, Н. М. Поповцева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4-16. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16.

40. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию. Сообщение 2 / В. И. Стародубов, В. В. Береговых, В. Г. Акимкин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 291-306. – DOI 10.15690/vramn2122.

41. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, В. Ю. Смоленский [и др.]. – Саратов : Общество с ограниченной ответственностью «Амирит», 2021. – 608 с. – ISBN 978-5-00140-901-4.

42. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, А. А. Плоскирева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269-286. – DOI 10.36233/0372-9311-276.

43. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, К. Ф. Хафизов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 381-396. – DOI 10.36233/0372-9311-295.

44. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421-445. – DOI 10.15789/2220-7619-СЕС-1473.

45. Трунова, О. А. Особенности пандемии COVID-19 / О. А. Трунова, В. В. Черкесов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 243-247.

46. У вернувшегося из Италии россиянина нашли коронавирус — РБК. [Электронный ресурс] URL: <https://www.rbc.ru/society/02/03/2020/5e5ce99c9a79470ce33e050c> (дата обращения: 10.06.2023)

47. Федеральная служба государственной статистики. О межрегиональной трудовой миграции в 2019 году. [Электронный ресурс]

URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GhpJyhEX/mtm_2019.pdf (дата обращения: 15.11.2020)

48. Фельдблюм, И. В. Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней / Под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. - М.: Гэотар-Медиа, 2006. - 800 с / И. В. Фельдблюм, Н. В. Исаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 2. – С. 62-65.

49. Формирование коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 в популяции населения Москвы / М. А. Годков, В. В. Шустов, В. А. Коршунов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 81-91. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-1-81-91.

50. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенович [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 412-422. – DOI 10.15690/vramn1505.

51. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Е. Н. Колосовская [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 5. – С. 497-511. – DOI 10.36233/0372-9311-154.

52. Черкасский, Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии / Б. Л. Черкасский. – Москва, 2001. – 560 с. – ISBN 5-225-04551-0.

53. Черкасский, Б. Л. Современные представления о системе управления эпидемическим процессом / Б. Л. Черкасский, Е. Г. Симонова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 5. – С. 4-7.

54. Эпидемиологические особенности заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 в Москве в период с 1 марта по 31 августа 2020 года / А. В. Иваненко, Д. В. Соловьев, Н. А. Волкова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2021. – № 3(336). – С. 57-62. – DOI 10.35627/2219-5238/2021-336-3-57-62.

55. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции(COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и

противоэпидемических мероприятий / В. В. Кутырев, А. Ю. Попова, В. Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 1. – С. 6-13. – DOI 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.

56. Эпидемиология : Учебник / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. – Москва, 1989. – 416 с. – ISBN 5-225-01513- 1.

57. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 7-14. – DOI 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.

58. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2 / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 10-15. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-1-10-15.

59. Abdelrahman Z., Li M., Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza a respiratory viruses //Frontiers in immunology. – 2020. – С. 2309.

60. Adelodun B. et al. Assessment of socioeconomic inequality based on virus-contaminated water usage in developing countries: a review //Environmental Research. – 2021. – Т. 192. – С. 110309.

61. Adelodun B. et al. Monitoring the presence and persistence of SARS-CoV-2 in water-food-environmental compartments: State of the knowledge and research needs //Environmental research. – 2021. – Т. 200. – С. 111373.

62. Age Groups of People with at least One Dose Administered. USA: Centers for Disease Control and Prevention, 2022. [Электронный ресурс] – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccination-demographic> (дата обращения 16.01.2024)

63. Ahmed W. et al. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: a proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community //Science of the Total Environment. – 2020. – Т. 728. – С. 138764.

64. Alghamdi I. G. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health //International journal of general medicine. – 2014. – C. 417-423.
65. Altamimi A. et al. Demographic variations of MERS-CoV infection among suspected and confirmed cases: an epidemiological analysis of laboratory-based data from Riyadh regional laboratory //BioMed Research International. – 2020. – T. 2020.
66. Al-Tawfiq J. A., Zumla A., Memish Z. A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV //Travel medicine and infectious disease. – 2014. – T. 12. – №. 5. – C. 422-428.
67. Asadi S. et al. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness //Scientific reports. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 1-10.
68. Barcelo D. An environmental and health perspective for COVID-19 outbreak: meteorology and air quality influence, sewage epidemiology indicator, hospitals disinfection, drug therapies and recommendations //Journal of Environmental Chemical Engineering. – 2020. – T. 8. – №. 4. – C. 104006.
69. Baum A. et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies //Science. – 2020. – T. 369. – №. 6506. – C. 1014-1018.
70. Bolze A. et al. SARS-CoV-2 variant Delta rapidly displaced variant Alpha in the United States and led to higher viral loads //Cell Reports Medicine. – 2022. – T. 3. – №. 3.
71. Bradburne A. F., Bynoe M. L., Tyrrell D. A. Effects of a «new» human respiratory virus in volunteers //British medical journal. – 1967. – T. 3. – №. 5568. – C. 767.
72. Burnett G. W. et al. Managing COVID-19 from the epicenter: adaptations and suggestions based on experience //Journal of anesthesia. – 2021. – T. 35. – C. 366-373.

73. Callaway E. Why snakes probably aren't spreading the new China virus //Nature. – 2020.
74. Cascella M. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) //Statpearls [internet]. – 2022.
75. CDC COVID Data Tracker: hospitalizations sub landing. [Электронный ресурс] – URL: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_weeklyhospitaladmissions_select_36 (дата обращения 16.01.2024)
76. Chan J. F. W. et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility //Clinical infectious diseases. – 2020. – Т. 71. – №. 9. – С. 2428-2446.
77. Chen H. et al. Integrated and automated, sample-in to result-out, system for nanotechnology-based detection of infectious pathogens //Nanoscience and Nanotechnology Letters. – 2018. – Т. 10. – №. 10. – С. 1423-1428.
78. Cheng V. C. C. et al. Air and environmental sampling for SARS-CoV-2 around hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) //Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2020. – Т. 41. – №. 11. – С. 1258-1265.
79. Chia P. Y. et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients //Nature communications. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 2800.
80. Children and COVID-19: State-Level Data Report. USA: American Academy of Pediatrics, 2021. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (дата обращения 08.10.2021)
81. College London; 2020. [Электронный ресурс] URL: <http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious->

disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-5-phylogenetics-of-sars-cov-2/ (дата обращения: 26.06.2020)

82. Coronavirus disease (COVID-19): situation report – 185. Geneva: World Health Organization; 2020. [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200723-covid-19-sitrep-185.pdf?sfvrsn=9395b7bf_2 (дата обращения: 15.11.2020)

83. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. [Электронный ресурс] – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001&n=c> (дата обращения 16.01.2024)

84. COVID-19 Weekly Cases and Deaths per 100,000 Population by Age, Race/Ethnicity, and Sex. USA: Centers for Disease Control and Prevention, 2022. [Электронный ресурс] – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime> (дата обращения 16.01.2024)

85. Cramer G. et al. Absence of MERS-CoV antibodies in feral camels in Australia: implications for the pathogen's origin and spread //One Health. – 2015. – Т. 1. – С. 76-82.

86. Cremer J. et al. Genetic variation of hepatitis B surface antigen among acute and chronic hepatitis B virus infections in The Netherlands //Journal of Medical Virology. – 2018. – Т. 90. – №. 10. – С. 1576-1585.

87. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses //Nature reviews microbiology. – 2019. – Т. 17. – №. 3. – С. 181-192.

88. Data on 14-day Notification Rate of New COVID-19 Cases and Deaths. European Union: European Centre for Disease Prevention and Control, 2021. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-national-14-day-notification-rate-covid-19> (дата обращения 13.10.2021)

89. De Wit E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses //Nature reviews microbiology. – 2016. – Т. 14. – №. 8. – С. 523-534.

90. Desai A. N., Aronoff D. M. Food safety and COVID-19 //Jama. – 2020. – Т. 323. – №. 19. – С. 1982-1982.

91. Dey T. et al. Identification and computational analysis of mutations in SARS-CoV-2 //Computers in biology and medicine. – 2021. – Т. 129. – С. 104166.
92. Du Z. et al. Risk for international importations of variant SARS-CoV-2 originating in the United Kingdom //Emerging Infectious Diseases. – 2021. – Т. 27. – №. 5. – С. 1527.
93. Enserink M. Clues to the animal origins of SARS. – 2003.
94. Fisher D. et al. Seeding of outbreaks of COVID-19 by contaminated fresh and frozen food //BioRxiv. – 2020. – С. 2020.08. 17.255166.
95. Fraser C. et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings //science. – 2009. – Т. 324. – №. 5934. – С. 1557-1561.
96. Ge X. Y., Hu B., Shi Z. L. Bat coronaviruses //Bats and Viruses: A new frontier of emerging infectious diseases. – 2015. – С. 127-155.
97. Genomic epidemiology of novel coronavirus: global subsampling. [Электронный ресурс] URL: <https://nextstrain.org/ncov/global> (дата обращения: 04.12.2020)
98. GISAID. [Электронный ресурс] URL: <https://www.gisaid.org/> (дата обращения: 06.06.2023)
99. GLASS whole-genome sequencing for surveillance of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334354> (дата обращения: 20.11.2020)
100. Gormley M., Aspray T. J., Kelly D. A. COVID-19: mitigating transmission via wastewater plumbing systems //The Lancet Global Health. – 2020. – Т. 8. – №. 5. – С. e643.
101. Grunig G., Durmus N., Marsh L. New coronavirus (COVID-19) pandemic: Complexities resulting in a tragedy. – 2020.
102. Guan Y. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China //Science. – 2003. – Т. 302. – №. 5643. – С. 276-278.

103. Gundy P. M., Gerba C. P., Pepper I. L. Survival of coronaviruses in water and wastewater //Food and environmental virology. – 2009. – T. 1. – C. 10-14.
104. Guo Z. D. et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020 //Emerging infectious diseases. – 2020. – T. 26. – №. 7. – C. 1586.
105. Hamre D., Procknow J. J. A new virus isolated from the human respiratory tract //Proceedings of the society for experimental biology and medicine. – 1966. – T. 121. – №. 1. – C. 190-193.
106. Han J. et al. Can the coronavirus disease be transmitted from food? A review of evidence, risks, policies and knowledge gaps //Environmental Chemistry Letters. – 2021. – T. 19. – C. 5-16.
107. He Z. P. et al. Detection for severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus RNA in stool of SARS patients //Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]. – 2004. – T. 38. – №. 2. – C. 90-91.
108. Hollinger F. B. Hepatitis B virus genetic diversity and its impact on diagnostic assays //Journal of viral hepatitis. – 2007. – T. 14. – C. 11-15.
109. Holshue M. L. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States //New England journal of medicine. – 2020. – T. 382. – №. 10. – C. 929-936.
110. Hu B. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus //PLoS pathogens. – 2017. – T. 13. – №. 11. – C. e1006698.
111. Inzaule S. C. et al. The evolving landscape of HIV drug resistance diagnostics for expanding testing in resource-limited settings //AIDS Rev. – 2017. – T. 19. – №. 4. – C. 219-30.
112. Ji W. et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV //Journal of medical virology. – 2020. – T. 92. – №. 4. – C. 433-440.

113. Ji W. et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus 2019-nCoV may boost cross-species transmission from snake to human //J Med Virol. – 2020.
114. Kampf G. et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents //Journal of hospital infection. – 2020. – T. 104. – №. 3. – C. 246-251.
115. Kim Y. I. et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets //Cell host & microbe. – 2020. – T. 27. – №. 5. – C. 704-709. e2.
116. Ladner J. T. et al. Evolution and spread of Ebola virus in Liberia, 2014–2015 //Cell host & microbe. – 2015. – T. 18. – №. 6. – C. 659-669.
117. Lai C. C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges //International journal of antimicrobial agents. – 2020. – T. 55. – №. 3. – C. 105924.
118. Lau S. K. P. et al. Novel bat alphacoronaviruses in southern China support Chinese horseshoe bats as an important reservoir for potential novel coronaviruses //Viruses. – 2019. – T. 11. – №. 5. – C. 423.
119. Lau S. K. P. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – T. 102. – №. 39. – C. 14040-14045.
120. Lednicky J. A. et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients //International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – T. 100. – C. 476-482.
121. LeDuc J. W., Barry M. A. SARS, the first pandemic of the 21st century //Emerging Infectious Diseases. – 2004. – T. 10. – №. 11. – C. e26.
122. Lee N. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong //New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 348. – №. 20. – C. 1986-1994.

123. Leung K. et al. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020 //Eurosurveillance. – 2021. – T. 26. – №. 1. – C. 2002106.
124. Li C., Yang Y., Ren L. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species //Infection, Genetics and Evolution. – 2020. – T. 82. – C. 104285.
125. Li W. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses //Science. – 2005. – T. 310. – №. 5748. – C. 676-679.
126. Li X. et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2 //Journal of medical virology. – 2020. – T. 92. – №. 6. – C. 602-611.
127. Li Z. et al. Comprehensive large-scale nucleic acid–testing strategies support China’s sustained containment of COVID-19 //Nature Medicine. – 2021. – T. 27. – №. 5. – C. 740-742.
128. Liu B. M. et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 patients in convalescence period //Epidemiology & Infection. – 2020. – T. 148.
129. Liu Y. et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals //Nature. – 2020. – T. 582. – №. 7813. – C. 557-560.
130. Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle //Journal of medical virology. – 2020. – T. 92. – №. 4. – C. 401.
131. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding //The lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10224. – C. 565-574.
132. Ma H. et al. Long distance transmission of SARS-CoV-2 from contaminated cold chain products to humans—Qingdao City, Shandong Province, China, September 2020 //China CDC Weekly. – 2021. – T. 3. – №. 30. – C. 637.
133. Martina B. E. E. et al. SARS virus infection of cats and ferrets //Nature. – 2003. – T. 425. – №. 6961. – C. 915-915.

134. Maslo C. et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves //Jama. – 2022. – Т. 327. – №. 6. – С. 583-584.
135. McIntosh K., Becker W. B., Chanock R. M. Growth in suckling-mouse brain of «IBV-like» viruses from patients with upper respiratory tract disease //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1967. – Т. 58. – №. 6. – С. 2268-2273.
136. Mena I. et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico //Elife. – 2016. – Т. 5. – С. e16777.
137. Menachery V. D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence //Nature medicine. – 2015. – Т. 21. – №. 12. – С. 1508-1513.
138. MERS situation update, June 2022. [Электронный ресурс] URL: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (дата обращения: 21.12.2021)
139. Morris D. H. et al. The effect of temperature and humidity on the stability of SARS-CoV-2 and other enveloped viruses. – 2020.
140. Müller M. A. et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983–1997 //Emerging infectious diseases. – 2014. – Т. 20. – №. 12. – С. 2093.
141. Next-generation sequencing of influenza viruses: general information for national influenza centres. Geneva: World Health Organization; 2020. [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/national_influenza_centres/NGS_guidance_for_NICs.pdf?ua=1 (дата обращения: 20.11.2020)
142. Nghiem L. D. et al. The COVID-19 pandemic: considerations for the waste and wastewater services sector //Case studies in chemical and environmental engineering. – 2020. – Т. 1. – С. 100006.
143. Ong S. W. X. et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

(SARS-CoV-2) from a symptomatic patient //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 16. – C. 1610-1612.

144. Ortuso F. et al. Structural genetics of circulating variants affecting the SARS-CoV-2 spike/human ACE2 complex //Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. – 2022. – T. 40. – №. 14. – C. 6545-6555.

145. Otter J. A. et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination //Journal of hospital infection. – 2016. – T. 92. – №. 3. – C. 235-250.

146. Oude Munnink B. B. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans //Science. – 2021. – T. 371. – №. 6525. – C. 172-177.

147. Pang X. et al. Cold-chain food contamination as the possible origin of COVID-19 resurgence in Beijing //National Science Review. – 2020. – T. 7. – №. 12. – C. 1861-1864.

148. Park M., Thwaites R. S., Openshaw P. J. M. COVID-19: lessons from SARS and MERS //European Journal of Immunology. – 2020. – T. 50. – №. 3. – C. 308.

149. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) //Clinical and experimental pediatrics. – 2020. – T. 63. – №. 4. – C. 119.

150. Paules C. I., Marston H. D., Fauci A. S. Coronavirus infections—more than just the common cold //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 8. – C. 707-708.

151. Peiris J. S. M. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study //The lancet. – 2003. – T. 361. – №. 9371. – C. 1767-1772.

152. Rahimi F., Abadi A. T. B. Implications of the Emergence of a New Variant of SARS-CoV-2, VUI-202012/01 //Archives of Medical Research. – 2021. – T. 52. – №. 5. – C. 569-571.

153. Rambaut A., Holmes E. The early molecular epidemiology of the swine-origin A/H1N1 human influenza pandemic //PLoS currents. – 2009. – T. 1.

154. Randazzo W. et al. SARS-CoV-2 RNA in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area //Water research. – 2020. – T. 181. – C. 115942.
155. Rehman S. U. et al. Evolutionary trajectory for the emergence of novel coronavirus SARS-CoV-2 //Pathogens. – 2020. – T. 9. – №. 3. – C. 240.
156. Reusken C. B. E. M. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study //The Lancet infectious diseases. – 2013. – T. 13. – №. 10. – C. 859-866.
157. Riddell S. et al. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces //Virology journal. – 2020. – T. 17. – №. 1. – C. 1-7.
158. Rimoldi S. G. et al. Presence and infectivity of SARS-CoV-2 virus in wastewaters and rivers //Science of the Total Environment. – 2020. – T. 744. – C. 140911.
159. Samoilov A. E. et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection //BMC Infectious Diseases. – 2021. – T. 21. – C. 1-8.
160. Sepúlveda N. et al. Global analysis of Plasmodium falciparum histidine-rich protein-2 (pfhrp2) and pfhrp3 gene deletions using whole-genome sequencing data and meta-analysis //Infection, genetics and evolution. – 2018. – T. 62. – C. 211-219.
161. Sheervalilou R. et al. COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease //Journal of Cellular Physiology. – 2020. – T. 235. – №. 12. – C. 8873-8924.
162. Shi J. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2 //Science. – 2020. – T. 368. – №. 6494. – C. 1016-1020.
163. Smith G. J. D. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic //Nature. – 2009. – T. 459. – №. 7250. – C. 1122-1125.

164. Smits S. L. et al. Genotypic anomaly in Ebola virus strains circulating in Magazine Wharf area, Freetown, Sierra Leone, 2015 //Eurosurveillance. – 2015. – Т. 20. – №. 40. – С. 30035.

165. Song H. D. et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – Т. 102. – №. 7. – С. 2430-2435.

166. Stadler T. et al. Insights into the early epidemic spread of Ebola in Sierra Leone provided by viral sequence data //PLoS currents. – 2014. – Т. 6.

167. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest> (дата обращения 21.09.2023)

168. Suzuki R. et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant //Nature. – 2022. – Т. 603. – №. 7902. – С. 700-705.

169. Tebas P. et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial //EClinicalMedicine. – 2021. – Т. 31.

170. Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-sars-cov-2-virus-evolution> (дата обращения 21.09.2023)

171. Tegally H. et al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa //Nature medicine. – 2021. – Т. 27. – №. 3. – С. 440-446.

172. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guidance. Geneva: World Health Organization; 2018. [Электронный ресурс] – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443> (дата обращения 15.11.2020)

173. Tiwari R. et al. COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links //Veterinary Quarterly. – 2020. – Т. 40. – №. 1. – С. 169-182.

174. To K. K. W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study //The Lancet infectious diseases. – 2020. – Т. 20. – №. 5. – С. 565-574.

175. Torjesen I. Covid-19: Omicron variant is linked to steep rise in hospital admissions of very young children. – 2022.

176. Toubiana J. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study //bmj. – 2020. – Т. 369.

177. Tu C. et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets //Emerging infectious diseases. – 2004. – Т. 10. – №. 12. – С. 2244.

178. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing: update on hospitalisation and vaccine effectiveness for omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). 2021. [Электронный ресурс] – URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf (дата обращения 12.02.2022)

179. Ulloa A. C. et al. Estimates of SARS-CoV-2 omicron variant severity in Ontario, Canada //Jama. – 2022. – Т. 327. – №. 13. – С. 1286-1288.

180. Van Der Hoek L. et al. Identification of a new human coronavirus //Nature medicine. – 2004. – Т. 10. – №. 4. – С. 368-373.

181. Vijgen L. et al. Development of one-step, real-time, quantitative reverse transcriptase PCR assays for absolute quantitation of human coronaviruses OC43 and 229E //Journal of clinical microbiology. – 2005. – Т. 43. – №. 11. – С. 5452-5456.

182. Villoutreix B. O. et al. In silico investigation of the new UK (B. 1.1. 7) and South African (501y. v2) SARS-CoV-2 variants with a focus at the ace2–spike rbd interface //International journal of molecular sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 4. – С. 1695.

183. Volz E. et al. Report 5: phylogenetic analysis of SARS-CoV-2. – 2020.
184. Waltenburg M. A. et al. Update: COVID-19 among workers in meat and poultry processing facilities—United States, April–May 2020 //Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – Т. 69. – №. 27. – С. 887.
185. Wan Y. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus //Journal of virology. – 2020. – Т. 94. – №. 7. – С. 10.1128/jvi.00127-20.
186. Wang M. et al. Analysis on the risk factors of severe acute respiratory syndromes coronavirus infection in workers from animal markets //Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi. – 2004. – Т. 25. – №. 6. – С. 503-505.
187. Wang M. N. et al. Longitudinal surveillance of SARS-like coronaviruses in bats by quantitative real-time PCR //Virologica Sinica. – 2016. – Т. 31. – №. 1. – С. 78-80.
188. Wang W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens //Jama. – 2020. – Т. 323. – №. 18. – С. 1843-1844.
189. Wang X. W. et al. Study on the resistance of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus //Journal of virological methods. – 2005. – Т. 126. – №. 1-2. – С. 171-177.
190. Whole genome sequencing for foodborne disease surveillance: landscape paper. Geneva: World Health Organization; 2018. [Электронный ресурс] – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272430> (дата обращения 25.11.2020)
191. Wibmer C. K. et al. SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma //Nature medicine. – 2021. – Т. 27. – №. 4. – С. 622-625.
192. Willett B. J. et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway //Nature microbiology. – 2022. – Т. 7. – №. 8. – С. 1161-1179.

193. Wölfel R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 //Nature. – 2020. – Т. 581. – №. 7809. – С. 465-469.

194. Woo P. C. Y. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia //Journal of virology. – 2005. – Т. 79. – №. 2. – С. 884-895.

195. World Health Organization Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003, emergencies preparedness, response. December 31, 2003. [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (дата обращения 25.11.2020)

196. Wu A. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China //Cell host & microbe. – 2020. – Т. 27. – №. 3. – С. 325-328.

197. Wu C. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods //Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2020. – Т. 10. – №. 5. – С. 766-788.

198. Wu Y. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples //The lancet Gastroenterology & hepatology. – 2020. – Т. 5. – №. 5. – С. 434-435.

199. Xiao S. et al. A study of the probable transmission routes of MERS-CoV during the first hospital outbreak in the Republic of Korea //Indoor air. – 2018. – Т. 28. – №. 1. – С. 51-63.

200. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome //The Lancet respiratory medicine. – 2020. – Т. 8. – №. 4. – С. 420-422.

201. Yandex DataLens. [Электронный ресурс] URL: <https://datalens.yandex.ru/> (дата обращения: 10.06.2023)

202. Ye Y. et al. Survivability, partitioning, and recovery of enveloped viruses in untreated municipal wastewater //Environmental science & technology. – 2016. – Т. 50. – №. 10. – С. 5077-5085.

203. Ye Z. W. et al. Zoonotic origins of human coronaviruses //International journal of biological sciences. – 2020. – T. 16. – №. 10. – C. 1686.
204. Yesilbag Y., Aytogu G. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (Sars-CoV-2) outbreak //Clinical and Experimental Ocular Trauma and Infection. – 2020. – T. 2. – №. 1. – C. 6-14.
205. Yi Y. et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease //International journal of biological sciences. – 2020. – T. 16. – №. 10. – C. 1753.
206. Zhang Y. et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) //China CDC weekly. – 2020. – T. 2. – №. 8. – C. 123-124.
207. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin //nature. – 2020. – T. 579. – №. 7798. – C. 270-273.
208. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 //New England journal of medicine. – 2020. – T. 382. – №. 8. – C. 727-733.