

УДК 578.834.1:57.083:711.433

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ОСНОВАНИИ СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В 2021–2022 гг. В МЕГАПОЛИСЕ

А.Г. Комаров¹, И.Ю. Тарновецкий¹, Г.И. Спешилов¹, И.А. Штинова¹, О.Г. Шпакова¹,
Е.А. Слуцкий¹, В.С. Симонова¹, Е.А. Кашолкина², М.А. Годков², В.А. Пузанов¹

Изучены характеристики эпидемического процесса COVID-19 по результатам ПЦР-исследования методом ОТ-ПЦР и полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 в г. Москве за год наблюдения с 30.07.2021 г. по 01.08.2022 г. Общий объем исследований составил 2 951 398. Для последующего исследования методом полногеномного секвенирования было отобрано 19 091 образцов. Отмечена эволюционная динамика генетических линий. В период с 07.2021 до середины 01.2022 в г. Москве преобладал штамм дельта (AY.122), но с 13.12.2021 были обнаружены первые образцы со штаммом омикрон (BA.1, BA.1.17.2). Немногим более чем за месяц эти штаммы почти полностью вытеснили штаммы генетических линий (ГЛ) «Дельта». «Новые» штаммы последовательно замещали более «ранние»: с 13.12.2021 по 10.01.2022 были выявлены 19 ГЛ штаммов омикрон BA.1.x. С 10.01.2022 в г. Москве появилась «датская» разновидность BA.2 («Стелс-Омикрон»), которая стала быстро вытеснять остальные ГЛ. По данным ДЦЛИ, шестая (с лета 2022 г.) волна распространения инфекции определяется в основном «южноафриканскими» штаммами SARS-CoV-2 – вариантами BA.4 и BA.5, которые были впервые идентифицированы начиная с 19.06.2022 г. Проведен анализ распространенности и популяционного состава 1793 проб с SARS-CoV-2 за период с 19.06. по 21.07.2022 г. ГЛ BA.4.x, BA.5.x, VE.x, VF.x был инфицирован 1481 пациент (82,6%). Пул инфицированных пациентов, сформированный «ранними» генерациями, составил в целом 312 пациентов.

За год наблюдения установлено 13 случаев повторного инфицирования: 9 из них при первом заболевании были инфицированы штаммами дельта и при повторном – штаммами омикрон. Также подтверждено инфицирование двух пациентов, у которых в обоих случаях заболевание COVID-19 было обусловлено «новыми» штаммами омикрон.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, мониторинг, молекулярно-генетические методы, секвенирование, дельта-штамм, омикрон-штамм, вакцинация, повторное инфицирование

EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION BASED ON MODERN MOLECULAR BIOLOGICAL RESEARCH METHODS IN 2021-2022 IN THE METROPOLIS

A.G. Komarov, I.Y. Tarnovetskiy, G.I. Speshilov, I.A. Shtinova, O.G. Shpakova, E.A. Slutskiy,
V.S. Simonova, E.A. Kasholkina, M.A. Godkov, V.A. Puzanov

The characteristics of the COVID-19 epidemic process were studied according to the results of a PCR study by RT-PCR and full-genome sequencing of SARS-CoV-2 in Moscow during the year of observation from 30.07.2021 to 01.08.2022, the total volume of studies was 2 951 398. 19 091 samples were selected for subsequent study by full-genome sequencing. The evolutionary dynamics of genetic lines is noted. In the period from 07.2021 to the middle of 01.2022, the delta strain (AY.122) prevailed in Moscow, but from 12.13.2021 the first samples with the omicron strain (BA.1, BA.1.17.2) were found. In a little more than a month, these strains almost completely replaced the strains of the genetic lines (GL) «Delta». «New» strains consistently replaced the earlier ones: from 13.12.2021 to 10.01.2022, 19 GL strains of omicron BA.1.x were identified. From 10.01.2022, a «Danish» variety of BA appeared in Moscow.2 («Stealth Omicron»), which began to quickly displace the rest of the chapters. According to the DCLI, the sixth (since the summer of 2022) wave of infection spread is mainly determined by the «South African» strains of SARS-CoV-2 – variants of VA.4 and VA.5, which were first identified starting from 19.06.2022. The analysis of the prevalence and population composition of 1793 samples with SARS-CoV-2 for the period from 19.06. to 21.07.2022, GL BA.4.x, BA.5.x, VE.x, FF.x infected 1481 patients (82.6%). The pool of infected patients formed by the «early» generations totaled 312 patients.

During the year of observation, 13 cases of re-infection were established: 9 of them were infected with delta strains at the first disease and omicron strains at the second. Infection of two patients was also confirmed, in which in both cases COVID-19 disease was caused by «new» omicron strains.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, monitoring, molecular genetic methods, sequencing, delta strain, omicron strain, vaccination, re-infection

¹ ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы».

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Введение

В 2019 г. мировая медицина столкнулась с глобальной угрозой здоровью человека в связи с появлением вируса SARS-CoV-2 с выраженной вирулентностью, обладающего широким спектром клинических проявлений и высокой летальностью относительно других представителей семейства [1]. SARS-CoV-2 принадлежит к роду β -CoV и считается третьей крупной вспышкой коронавируса за последние 20 лет после тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [7]. Вирус с высокой скоростью распространился по всему миру, и коронавирусная инфекция (COVID-19) приобрела характер пандемии [2].

Заболеемость COVID-19 как в России, так и во всем мире меняется волнообразно. Отчасти высокий уровень заболеваемости связан с мутацией вируса в популяции. За весь период пандемии идентифицированы различные варианты возбудителя инфекции, приводящие к новым вспышкам заболевания [5]. До ноября 2021 г. штамм дельта считался широко распространенным вариантом вируса. Заболевание, вызванное этим штаммом, характеризовалось тяжелым течением, снижением эффективности лечения и увеличением летальных исходов [6]. С начала января 2022 г. отмечается пятый пик заболеваемости коронавирусной инфекцией, для которого характерен резкий рост с максимальными за весь период пандемии абсолютными значениями числа заболевших [3]. В конце июня 2022 г. вновь зафиксирован рост случаев заболеваемости COVID-19, формирующий шестую «волну» (подъем). Два последних пика заболеваемости связаны с распространением нового варианта вируса SARS-CoV-2 – «Омикрон».

Первый подтвержденный случай заражения штаммом омикрон был выявлен 9 ноября 2021 г. в Южной Африке, а 26 ноября 2021 г. Всемирная организация здравоохранения зарегистрировала новый вариант вируса, «вызывающий беспокойство», – «Омикрон» [6, 8]. Штамм омикрон существенно отличается от предыдущих вариантов SARS-CoV-2: содержит более 180 вариантов генома, имеет 3 общие мутации с дельта-вариантом вируса, более 35 уникальных мутаций, среди которых 15-точковые мутации в рецептор-связывающем домене (RBD), а также имеет наибольшее число мутаций среди всех вариантов вируса SARS-CoV-2 [3, 10]. Наличие этих мутаций повышает вирулентность возбудителя и, вероятно, позволяет уклониться от иммунного ответа, сформированного вследствие перенесенного заболевания или в результате вакцинации [3, 10].

Исключительно важным аспектом в предотвращении распространения и профилактики инфицирования коронавирусной инфекции является выработка коллективного иммунитета. С 18 января 2021 г. в России началась массовая вакцинация населения от коронавируса [12]. На период октября 2021 г.

установлен уровень популяционного иммунитета в г. Москве лишь в 52,1%, что являлось недостаточным для снижения ограничительных мер [4].

Цель исследования

Оценить динамику эпидемического процесса COVID-19 по результатам ПЦР-исследования и полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 в г. Москве за последний год наблюдения.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили назофарингеальные мазки, взятые у пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию. Критерием для отбора образцов к последующему детальному молекулярно-биологическому исследованию являлась концентрация РНК SARS-CoV-2 в образце, соответствующая пороговому числу циклов менее 30.

Выявление вируса проводили методом ОТ-ПЦР. Для выполнения исследования и выделения РНК использовали различные наборы реагентов, произведенные в России: ПОЛИВИР SARS-CoV-2 Express (Литех), АмплиПрайм SARS-CoV-2 DUO, SARS-CoV-2 «CoV-2-Тест» (ТестГен), «ОТ-ПЦР-PB-SARS-CoV-2» (Синтол), МагноПрайм ФАСТ-Р (НекстБио).

Приготовление библиотек для секвенирования проводили в два этапа. На первом этапе проводили обратную транскрипцию и обогащение образца последовательностями вирусного генома с помощью специфичных праймеров, согласно инструкции производителя («Диасистемс», Россия). На втором этапе проводили индексирование продуктов ОТ-ПЦР без промежуточной очистки, с использованием набора адаптерных олигонуклеотидов («Диасистемс»), совместимых с платформой MiSeq (Illumina, США). Индексированные библиотеки смешивали в равных объемах и делали двойную очистку на 0,6 объема магнитных частиц AMPure, согласно инструкции производителя (Beckman Coulter Life Sciences, США). Секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina), с использованием набора реактивов MiSeq 600 cycles v3, запускаемого в режиме чтения 2x250 п.о. Аннотирование последовательностей осуществлялось с применением баз данных Rango-lineage (версия 4.1.2).

Сбор, регистрацию диагностических материалов и последующее их тестирование проводили в ГБУЗ «Диагностический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы» (ДЦЛИ). Биологические материалы на исследование поступали из лечебно-профилактических учреждений амбулаторного и стационарного профилей г. Москвы.

Обработку первичных данных осуществляли в Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.3 TIBCO Software Inc.

Результаты исследования и обсуждение

Нозофарингеальные мазки от пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию после преаналитического этапа исследования были протестированы методом ОТ-ПЦР в КДЛ по диагностике новой коронавирусной инфекции ДЦЛИ ДЗМ за 1 год наблюдения (30.07.2021 – 01.08.2022 гг.). В этот период общий объем исследований составил 2 951 398, достигая в месяц более 505 тысяч образцов, что, несомненно, характеризует возможности специализированной лаборатории. Следует подчеркнуть, что для этих целей (и во исполнение программы импортозамещения) использовались наборы реагентов исключительно отечественных производителей. Для последующего исследования методом полногеномного секвенирования, в соответствии с установленным критерием, было отобрано 19 091 образец диагностических материалов.

Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования в рутинную практику лабораторий остается проблематичным ввиду высокой стоимости оборудования и расходных материалов, а также требований к наличию высококвалифицированного персонала. Сложившаяся ситуация приводит к ограничению количества обследованных пациентов. Дополнительные характеристики по образцам, не представленным

в группе секвенирования для эпидемиологического мониторинга, возможно получить при применении доступного метода ПЦР-исследований с целью типирования вируса. Для этих целей были разработаны ПЦР-наборы реагентов отечественных производителей, в том числе для качественного выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 и определения делеции DEL31-33 в гене N, характерной для варианта B.1.1.529 «Омикрон», методом ОТ-ПЦР-РВ «CoV-2-тест-dif-O».

В результате проведенного полногеномного секвенирования, ретро- и проспективного анализа полученных данных выявлена так называемая эволюционная сменяемость генетических линий SARS-CoV-2 (рис. 1). В период с июля 2021 г. до середины января 2022 г. в г. Москве преобладал штамм дельта (AY.122), но с середины декабря (13.12.2021) обнаружены первые образцы со штаммом омикрон (BA.1, BA.1.17.2). Немногим более чем за месяц эти штаммы почти полностью вытеснили штаммы генетических линий (ГЛ) «Дельта». Кроме того, наблюдалась эволюционная динамика ГЛ, при которой так называемые «новые» последовательно вытесняли или замещали более «ранние». Так, например, с 13 декабря 2021 г. по 10 января 2022 г. нами выявлены 19 ГЛ штаммов омикрон BA.1.x. С 10 января 2022 г. в г. Москве появилась «датская»

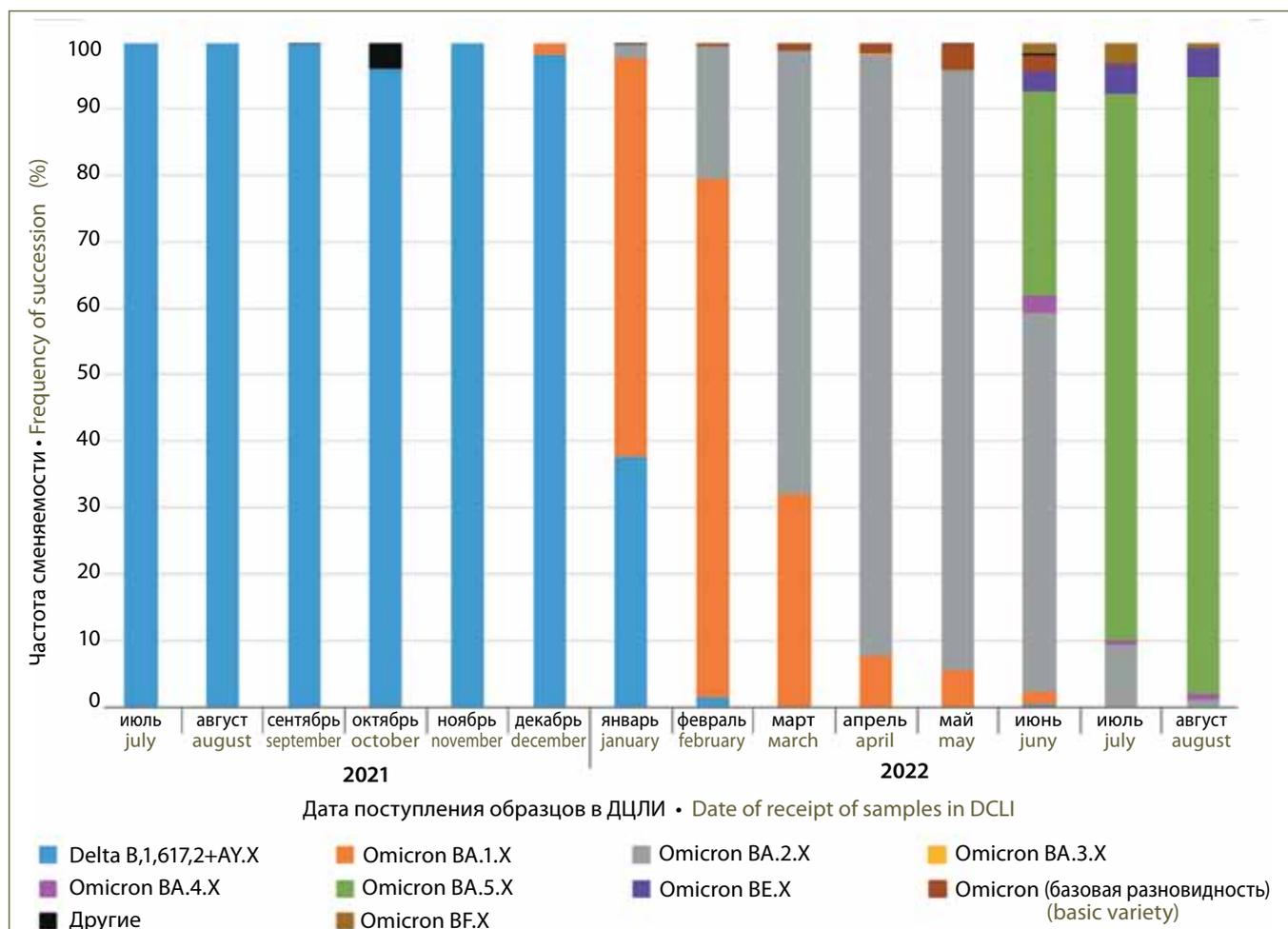


Рис. 1. Сменяемость генетических линий SARS-CoV-2 в Москве

Fig. 1. Changeability of SARS-CoV-2 genetic lines in Moscow

Tuberculosis and socially significant diseases • 2022–Т. 10 – # 3 (39)

разновидность ВА.2 («Стелс-Омикрон»), которая стала быстро вытеснять остальные ГЛ – по данным секвенирования от запуска 6 мая 2022 г., ее относительная численность составляла более 88% от исследуемых образцов.

По данным ДЦЛИ, шестая (с лета 2022 г.) волна связана с распространением ГЛ штаммов SARS-CoV-2, а именно, «южноафриканскими» вариантами ВА.4 и ВА.5, которые были впервые идентифицированы в ДЦЛИ начиная с 19 июня 2022 г. Именно эти ГЛ в экспоненциальном росте начали определять основу многочисленных популяционных ГЛ штаммов вируса SARS-CoV-2 в г. Москве. Данное определение основано на анализе распространенности и популяционном составе 1793 проб с SARS-CoV-2 за период с 19 июня по 21 июля 2022 г. Обращает на себя внимание, что «новыми» (ВА.4.х, ВА.5.х, ВЕ.х, ВФ.х) ГЛ коронавирусной инфекции был инфицирован 1481 пациент (82,6%). Пул инфицированных пациентов, сформированный «ранними» генерациями, составил в целом 312 пациентов (17,4%).

В соответствии с правилами регистрации разновидностей вируса по базе Pango-lineage определены следующие семейства штаммов «новой» генерации 24 ГЛ «Омикрон»: ВА.4.х, ВА.5.х, ВЕ.х, ВФ.х. Среди «ранних» штаммов в начальный период продолжали регистрироваться АУ.122, В.1.х, ВА.1.х, ВА.2.х и ХАС – итого 312 штаммов SARS-CoV-2, удельный вес которых от всех диагностированных штаммов SARS-CoV-2 составил 17,4%. При этом базовыми штаммами из «ранних» генераций явилось семейство ВА.2, удельный вес во всей этой популяции достиг 93,6%, или 16,3% от всех выделенных в обозначенный период наблюдения штаммов. Недавно еще столь активный дельта-штамм АУ.122 составил лишь менее 1% (3 шт.) от всей популяции «ранних», или 0,17% от всех выделенных в обозначенный период наблюдения штаммов. Таким образом, мы явились свидетелями перемещения эпохи распространения дельта-штаммов SARS-CoV-2 в категорию «архивных», при этом очевидно, что сохраняется возможность наследования новейшими ГЛ полезных генетически закрепленных характеристик.

Во время исследуемого периода было обнаружено 8839 образцов биологических материалов со штаммами омикрон. В 7636 случаях инфицирования получена информация о вакцинации против возбудителя коронавирусной инфекции, из них 4109 (54%) – не были вакцинированы, 3527 (46%) – вакцинированы одно- или двухкомпонентной вакциной («Спутник V» и «Спутник Лайт» – НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, «ЭпиВак» – ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, «КовиВак» – ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»). Из числа обследованных нами вакцинированных пациентов 975 (27,6%) были впоследствии ревакцинированы.

Стационарная помощь потребовалась 661 (18,7%) вакцинированному больному, тогда как в амбулаторных условиях лечились 2866 (81,3%) больных. Среди ревакцинированных

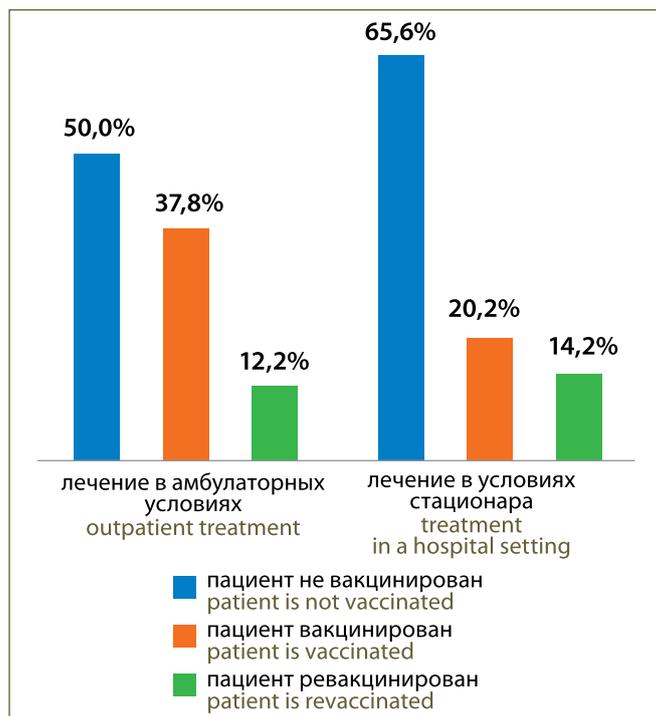


Рис. 2. Влияние вакцинации (ревакцинации) на тяжесть течения заболевания

Fig. 2. The effect of vaccination (revaccination) on the severity of the disease

пациентов в стационарных условиях лечились 275 (28,2%) больных, на амбулаторном лечении находились 700 (71,8%) больных (рис. 2). В случае с невакцинированными пациентами 1246 (30,3%) больных находились в среднетяжелой и тяжелой форме течения заболевания, 2863 (69,7%) пациента болели в легкой форме (рис. 3). Таким образом, вакцинированные из числа обследованных нами имели риск заболеть коронавирусной инфекцией, вызванной штаммом омикрон [3], однако мы не получили убедительных данных, что болеют они, «предположительно, в более легкой форме, чем невакцинированные, и риск попасть в больницу для вакцинированных меньше, чем у непривитых».

Проанализировано начало очередной, шестой, волны распространения коронавирусной инфекции в г. Москве: за период с 19 июня по 21 июля 2022 г. были зарегистрированы первые лабораторно подтвержденные результаты 1481 случая инфицирования «новыми» ГЛ SARS-CoV-2 семейств ВА.4.х, ВА.5.х, ВЕ.х, ВФ.х в течение первых 33 дней (условно фиксированный период приостановки сбора информации с целью анализа базы данных для подготовки настоящей публикации). Кроме того, параллельно в обозначенный период времени были также выделены 312 «ранних» штаммов ГЛ SARS-CoV-2, удельный вес которых от всех диагностированных семейств ГЛ SARS-CoV-2 составил 17,4%. В 862 (48,1%) случаях получена информация о наличии вакцинации в отношении коронавирусной инфекции у инфицированных пациентов. При этом

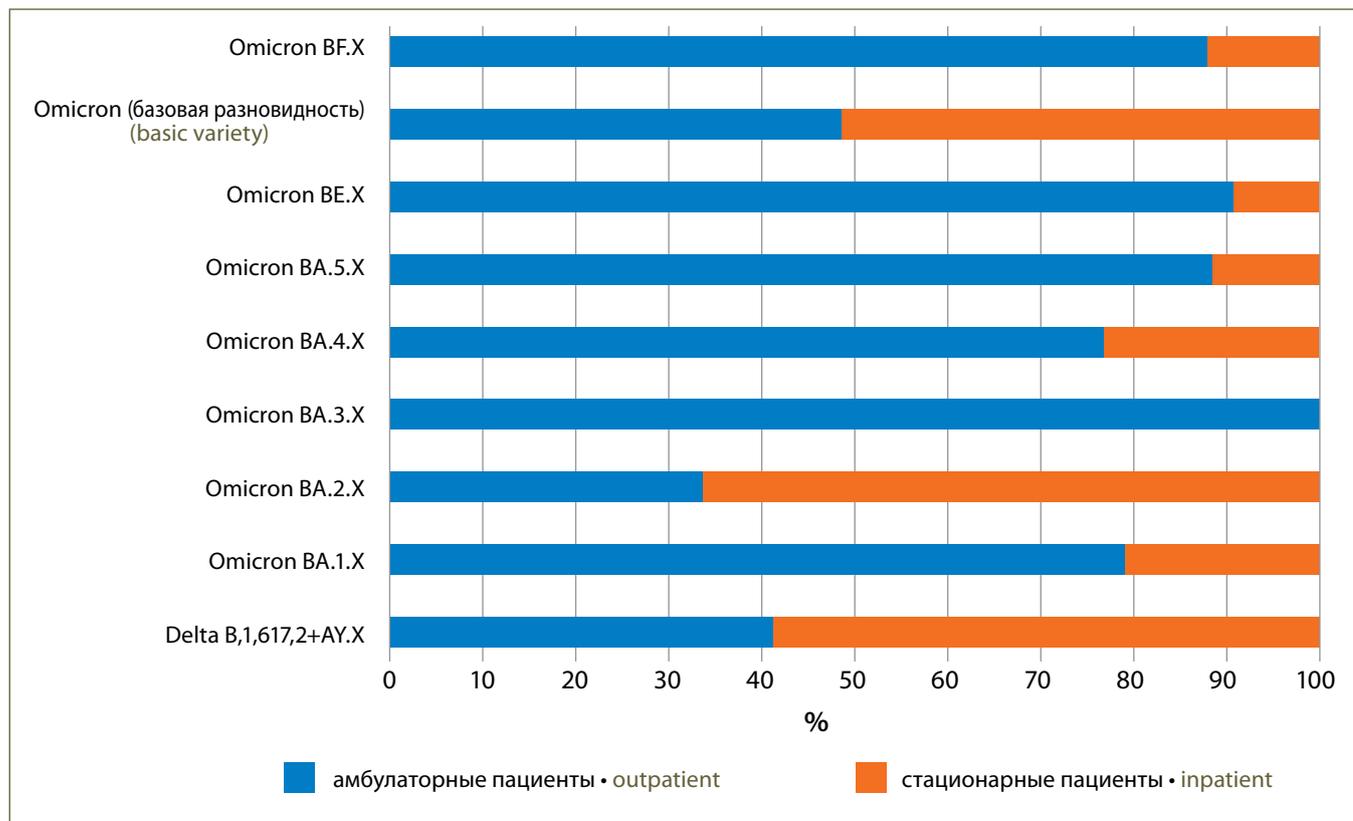


Рис. 3. Разнообразие генетических линий госпитализированных и амбулаторных пациентов с отсутствием в анамнезе вакцинации/ревакцинации

Fig. 3. Diversity of genetic lines of hospitalized and outpatient patients with no history of vaccination/revaccination

«Спутником V» было вакцинировано 785 (91,1%) пациентов из всех вакцинированных, или 43,8% от всех 1793 инфицированных. Другими вакцинами было привито лишь: «Спутник Лайт» и «ЭпиВак» – по 31 (по 3,6%) и «КовиВак» – 15 (1,8%) пациентов.

В случаях инфицирования «ранними» ГЛ коронавирусной инфекции 74 (23,7%) пациента были только вакцинированы и 49 (15,7%) пациентов вакцинировано и ревакцинировано. Обращает на себя внимание, что во всех случаях данные пациенты были инфицированы штаммами семейства BA.2. Примечательно, что 189 (60,6%) пациентов из 312 инфицированных штаммами «ранних» ГЛ не были вакцинированы, при этом на ГЛ семейства BA.2 пришлось 90,5% случаев (171 из 189). Таким образом, в отношении даже предыдущих поколений, распространение которых было значимо отсрочено от времени создания первых вакцин, эффективность последних была заметно более выражена, чем в отношении слабо контролируемых «новых» омикрон-штаммов SARS-CoV-2. Принимая же во внимание метаанализ A. Netzl с соавт. [11], которые предположили наличие свойства у штаммов омикрон нейтрализовать антитела к возбудителю, то в таком случае, речь идет не только о протективных характеристиках непосредственно самой вакцины в отношении последних поколений коронавирусной инфекции («Омикрона»).

Из 150 госпитализированных пациентов с отсутствием в анамнезе вакцинации и ревакцинации 74 (49,3%) были инфицированы «новыми» ГЛ SARS-CoV-2 и, соответственно, 76 (50,7%) инфицированы «ранними» ГЛ. Чаще других среди «ранних» ГЛ определялись штаммы семейства BA.2 – 61 (83,6%). Среди 781 невакцинированного амбулаторного пациента случаи заболеваемости – 669 (85,7%) – были обусловлены «новыми» ГЛ и в 112 (14,3%) случаях – «ранними», из которых несомненными лидерами на ранний период развития шестой волны коронавирусной инфекции были идентифицированы опять-таки штаммы семейства BA.2 – 110 (98,2%) случаев. Из 792 вакцинированных амбулаторных пациентов 703 (88,8%) были инфицированы «новыми» ГЛ коронавирусной инфекции и только у 89 (11,2%) ранее вакцинированных пациентов были определены штаммы коронавирусной инфекции «ранних» поколений, причем 85 (95,5%) из них были инфицированы штаммами семейства BA.2. Отмечено также, что спектр штаммов «ранних» поколений в когорте невакцинированных пациентов на 1/3 был более широким, нежели в аналогичной когорте вакцинированных. Эпидемиологический анализ выявил факт последовательного роста случаев инфицирования ГЛ «новыми» штаммами и пропорционального уменьшения частоты регистрации «ранних» ГЛ коронавирусной

Таблица. Характеристика случаев повторного заражения штаммами SARS-CoV-2

Table. Characterization of cases of re-infection with SARS-CoV-2 strains

№ п/п	Пол и возраст Gender and age	Дата заболевания в I и II случаях* Date of illness in I and II cases*	Вакцинация: название вакцины и даты I и II инъекций Vaccination: name of the vaccine and dates of I and II injections	Ревакцинация: название вакцины и даты I и II инъекций Revaccination: name of the vaccine and dates of I and II injections	Генетические линии вирусов в I и II случаях инфицирования по базе PANGO 4.1.2 (15.07.2022) Genetic lines of viruses in I and II cases of infection according to the database PANGO 4.1.2 (15.07.2022)
Выделен штамм SARS-CoV-2: в обоих случаях ГЛ «Омикрон» (интерпретация ВОЗ) SARS-CoV-2 strain isolated: in both cases GL «Omicron» (WHO interpretation)					
1	Ж, 53 F, 53	04.01.22A / 16.04.22A	«ЭпиВак» 25.06. и 12.07.21 EpiVac 25.06. and 12.07.21	–	BA.1.14 / BA.2
2	Ж, 61 F, 61	16.01.22A / 15.08.22A	не вакцинирован not vaccinated	–	BA.1.1 / BA.5.2
Выделен штамм SARS-CoV-2: в I случае ГЛ «Дельта» и во II – ГЛ «Омикрон» (интерпретация ВОЗ) A strain of SARS-CoV-2 was isolated: in case I, GL «Delta» and in case II – GL «Omicron» (WHO interpretation)					
3	М, 78	13.12.21C / 17.08.22A	«ЭпиВак» 31.05. и 22.06.21 EpiVac 31.05. and 22.06.21	«Спутник V» 14.07. и 04.08.22 Sputnik V 14.07. and 04.08.22	AY.122 / BA.5.2
4	Ж, 51 F, 51	08.12.21A / 24.07.22A	нет данных no data	нет данных no data	AY.72 / BF.5
5	Ж, 29 F, 29	24.12.21A / 07.09.22A	нет данных no data	нет данных no data	AY.122 / BA.5.1
6	М, 54	06.12.A и 12.12.21C / 10.07.22A	не вакцинирован not vaccinated	–	AY.122 / BA.5.2
7	Ж, 69 F, 69	08.01.22A / 19.07.22A	не вакцинирован not vaccinated	–	AY.122 / BA.5.1
8	М, 28	09.01.22C / 19.07.22A	нет данных no data	нет данных no data	AY.122 / BA.5.2
9	М, 59	20.12.22A / 16.08.22A	«КовиВак» 10.06. и 24.06.21 KoviVak 10.06. and 24.06.21	нет no	AY.122 / BA.5.2
10	Ж, 81 F, 81	23.12.21A / 09.03.22C	не вакцинирован not vaccinated	–	AY.122 / BA.2
11	М, 58	23.12.21A / 06.08.22A	не вакцинирован not vaccinated	–	AY.122 / BA.5.2.3
12	М, 77	04.11.21A / 25.05.22C	не вакцинирован not vaccinated	–	AY.122 / BA.5.2.
13	Ж, 40 F, 40	12.01.22A / 30.06.22A	«Спутник V» 14.07. и 06.08.21 Sputnik V 14.07. and 06.08.21	нет no	AY.122 / BA.5.2.1

* А – амбулаторный случай, С – стационарный случай

* A – outpatient case, C – stationary case

инфекции на старте новой волны пандемии (в среднем в день за I неделю – 2,7 случая, за II неделю – 12,3, за III неделю – 14,9, за IV неделю – 8,4 и в оставшиеся 4 дня первого месяца – 3,3). Таким образом, всего лишь за первый месяц от начала шестой волны удалось отследить регресс распространения большой популяции ГЛ «ранних» дельта-штаммов, что в значительной степени изменило эпидемическую ситуацию в части регистрации осложненных госпитальных случаев у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Кроме того, наша база метаданных позволила на основании методов доказательной медицины ответить на ранее многократно заданные вопросы о возможности повторного инфицирования (заболевания) коронавирусной инфекцией: при ретроспективном анализе находившихся под наблюдением 21 843 пациентов за период с 8 августа 2021 г. по 26 августа 2022 г. были выявлены и охарактеризованы 13 повторно заболевших (6 мужчин, 7 женщин) коронавирусной инфекцией, что составило 0,06%. Ожидается, что снижение титров антител

к «Омикрону» способствовало повышенному риску повторно-го заражения [11]. По данным отчета Всемирной организации здравоохранения, защита от заражения омикрон-штаммами после ранее перенесенного заболевания COVID-19 составляет 19% [13]. Результаты нашего наблюдения в отношении случаев реинфицирования представлены в таблице.

Установлено, что все пациенты были жителями г. Москвы. При этом период между первым и повторным инфицированием пациентов штаммами дельта-дельта или дельта-омикрон составил от 3,5 до 9,5 мес. Только 4 пациента достоверно были вакцинированы (один из них также и ревакцинирован) и 6 пациентов достоверно не были вакцинированы, по трем пациентам не удалось получить убедительные данные о вакцинации/ревакцинации. При первом заболевании 10 пациентов получали лечение амбулаторно и три – стационарно (включая и пациента, начавшего лечение амбулаторно, впоследствии, возможно, на фоне нарастания тяжести заболевания, через неделю подтвердил наличие в мазках SARS-CoV-2 и был перемещен в стационар). При повторном заболевании лишь в двух случаях (оба из возрастной группы 75 лет и старше) пациентам потребовалось стационарное лечение. В 11 случаях из 13 первичное заболевание было обусловлено инфицированием дельта-штаммами и в последующем, при повторном заболевании, – штаммами омикрон.

Интересен пациент (мужчина, 78 лет), который был ревакцинирован «Спутником V», после чего уже через 13 дней инфицировался повторно, но уже омикрон-штаммом. Можно предположить, что титр антител был еще явно недостаточным после ревакцинации даже с учетом предыдущей вакцинации. С известными оговорками настоящий случай является дополнительным свидетельством недостаточной эффективности «классической» вакцины в отношении новейших ГЛ SARS-CoV-2 и подтверждением доказательства способности «новых» штаммов уклоняться от приобретенного иммунитета как после вакцинации/ревакцинации, так и после перенесенного заболевания [9].

Кроме того, нами установлены два уникальных случая инфицирования пациентов как в первом, так и при повторном заболевании, штаммами ГЛ «Омикрон». В доступной нам литературе мы не обнаружили данных о риске повторного заражения штаммами ГЛ «Омикрон» после предшествующего перенесенного заболевания, инициированного аналогичными же штаммами ГЛ «Омикрон».

В обоих случаях это были пациенты-женщины, которые получали специфическую терапию и наблюдались в амбулаторных условиях, обеим пациенткам были выставлены идентичные диагнозы в 1-м и 2-м случаях заболевания: соответственно U07.1 и Z11.5. Мы также обратили внимание, что в этих же случаях первое заболевание было инициировано разновидностью вируса BA.1.x, но является ли это значимым фактором, пока не представляется возможным утверждать

ввиду малого количества наблюдений. Уникальность данных случаев подтверждается также исследователями [3], которые, анализируя многочисленные научные источники вплоть до февраля 2022 г., не обнаружили подобного рода наблюдений. Примечательно, что один из пациентов, женщина 53 лет, была вакцинирована «ЭпиВак» вакциной за 25 нед. до первого случая и, соответственно, за 40 нед. до повторного случая заболевания коронавирусной инфекцией, или всего лишь через 15 нед. после выявления первого случая. Таким образом, удалось определить период от даты второго этапа вакцинации от коронавирусной инфекции до случая первичного инфицирования SARS-CoV-2, который составил 25 нед. Принимая во внимание необходимость формирования специфического иммунитета после первичного заболевания (даже без учета такового же после вакцинации) в течение нескольких недель, период от времени сформированного полноценного (?) иммунитета до повторного заболевания заметно сокращен, предположительно, до 10–11 нед. Второй пациент – женщина, 61 год, данные о вакцинации неизвестны. Также в доступных нам базах данных не удалось установить иммунокомпрометирующие заболевания у этих пациентов.

Выводы

1. Возможности мониторинга, базирующегося на объективных и доказательных данных современных молекулярно-биологических методов, должны быть использованы в проектах эпидемиологического надзора, в том числе распространения коронавирусной инфекции, оценки случаев нозокомиального распространения инфекционных заболеваний и проч.
2. Внедрение наборов для проведения ПЦР-исследований для использования с целью типирования вирусов позволяет получить дополнительные эпидемиологические характеристики по образцам, не представленным в группе секвенирования.
3. Установлено, что «новые» генерации коронавирусной инфекции, в частности, генетические линии BA.4.x, BA.5.x, BE.x, BF.x и др., на фоне недостаточной вируснейтрализующей активности в отношении их способны успешно преодолевать популяционную и индивидуальную иммунную защиту, ранее сформированную в результате вакцинации первыми специфическими вакцинами. Настоящее наблюдение подтверждает необходимость возобновляемой разработки современных вариантов вакцин, ориентированных на защиту населения от актуальных «новых» и прогностически «новейших» генетических линий SARS-CoV-2.
4. Доказательно описаны 13 случаев повторного инфицирования не только штаммами «новых» ГЛ («Омикрон») после первоначального этапа инфицирования пациентов «ранними» ГЛ («Дельта»), но и случаи инфицирования пациентов штаммами одного семейства «Омикрон» в обоих случаях.

5. Подтверждено замещение ГЛ предыдущих волн распространения коронавирусной инфекции «новыми» ГЛ – каждая последующая волна распространения формируется в основном генетически более совершенными штаммами нового поколения SARS-CoV-2. Отсюда доминирующие штаммы становятся определяющими (инициаторами) начало эпидемии.

6. Очевидно, что динамика эпидемического процесса зависит от скорости распространения тех или иных ГЛ, что определяется сочетанием ряда факторов – как индивидуальных характеристик вируса и человека, так и страновой популяции в целом, особенностями вакцин, сформированного в результате иммунизации и/или перенесенного заболевания качества иммунитета и мер неспецифической профилактики.

Литература

1. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В., Пшеничная Н.Ю., Каленская А.В., Яцышина С.Б., Шипулина О.Ю., Родионова Е.Н., Петрова Н.С., Соловьева И.В., Квасова О.А., Вершинина М.А., Мамошина М.В., Клушкина В.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Власенко Н.В., Остроушко А.А., Балмасов Е.С., Мосунов А.В. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2020. – № 3. – С. 27-35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>.
2. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 4-12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.
3. Вечорко В.И., Аверков О.В., Зимин А.А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон – клиника, лечение, профилактика (обзор литературы) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 3228. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3228>.
4. Годков М.А., Шустов В.В., Кашолкина Е.А. Динамика и гендерно-возрастные особенности эпидемического процесса COVID-19 в городе Москве (итоги скринингового обследования за 1,5 года) // *Лабораторная служба*. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 30-37. <https://doi.org/10.17116/labs20211004130>.
5. Данные Всемирной организации здравоохранения. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. (Дата обращения 15 сентября 2022).
6. Araf Y., Akter F., Tang Y.D., Fatemi R., Parvez M.S.A., Zheng C., Hossain M.G. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines // *J. Med. Virol.* – 2022. – Vol. 94. – N. 5. – P. 1825-1832. doi: 10.1002/jmv.27588. Epub 2022 Jan 23.
7. Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K., Yuan S., Yuen K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. Erratum in: *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 540.
8. Gao S.J., Guo H., Luo G. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert! // *J. Med. Virol.* – 2022. – Vol. 94. – N. 4. – P. 1255-1256. doi: 10.1002/jmv.27491.
9. Haseltine W.A. Birth of the omicron family: BA.1, BA.2, BA.3. Each as different as alpha is from delta. [Электронный ресурс] URL: <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2022/01/26/birth-of-the-omicron-family-ba1-ba2-ba3-each-as-different-as-alpha-is-from-delta/?sh=4b65d70f3da9>. (Дата обращения 26.01.2022).
10. Joshi G., Poduri R. Omicron, a new SARS-CoV-2 variant: assessing the impact on severity and vaccines efficacy // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2022. – Vol. 18. – N. 1. – P. 2034458. doi: 10.1080/21645515.2022.2034458. Epub 2022 Mar 3.
11. Netzl A., Tureli S., LeGresley E. et al. Analysis of SARS-CoV-2 omicron neutralization data up to 2021-12-22 // *BioRxiv*. – 2021. [Электронный ресурс] URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474032> (Дата обращения 21.09.2022).
12. Roshchina Y., Roshchin S., Rozhkova K. Determinants of COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Russia // *Vaccine*. – 2022. – Vol. 40. – N. 39. – P. 5739-5747. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.042. Epub 2022 Aug 26.
13. WHO Report (2021). Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529). [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-foromicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-foromicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states). (Дата обращения 21.01.2022).

Об авторах

Комаров Андрей Григорьевич – директор ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 115580, г. Москва, Ореховый б-р, д. 49, к. 1

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: komarovag@dcli.ru,

Тарновецкий Иван Юрьевич – биолог, Лабораторный центр № 1 ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: tarnovetskiy@dcli.ru

Спешиллов Глеб Игоревич – химик-эксперт, Лабораторный центр № 2, Лабораторный центр № 1 ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: g.speshilov@gmail.com

Штинова Ирина Александровна – заведующая Лабораторным центром № 1 ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: shtinovaia@dcli.ru

Шпакова Ольга Геннадьевна – заведующая КДЛ ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: shpakovaog@dcli.ru

Слуцкий Егор Анатольевич – заместитель директора по медицинской части ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: slutskiyea@dcli.ru

Симонова Валерия Сергеевна – начальник отдела клинических исследований ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19

Тел. + 7 (495) 396-66-68

e-mail: simonovavs@dcli.ru

Кашолкина Елена Александровна – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

Тел. + 7 (495) 625-76-12

e-mail: e.kasholkina@yandex.ru

Годков Михаил Андреевич – руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

Тел. +7 (495) 628-91-56

e-mail: mgodkov@yandex.ru

Пузанов Владимир Алексеевич – бактериолог, микробиологическая лаборатория, Лабораторный центр № 2 ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы» кандидат медицинских наук

Адрес: 115580, г. Москва, Ореховый б-р, д. 49, к. 1

Тел. + 7 (495) 396-66-68 (доб. 276)

e-mail: PuzanovVA@dcli.ru