

Руководство по эпидемиологическому надзору за вариантами SARS-CoV-2

Временные рекомендации
9 августа 2021 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Основные положения

- Риски для общественного здравоохранения, связанные с уже известными и вновь появляющимися вариантами, вызывающими интерес (ВВИ) или вызывающими озабоченность (ВВО), можно разделить на пять основных категорий: повышенная трансмиссивность; более тяжелое клиническое течение инфекции; невозможность выявления с помощью диагностических тестов; отсутствие естественного или вакцинного иммунитета и снижение восприимчивости к терапевтическим средствам.
- Решающее значение для отслеживания возникновения и воздействия ВВИ и ВВО имеет рутинное проведение генетического секвенирования. Странам с ограниченными возможностями для выполнения секвенирования настоятельно рекомендуется предпринять меры, направленные на обеспечение доступа к региональным и международным партнерствам по секвенированию или на наращивание своего потенциала с использованием существующих систем секвенирования или лабораторных сетей.
- Отбор образцов для генетического секвенирования следует, по мере возможности, осуществлять с применением следующих критериев:
 - рандомизированный отбор образцов, репрезентативный в отношении географического и демографического распределения случаев инфекции SARS-CoV-2;
 - целевая выборка с упором на конкретные подгруппы случаев, связанных с рисками для общественного здравоохранения: несостоятельность диагностических тестов, случаи среди вакцинированных, реинфекции, случаи среди лиц с иммунодефицитом;
 - вспышки, экстренные оповещения или другие необычные события.
- На возможное возникновение ВВИ или ВВО могут указывать неожиданные тенденции или сигналы от системы текущего эпиднадзора (или из других источников), такие как усиление определенных тенденций в течении эпидемии, оказывающие значительное негативное воздействие на общественное здравоохранение.
- Все сообщения о полученных геномных последовательностях должны включать минимальный набор сопутствующей информации (метаданные) по основным параметрам. По возможности следует приводить описательные метаданные, а также метаданные в отношении характеристики вирусов.
- Для точной и быстрой оценки рисков для здоровья населения, связанных с вариантами SARS-CoV-2, требуется сочетание данных лабораторных исследований, информации о клинических проявлениях и результатов детальных эпидемиологических расследований.
- Оперативный обмен информацией о геномных последовательностях вариантов SARS-CoV-2 с применением баз данных с открытым доступом является неотъемлемой частью глобальных процессов изучения и контроля распространения этого вируса.

Предназначение настоящего документа

В данном документе описан минимальный набор мер эпиднадзора, рекомендованных для проведения на национальном уровне в целях установления и мониторинга относительной распространенности вариантов SARS-CoV-2, а также комплекс мероприятий по характеристике и оценке риска, обусловленного этими вариантами. Также предусмотрен набор показателей для стандартизации мониторинга и информирования о циркуляции вариантов.

Документ в первую очередь адресован национальным и субнациональным органам общественного здравоохранения и партнерам, обеспечивающим осуществление эпиднадзора за вариантами SARS-CoV-2. В помощь лабораторным службам опубликованы также руководства по [диагностическому тестированию на SARS-CoV-2](#), [секвенированию для целей общественного здравоохранения](#) и по вопросам [организации секвенирования SARS-CoV-2](#).

Общие сведения

SARS-CoV-2 – это оболочечный вирус с положительно направленной одноцепочечной молекулой РНК с размером генома примерно 30 килобаз, который, как и все вирусы, с течением времени накапливает нуклеотидные мутации. Эти мутации приводят к образованию отдельных вирусных линий. После того как вирус SARS-CoV-2 был впервые охарактеризован (1), регулярно проводится его геномное секвенирование для выявления мутаций и любых вызванных ими аминокислотных замен. Появление новых вариантов является ожидаемым, и большинство из них не оказывают влияния на поведение вируса, однако некоторые мутации могут приводить к фенотипическим изменениям.

Риски для общественного здравоохранения, связанные с известными и возникающими вариантами, можно в целом разделить на пять основных категорий:

- повышенная трансмиссивность, обусловленная более интенсивным выделением вируса из организма, более легким связыванием вируса с клетками или его повышенной стабильностью;
- атипичное клиническое течение (например, повышенная тяжесть заболевания, атипичная симптоматика);
- несостоятельность диагностических тестов: снижение эффективности тех или иных методов лабораторной диагностики, в частности молекулярных анализов, таких как тестирование методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) (2) и одобренные экспресс-тесты на выявление антигенов;
- снижение естественного и вакцинного иммунитета: способность варианта частично избегать реакции антител хозяина и потенциально увеличивать вероятность повторного заражения или заболевания вакцинированного лица;
- снижение восприимчивости к терапевтическим средствам: потенциальная способность нового варианта противостоять терапии антителами стала предметом озабоченности (3) и привела к изменениям в рекомендациях по применению некоторых терапевтических средств.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в соответствии с уровнями воздействия новых вариантов вируса выделяет «варианты, вызывающие интерес» (ВВИ) (variants of interest, VOI) и «варианты, вызывающие озабоченность» (ВВО) (variants of concern, VOC). По состоянию на 9 июля 2021 г. ВОЗ квалифицировала семь вариантов как ВВИ и четыре – как ВВО (4).

Глобальный геномный надзор за SARS-CoV-2 является важнейшей функцией общественного здравоохранения: его результаты используются в качестве обоснования национальных и глобальных решений в таких областях, как принятие мер по защите здоровья населения и социальных мер (ЗЗНС), применение средств диагностики и лечения, а также проведение вакцинации. Отслеживание вариантов может осуществляться с помощью геномного эпиднадзора, а также путем выявления эпидемиологических сигналов и неожиданных тенденций. Эти два потока фактических данных должны быть своевременно сведены воедино в целях формирования широких представлений об эволюции вируса и ее потенциальном влиянии на методы борьбы с инфекцией, что послужит основой для принятия эффективных мер реагирования в области общественного здравоохранения.

Несмотря на наличие вызывающих озабоченность фенотипов известных ВВИ и ВВО, ВОЗ по-прежнему рекомендует осуществление (при необходимости корректировку) мер ЗЗНС, как описано в [опубликованном руководстве ВОЗ](#). Однако необходим тщательный мониторинг влияния циркулирующих вариантов на эффективность ЗЗНС.

Руководство по диагностическому тестированию на SARS-CoV-2 можно найти [здесь](#), а конкретные рекомендации по использованию экспресс-диагностических тестов на выявление антигенов – [здесь](#).

Фактические данные, позволяющие предполагать, что вакцины хуже защищают от конкретного варианта, могут быть получены посредством геномных и структурно-биологических исследований, в эксперименте на животных и путем постановки теста нейтрализации *in vitro*. Однако наиболее убедительным доказательством служат более низкие показатели эффективности вакцины в отношении профилактики инфекции и заболеваний у человека, вызванных конкретным вариантом. Источником эпидемиологических данных об эффективности вакцины против новых вариантов являются в основном обсервационные исследования эффективности вакцины (ЭВ); см. [Дополнение к оценке эффективности вакцины против COVID-19](#).

По мере продолжения передачи вируса, вероятно, будет возникать все больше вариантов, которые могут подвергаться избирательному давлению со стороны естественного иммунитета, применения вакцин и терапевтических средств.

Методика

Настоящее временное руководство разработали специалисты ВОЗ и Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC США) в консультации с Африканскими центрами по контролю и профилактике заболеваний (ACDC), Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и с учетом замечаний и предложений, полученных от консультативных групп экспертов, таких как Техническая консультативная группа ВОЗ по вопросам эпидемиологии. Руководство построено на результатах обзора появляющихся фактических данных по эпидемиологии вариантов и методам характеристики с охватом всех регионов и с использованием поисковых систем на английском языке. В поиск были включены следующие темы: стратегия формирования выборки с позиций общественного здравоохранения, геномное секвенирование, филогения, геномная эпидемиология и методы эпиднадзора, геномные метаданные и управление базами данных, анализ геномных баз данных для целей общественного здравоохранения, конкретные данные о характеристиках

конкретных мутаций и вариантов, вызывающих озабоченность или интерес. Фактические данные были обобщены в соответствии с тематическими разделами руководства. Эксперты предоставили ссылки на дополнительные источники информации, а также на существующие руководящие документы ВОЗ и других партнеров (см. таблицу ниже). Настоящий документ подлежит обновлению по мере появления новых фактических данных и методов расследования вариантов.

1. Отслеживание вариантов вируса SARS-CoV-2

1.1. Нарращивание потенциала для выполнения геномного секвенирования

По мере прогрессирования пандемии возможности для проведения мероприятий по секвенированию SARS-CoV-2 значительно расширились. Однако уровни этих возможностей существенно различаются внутри стран и между ними. В результате объем данных о генетических последовательностях (ДГП), качество метаданных, сопровождающих ДГП, и продолжительность времени от взятия образцов до проведения секвенирования и подачи сведений резко различаются между странами. Чтобы помочь в решении этой проблемы, 8 января 2021 г. ВОЗ опубликовала два временных руководства по геномному секвенированию SARS-CoV-2 для отслеживания процессов географического распространения вируса и обеспечения быстрого выявления и оценки мутаций, потенциально способных влиять на трансмиссивность, вирулентность и медицинские контрмеры: [Геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения](#) и [Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health](#) [Геномное секвенирование SARS-CoV-2: оперативное руководство для обеспечения максимального позитивного воздействия на общественное здравоохранение]. Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC США) также опубликовали Инструментарий по геномной эпидемиологии COVID-19 (6).

Странам с ограниченными возможностями для выполнения секвенирования настоятельно рекомендуется предпринять меры, направленные на обеспечение доступа к существующим региональным и международным сетям и партнерствам, занимающимся вопросами секвенирования. Страны могут также принять решение о наращивании своего потенциала в области секвенирования с помощью существующих систем эпиднадзора с возможностями секвенирования, таких как **Глобальная система эпиднадзора за гриппом и ответных мер (ГСЭГО)** или действующие региональные сети. Осуществляется проект [Посылочный фонд](#), предназначенный для помощи в транспортировке образцов для секвенирования и содействия в обмене данными. Программы сотрудничества с опытными лабораториями и другими потенциальными партнерами могут включать департаменты общественного здравоохранения, некоммерческие организации, академические центры и коммерческие компании. В дополнение к полному геномному секвенированию страны также могут проводить скрининг на наличие известных мутаций с использованием целевых методов обнаружения мутаций на основе ОТ-ПЦР; странам рекомендуется установить четкие процедуры для проведения таких тестов.

1.2. Определения вариантов

ВОЗ опубликовала рабочие определения вариантов SARS-CoV-2, вызывающих интерес, и вариантов, вызывающих озабоченность. Они регулярно обновляются. Обновленные определения и перечни ВВИ и ВВО приведены на [странице сайта ВОЗ, посвященной вариантам](#).

1.3. Оповещения о возникновении вариантов

На потенциальное появление ВВИ или ВВО могут указывать неожиданные тенденции или сигналы от систем текущего эпиднадзора (или из других источников), свидетельствующие об усилении воздействия пандемии на здоровье населения.

1.3.1. Текущий эпиднадзор

ВОЗ рекомендует следующий минимальный набор переменных для включения в [еженедельные сводки эпиднадзора](#):

- число подтвержденных случаев;
- число вероятных случаев;
- число летальных исходов в подтвержденных случаях;
- число летальных исходов в вероятных случаях;
- число госпитализированных пациентов (подтвержденные и вероятные случаи);
- число выписанных из стационара (подтвержденные и вероятные случаи);
- число инфицированных медицинских работников (подтвержденные + вероятные случаи) как часть от общего числа случаев;
- число медицинских работников, умерших от COVID-19 (подтвержденные + вероятные случаи), как часть от общего числа летальных исходов;
- число протестированных лиц;
- число лиц, протестированных методом ПЦР;
- число подтвержденных + вероятных случаев в разбивке по возрастным группам и полу (см. ниже);

- число летальных исходов среди подтвержденных + вероятных случаев в разбивке по возрастным группам и полу (см. ниже);
- интенсивность передачи инфекции.

Рекомендуется использовать следующее деление на возрастные группы (в годах жизни): 0–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79 и >80.

В дополнение к этим переменным рутинный эпиднадзор можно усилить, включив мониторинг заполняемости ОРИТ и учет охвата вакцинацией целевых подгрупп населения.

Еженедельный мониторинг эпидемиологических показателей с высокой географической детализацией позволяет своевременно выявлять любые отклонения от тенденций или неожиданные сигналы. Это дает возможность уже на ранней стадии начать целенаправленное расследование и взятие образцов для секвенирования. При проведении анализа необходимо учитывать меры защиты здоровья населения и социальные меры, индекс строгости ограничений (7) и любые другие параметры, которые могут влиять на передачу вируса (например, массовые мероприятия).

Таблица 1. Примеры показателей эпиднадзора и триггеров и порогов оповещения

Показатели	Оповещения
Число случаев	Рост / отклонение от тренда
Число случаев в разбивке по возрастным группам	Рост в конкретных возрастных группах (до 18 лет, до 65 лет; группа определяется на местном уровне)
Случаи заболевания среди медицинских работников и персонала по уходу	Рост / отклонение от тренда
Показатель летальности	Рост / отклонение от тренда
Число летальных исходов в разбивке по возрасту	Рост в конкретных возрастных группах
Госпитализации / число поступивших пациентов или показатель занятости коек в ОРИТ	Рост в конкретных возрастных группах
Процент положительных результатов тестирования	Рост / отклонение от тренда

Триггеры и пороги необходимо адаптировать к местным ситуациям, возможностям расследования и желаемому уровню чувствительности.

Если отсутствуют системы текущего эпиднадзора, позволяющие отслеживать частоту госпитализаций или частоту направлений в ОРИТ либо занятость коек в этих отделениях, на нештатный рост числа тяжелых случаев (связанный или не связанный с появлением нового, более вирулентного варианта) может указывать повышение потребностей в кислороде и аппаратах искусственной вентиляции легких. Помочь в выявлении подобных ситуаций может проведение совместного мониторинга с поставщиками фармацевтических и биомедицинских материалов.

Аналогичным образом требует расследования рост параметров передачи вируса выше ожидаемых значений с учетом уровня коллективного иммунитета. Например, устойчивая передача инфекции среди населения на территориях с высоким охватом вакцинацией или значительной численностью переболевших может указывать на наличие варианта, на который не развивается иммунный ответ. См. [Руководство по проведению оценок эффективности вакцин в условиях появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2](#).

Если имеются надежные протоколы расследования случаев и отслеживания контактов, достоверным сигналом может служить увеличение доли контактных лиц, которые заболевают (то есть неожиданно высокий показатель вторичной эпидемической пораженности по сравнению с результатами исследований в аналогичных условиях, например в пределах домохозяйства).

Анализ смертности на самом низовом административном уровне, с которого можно получить данные, может выявить рост этого показателя в определенных группах населения, и если также доступны данные эпиднадзора на основе конкретных случаев, охватывающие тот же период времени и географический регион, то можно рассчитать показатель летальности (см. [научную справку по использованию показателя летальности](#)). Рост летальности может потребовать дальнейшего расследования с помощью геномной характеристики, а если резкого изменения этого показателя не произойдет, то по динамике смертности вряд ли удастся выявить вариант, вызывающий более тяжелое течение инфекции. Показателем повышения клинической тяжести может служить расхождение между тенденциями смертности и заболеваемости (то есть смертность выше, чем ожидалось для данного уровня заболеваемости).

1.3.2. Эпиднадзор на основе сигнальных событий

Сообщения о быстро распространяющихся вспышках в медицинских учреждениях или среди населения могут вызвать подозрение, что эти события обусловлены вариантом, который легче передается от человека к человеку. Аналогичные сообщения применительно к группам населения, которые, как ожидается, обладают высоким уровнем иммунитета (после ранее перенесенного заболевания или в условиях высокого охвата вакцинацией), могут указывать на наличие варианта, способного избежать иммунного ответа.

Вспышки с неожиданно высокими уровнями заболеваемости и смертности (которые не удается объяснить за счет таких факторов, как демографические характеристики и сопутствующая патология среди населения, практика ведения случаев или возможности для госпитализации, нехватка лекарств и др.) могут быть обусловлены вариантом, вызывающим более тяжелое заболевание.

В зависимости от возможностей такие сообщения могут служить обоснованным поводом для начала расследования на местах. Образцы, собранные в ходе таких исследований, могут подлежать секвенированию в приоритетном порядке.

Также могут потребовать расследования сообщения о кластерах респираторных заболеваний, соответствующих определению подозреваемого или вероятного случая COVID-19, но с отрицательным результатом тестирования на SARS-CoV-2 и без альтернативного клинического диагноза.

1.3.3. Экологический эпиднадзор

При наличии систем мониторинга сточных вод на наличие РНК SARS-CoV-2 эти системы можно использовать для эпиднадзора за вариантами. Вирусная РНК может быть секвенирована непосредственно из проб сточных вод, что позволит получить ориентировочное представление о том, имеет ли место передача какого-либо из известных ВВО. Имеется ряд практических примеров геномного секвенирования SARS-CoV-2 в сточных водах с выявлением вызывающих озабоченность вариантов (8, 9, 10), однако хронологическая и количественная связь с передачей вируса среди населения требует дальнейшего изучения (11).

1.4. Стратегии формирования выборки

Стратегии формирования выборки варьируются в зависимости от национальных задач эпиднадзора за вариантами. Первоочередные задачи могут быть следующими:

- а) обнаружение вариантов, циркулирующих на низких уровнях;
- б) мониторинг относительной распространенности вариантов во времени и по территориальному признаку;
- с) расследование конкретных случаев, представляющих интерес для общественного здравоохранения.

В широком плане задачи (а) и (б) можно решать посредством текущего эпиднадзора за рандомизированной выборкой. Задача (с) требует формирования целевой выборки.

Для стран с высоким потенциалом в области секвенирования приоритетными задачами должны быть: а) выявление вариантов; и б) мониторинг относительной распространенности вариантов. Странам с низким потенциалом секвенирования следует сосредоточиться на задаче (б).

1.4.1. Формирование репрезентативной выборки для текущего эпиднадзора

Рандомизированную репрезентативную выборку можно определить как подмножество, отобранное из числа целевой популяции, достоверно отображающее характеристики всей данной популяции. Такие характеристики, репрезентативно представленные в выборке, должны включать по крайней мере возраст, пол, спектр клинических параметров и географическое распределение.

Сохраняют свою актуальность ключевые соображения относительно систем эпиднадзора, изложенные в других документах ВОЗ (например, в [руководстве ГСЭГО](#)), в частности: систематическое взятие образцов, взятие образцов с учетом географического фактора; формирование репрезентативной выборки; обеспечение своевременного секвенирования образцов с проведением надлежащего анализа результатов.

При проведении геномного эпиднадзора важно учитывать временной интервал между инфицированием и получением данных о геномной последовательности. Наблюдаемое запаздывание обуславливается, в частности, следующими факторами: задержки между взятием образцов и их поступлением в лаборатории, где выполняется секвенирование; длительность лабораторных процедур; анализ с применением методов биоинформатики; время, необходимое для предоставления данных органам общественного здравоохранения или для размещения сведений о последовательности в общедоступных базах данных. Необходимо принимать меры, направленные на повышение своевременности действий на каждом из вышеперечисленных этапов. Рутинное взятие образцов в рамках эпиднадзора в течение фиксированного повторяющегося интервала времени обеспечит регулярное обновление запаздывающих данных. Поскольку относительная распространенность вариантов может быстро меняться, рекомендуется проводить регулярное взятие образцов, предпочтительно на еженедельной основе. Это также позволяет обеспечить высокую динамическую репрезентативность временных рядов данных.

Формирование репрезентативной выборки может варьироваться в зависимости от страны и проводиться на основе местных систем рутинного или дозорного эпиднадзора, например, таких как сеть дозорных учреждений ГСЭГО для гриппоподобных заболеваний / тяжелой острой респираторной инфекции (ГПЗ/ТОРИ). Поскольку заболеваемость может быстро меняться, представляется более целесообразным с точки зрения логистики для лабораторий взятие образцов от фиксированного абсолютного числа случаев (в отличие от фиксированной доли). Такая практика позволит лабораториям, выполняющим секвенирование, более эффективно прогнозировать потребности в ресурсах и стандартизировать протоколы исследований.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность стратегий секвенирования

	Преимущества	Недостатки
1. Рандомизированная репрезентативная выборка	Высокая чувствительность	Большой размер выборки: трудности в обеспечении необходимого лабораторного потенциала
2. Выборка фиксированного размера из учреждений дозорного эпиднадзора	Оперативная практичность; при стабильном осуществлении позволяет отслеживать тенденции в распространении циркулирующих вариантов	Низкая чувствительность Низкая репрезентативность (географическая, популяционная)

1.4.1.1. Методики формирования выборки

При расчете размера выборки предполагается, что образцы отбираются случайным образом и поэтому, скорее всего, являются репрезентативными, то есть число положительных образцов достоверно отражает реальную ситуацию в отношении инфекционной активности. Если принять, что диагностированные случаи являются репрезентативной выборкой всех случаев COVID-19, поскольку охват диагностическими мероприятиями равномерно распределен по всей стране, то для обеспечения разумной репрезентативности может быть достаточно использовать нескорректированную выборку положительных образцов, выявленных на клиническом уровне.

Однако во многих странах диагностический охват неравномерен из-за различий в доступе к услугам медицинской помощи и диагностическим средствам или в развитости систем отслеживания контактов для выявления случаев заболевания. Если охват диагностическими мероприятиями распределен неравномерно, частичную коррекцию можно обеспечить путем применения весовых поправок. Например, можно предложить районам с более низким диагностическим охватом предоставлять более высокую долю образцов, по сравнению с районами, где обеспечен хороший доступ к услугам диагностики.

Варианты репрезентативного взятия образцов могут включать формирование систематической (взятие образцов через регулярные промежутки времени) или случайной выборки (рандомизированный принцип взятия образцов). Рекомендуется выбирать оптимальную методику, сравнивая распределение критериев репрезентативности (например, таких как возраст, пол, спектр клинических проявлений и географическое распределение) в пределах выборки.

Если трудно сформировать полностью репрезентативную выборку, то в качестве подходящей платформы можно использовать действующие системы дозорного эпиднадзора за ГПЗ, ОРИ или ТОРИ. Сбор стандартного числа образцов из учреждений дозорного эпиднадзора без попыток достичь географической «репрезентативности» может обеспечить большую стабильность и более высокое качество образцов и связанных с ними метаданных, что позволит сопоставлять информацию во времени и отслеживать тенденции. Однако, в зависимости от специфики дозорных пунктов, такая стратегия может привести к искаженной оценке относительной распространенности вариантов и к исключению определенных групп населения или условий.

Методику формирования выборки следует задокументировать и учитывать при анализе и интерпретации данных.

1.4.1.2. Расчет размера выборки

• Случайная репрезентативная выборка

Различные инструменты (калькуляторы) для расчета размера выборки (12, 13) могут помочь в точном определении числа образцов в репрезентативной выборке, которые необходимо секвенировать для выявления циркулирующих в небольших количествах вариантов с заданным уровнем достоверности. Поскольку возможности секвенирования резко варьируются в разных странах и достижимые размеры выборки в значительной степени зависят от имеющихся возможностей, можно использовать эти же калькуляторы размера выборки для «обратного расчета» уровня достоверности и точности получаемых данных о геномной последовательности.

Опубликовано [подробное руководство](#) ECDC по вопросам расчета размера выборки для выявления и мониторинга относительной распространенности вариантов, циркулирующих на низких уровнях. В нем приведены таблицы, показывающие необходимый размер выборки в различных ситуациях и с учетом различных параметров, а также математические формулы для расчета. При формировании выборки следует руководствоваться следующими соображениями:

- уровень точности/чувствительности методики выявления;
 - для выявления варианта, циркулирующего на низком уровне (например, 1%), потребуется выборка большего размера, чем для выявления варианта, циркулирующего на более высоком уровне;
 - для того чтобы обнаружить изменение относительной распространенности варианта с 2,5% до 5%, потребуется выборка большего размера, чем для обнаружения изменения с 2,5% до 10%.
- требуемый уровень достоверности (например, 95%);
- интенсивность передачи вируса внутри страны (при высоком уровне заболеваемости и большой численности людей, инфицированных SARS-CoV-2, потребуется выборка большего размера);
- периодичность взятия образцов (еженедельное, каждые две недели или каждый месяц); это важно, поскольку относительная распространенность линий может быстро меняться.

Требуемая чувствительность для выявления вариантов, циркулирующих на низких уровнях, и изменений относительной распространенности вариантных линий, а также допустимый уровень достоверности результатов эпиднадзора устанавливаются на страновом уровне. В целом для целей общественного здравоохранения основным фактором, определяющим решения о размере выборки, по-видимому, является чувствительность к выявлению вариантов, циркулирующих на низких уровнях, поскольку значимость обнаружения ранее неизвестного варианта может быть выше, чем обнаружение небольших изменений в относительной распространенности той или иной линии. Кроме того, оценка размера выборки, необходимого для мониторинга относительной распространенности, осложняется наличием ряда различных линий в местной циркуляции.

Таблица 3. Размеры выборки, необходимые для выявления значительных изменений (с достоверностью 95%) относительной распространенности

Недельное число выявлений SARS-CoV-2	Размер выборки для выявления различий в доле определенного варианта от одной недели до другой	
	с 2,5% до 5%	с 2,5% до 10%
>100 000	725	129
10 001 – 100 000	705 – 720	129
5 001 – 10 000	676	128
2 501 – 5 000	634	126
1 000 – 2 500	563	123
500 – 1 000	421	115
<500	296	103

Как указано выше, сформировать и секвенировать полностью случайную выборку достаточно сложно. Однако если возможные систематические ошибки хорошо проанализированы, то после получения результатов секвенирования можно провести надлежащую корректировку, что позволит получить более достоверные оценки распространенности. Кроме того, ввиду неизбежной задержки между взятием образцов и получением результатов секвенирования, для прогнозирования текущего состояния относительной распространенности линий можно применить моделирование на основе имеющихся данных о геномной последовательности и темпов роста циркуляции линий, см. [CDC MMWR](#) (15) и работу Galloway et al. о появлении варианта Альфа (B.1.1.7) (16).

• Фиксированные размеры выборки

В странах с минимальным лабораторным потенциалом в целях создания основы для дальнейшего анализа необходимо выполнять секвенирование не менее 15 образцов, еженедельно собираемых в учреждениях дозорного эпиднадзора ([ГСЭГО ВОЗ, 2021 г.](#)). Африканские центры по контролю и профилактике заболеваний и сеть Инициативы по изучению генома патогенов (PGI) поставили перед собой задачу формировать еженедельную случайную выборку, включающую не менее чем по 50 положительных образцов из каждой страны с целью создания устойчивой, рутинной системы взятия образцов для африканских стран (14), в то время как [Региональное бюро ВОЗ для стран Америки / Панамериканская организация здравоохранения \(ПАОЗ\)](#) рекомендует странам секвенировать каждый месяц не менее 50 положительных образцов. Такая методика примерно эквивалентна выявлению по крайней мере одного образца с наличием варианта, распространенность которого составляет 5% в соответствии с установленными параметрами выборки. Если размер выборки фиксирован, уровень достоверности отсутствия определенного варианта может быть рассчитан «в обратном направлении» (12).

1.4.2. Формирование целевой выборки

В дополнение к вышеописанным стратегиям может быть полезным целенаправленное секвенирование образцов с предварительно установленной более высокой вероятностью выявления ВВИ или ВВО.

В качестве потенциальных триггеров для целевого секвенирования в рамках эпиднадзора могут выступать следующие факторы (см. раздел 3.3):

- характеристики на уровне образца, например геномное секвенирование на основе результатов скрининговых анализов, таких как ПЦР-тест для выявления однонуклеотидного полиморфизма (ОНП);
- характеристики на уровне пациента, например клинические проявления, наличие иммунодефицита и селективное секвенирование в случаях инфицирования ранее вакцинированного лица (вирусный прорыв);
- экологические характеристики, например данные о геномных последовательностях вариантов, полученные в результате секвенирования проб из сточных вод.

1.4.2.1. Характеристики на уровне образца

В настоящее время доступен ряд праймеров и зондов для ОТ-ПЦР, специфичных для мутаций, общих для ВВО (17, 18). Эти тесты основаны на обнаружении одной или нескольких точек однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), которые характерны для определенных линий или являются общими для нескольких линий и которые, как часто полагают, вносят вклад в формирование фенотипических изменений. Однако эти мутации могут также присутствовать в вариантах, не относящихся к ВВО, поэтому для окончательного определения происхождения необходима проверка с помощью геномного секвенирования.

Подходы, основанные на ПЦР с последующим полногеномным секвенированием (ПГС), имеют ряд преимуществ. Во-первых, тестирование ОТ-ПЦР более доступно и менее ресурсоемко, чем секвенирование, и поэтому может осуществляться с охватом более обширных территорий и в большем объеме. Во-вторых, результаты ОТ-ПЦР можно получать быстрее в сравнении с методикой ПГС, использование которой нередко требует транспортировки образцов в референс-лабораторию. В-третьих, при применении к большому размеру выборки, чем ПГС, предварительный ПЦР-скрининг позволяет обнаружить линии, циркулирующие на относительно низком уровне.

Однако подход, при котором секвенируются только те образцы, которые были предварительно исследованы с использованием тестов ОНП ОТ-ПЦР, имеет определенные ограничения. Во-первых, результаты ПЦР-анализов смещены в сторону мутаций, характерных для известных ВВО, и поэтому вряд ли дадут репрезентативную картину всех циркулирующих линий. Аналогичным образом, если известная линия приобретает новые мутации, которые не являются мишенью для конкретного используемого ОНП ПЦР-анализа, они не будут обнаружены. Во-вторых, если для оценки относительной представленности различных линий используются открытые базы данных, а предварительный ПЦР-скрининг сопряжен с внесением систематической ошибки в анализе образцов, подвергаемых ПГС, с последующим вводом результатов в базы данных, эти общедоступные сведения становятся еще более искаженными. В-третьих, предварительный ПЦР-скрининг может удлинить сроки получения данных о геномной последовательности. Кроме того, если ПГС проводится на подмножестве образцов, которые уже прошли предварительный скрининг с использованием ОНП ПЦР-анализа, а также используется для выявления и мониторинга других вариантов, расчет ожидаемой распространенности необходимо будет описать и скорректировать с учетом систематической ошибки.

1.4.2.2. Показатели на уровне пациента

Некоторые варианты обладают фенотипическими характеристиками, которые потенциально опасны из-за их способности легче передаваться от человека к человеку, вызывать более тяжелое заболевание или снижать эффективность применяемых мер защиты здоровья населения и социальных мер (ЗЗНС), диагностики, лечения и вакцинопрофилактики.

Фенотипические характеристики, определяемые клиницистами и учреждениями общественного здравоохранения, могут быть использованы для установления приоритетного порядка направления образцов на секвенирование. Первоочередное секвенирование следует проводить применительно к образцам, взятым при следующих обстоятельствах:

- случаи инфицирования SARS-CoV-2 людей, которые были полностью вакцинированы;
- случаи инфицирования SARS-CoV-2 людей, ранее перенесших данную инфекцию;
- случаи неожиданного несоответствия между результатами диагностических тестов, например в следующих ситуациях: положительные результаты экспресс-тестов на антиген, но отрицательные результаты ОТ-ПЦР (или наоборот); характерное и повторяющееся выпадение одного гена-мишени в многоцелевом ПЦР-анализе; различаются результаты тестирования образцов, взятых из разных участков (например, из верхних и из нижних дыхательных путей);
- группы пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые повышают вероятность длительной репликации и распространения вируса, например пациенты с ослабленным иммунитетом (19–21);
- кластеры случаев с необычными клиническими проявлениями (например, необычно тяжелое заболевание, необычные симптомы);
- кластеры случаев, указывающие на зоонозную передачу (например, среди людей, работающих с животными, восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2);
- случаи, неожиданно плохо поддающиеся лечению.

В качестве альтернативы для определения приоритетности образцов можно использовать таргетирование на основе эпидемиологических характеристик, таких как анамнез поездок, особенно недавних посещений районов с высокой распространенностью известного ВВО (22).

1.4.2.3. Экологические характеристики

Обнаружение вариантных последовательностей в сточных водах может сигнализировать о циркуляции варианта и помочь в определении направлений дальнейших исследований и секвенирования на определенной территории (например, в неформальном поселении) или в условиях пребывания людей (например, в исправительном учреждении, на пассажирском судне, в учреждении длительного ухода), где рандомизированное секвенирование может быть сопряжено с трудностями.

1.5. Метаданные для геномного надзора

Все последовательности должны сопровождаться минимальным набором связанной информации, называемой метаданными (см. документ ВОЗ [Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health](#) [Геномное секвенирование SARS-CoV-2: оперативное руководство для обеспечения максимального позитивного воздействия на общественное здравоохранение]).

В дополнение к метаданным, описанным в вышеупомянутой публикации, в целях характеристики вариантов и их риска для здоровья населения будет полезно предоставлять более детальные параметры, позволяющие проводить углубленный эпидемиологический анализ. Определение этих параметров, вероятно, потребует взаимодействия с различными заинтересованными сторонами в медицинских учреждениях и службах общественного здравоохранения. Речь может идти о клинической документации, сведениях из диагностических лабораторий и служб вакцинации; при этом, вероятно, не все образцы будут иметь полный набор метаданных. Тем не менее открытый обмен данными между системами будет способствовать быстрой и всесторонней оценке вариантов SARS-CoV-2.

В таблице 4 ниже описаны три уровня метаданных в порядке снижения приоритетности.

- **Наивысший приоритет.** Основные метаданные всегда должны включать по крайней мере дату и место взятия образца (страна и область/провинция). Информация о месте и времени взятия образцов необходима для отслеживания распространения вариантов. В эту группу параметров также входят следующие сведения: диагностическая лаборатория, где был выявлен вирус; лаборатория, проводящая секвенирование; вид хозяина (человек или животное).
- **Приоритет второго уровня.** Второй уровень метаданных, имеющий основное значение для запуска дальнейших исследований в целях характеристики, является описательным. Он добавляет к информации о последовательности и целях секвенирования определенные сведения контекстуального характера. Независимо от используемой стратегии формирования выборки, второй уровень метаданных включает данные о пациенте (такие как возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, в зависимости от ситуации) и эпидемиологические характеристики (например, даты контакта с инфекцией и начала заболевания), связанные с ВВИ или ВВО.
- **Приоритет третьего уровня.** Третий уровень, который представляет собой метаданные для характеристики, наиболее полезен для аналитической работы по оценке риска конкретного варианта для здоровья населения. Сюда могут входить, в частности, следующие переменные: тип диагностического теста, использованного для выявления лабораторно подтвержденного случая; значение порогового цикла (Ct); маркеры клинической тяжести; статус вакцинации; сопутствующие заболевания пациента, число вторичных случаев в связи с данным случаем; анамнестические сведения о поездках; связь с известной вспышкой или кластером или местом контакта с инфекцией; контакт с животными с потенциальной или подтвержденной инфекцией; перенесенная в прошлом инфекция SARS-CoV-2; принадлежность пациента к медицинской профессии. Эти расширенные метаданные могут быть доступны не во всех условиях, но они значительно расширяют возможности для характеристики риска.

При загрузке соответствующих метаданных в общедоступные базы данных о геномных последовательностях следует соблюдать меры предосторожности, направленные на предотвращение идентификации конкретных лиц. Возможно, было бы целесообразным вводить в базы данных с открытым доступом менее детальные сведения, чем в защищенные базы данных, которые используются учреждениями общественного здравоохранения.

Таблица 4. Рекомендуемые стандарты метаданных, собираемых в рамках секвенирования SARS-CoV-2

Метаданные	Рубрика	Подробности	Потенциальное использование в аналитических целях
Уровень 1 Ключевые метаданные	Идентификационный номер образца		
	Тип образца	Примеры: «мокрота», «кровь», «сыворотка крови», «слюна», «кал», «носоглоточный мазок», «сточные воды»	
	Дата взятия образца		Показатель интенсивности интродукции и скорость эволюции
	Страна, где был взят образец		Пути внедрения и передачи, с использованием Байесовского дерева филогенетического анализа (Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Tree, BEAST)
	Область/провинция, где был взят образец		
	Первичная диагностическая лаборатория	Где был впервые исследован клинический образец или получен вирусный изолят	
	Секвенирующая лаборатория	Где были получены данные о геномной последовательности	Оценка потенциала для проведения секвенирования
	Метод формирования выборки	В рамках текущего эпиднадзора или специальное взятие образцов, репрезентативная или целевая выборка	
	Хозяин	Например: человек, животное (указать какое), окружающая среда, неизвестно	Пути передачи
Уровень 2 Описательные метаданные	Возраст		Факторы риска
	Пол	Например: мужской, женский, другой, неизвестно	Факторы риска
	Расовая и/или этническая принадлежность*		Факторы риска
	Является ли медицинским работником	Например: да, нет, неизвестно. См. определение понятия «медицинский работник» в протоколе эпиднадзора в отношении медицинских работников	Пути передачи, факторы риска
	Предшествующие поездки	Место(а) и время	Интродукция и пути передачи

* Этот параметр следует использовать в соответствии с местными условиями и законодательством в отношении сбора персональных данных.

Таблица 5 (продолжение)

Метаданные	Рубрика	Подробности	Потенциальное использование в аналитических целях
Уровень 3 Метаданные для характеризации	Тип теста ОТ-ПЦР (если использовался)		
	Значение Ct ОТ-ПЦР (если известно)		
	Наличие клинических проявлений	Например: да, нет, неизвестно	Анализ тяжести
	Статус вакцинации (для людей)	Даты вакцинации (доза 1 и/или доза 2), тип вакцины, источник информации (документальное подтверждение, например прививочный реестр, свидетельство о вакцинации, со слов пациента)	Неэффективность вакцины
	Дата появления симптомов		Временной интервал между началом заболевания и подачей данных о геномной последовательности
	Статус госпитализации	Например: был госпитализирован, не был госпитализирован, неизвестно	Анализ тяжести
	Поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)	Например: да, нет, неизвестно	Анализ тяжести
	Перевод на управляемое дыхание	Например: да, нет, неизвестно	Анализ тяжести
	Исход	Умер/выздоровел	Анализ тяжести
	Анамнестические данные о перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (с указанием времени)		Риск реинфекции
	Проведенное лечение	Специфичное по отношению к COVID-19	Неэффективность терапии
	Место, где произошел контакт с инфекцией, связь с известным кластером/вспышкой		Анализ кластера/вспышки, пути передачи
	Контакт с известным животным резервуаром	Например: да, нет, неизвестно; если да – вид(ы) животных	Пути передачи
	Сопутствующие заболевания	Перечислить сопутствующие заболевания с доказанной ролью в повышении тяжести течения COVID-19	Факторы риска

2. Характеризация вариантов вируса SARS-CoV-2

Для точной характеристики вариантов SARS-CoV-2 необходимо сочетание лабораторных тестов и детальных эпидемиологических расследований. Однако проведение этой работы требует значительных ресурсов, нередко финансовой поддержки в сочетании с технической экспертизой, что не всегда имеется. Таким образом, в условиях ограниченных ресурсов может потребоваться расстановка приоритетов в отношении усилий по характеристике. Изоляты вариантов следует незамедлительно передавать в референс-лаборатории для проведения молекулярной и вирусологической характеристики. Своевременное информирование ВОЗ и широкой общественности о полученных результатах характеристики имеет важное значение для формирования достоверных представлений на глобальном уровне о возникающих вариантах.

В условиях ограниченных ресурсов получение преобладающего объема данных по характеристике обеспечивается через системы текущего эпиднадзора.

Специальные исследования также могут дать ценные фактические данные, выходящие за рамки выводов, основанных на данных эпиднадзора, включая лабораторное тестирование.

В таблице 5 ниже перечислены применяемые методы специальных исследований и характеристики вариантов, такие как анализ нейтрализующей активности, исследования на животных моделях, эпидемиологические исследования внутрисемейной передачи, а также анализ клинического течения заболевания. Эта таблица призвана помочь государствам-членам определить приоритетность исследований по характеристике в отношении риска для здоровья населения.

Таблица 6. Методы расследования и характеристики возникающих вариантов; синим цветом обозначены наиболее приоритетными исследования

Риск для здоровья населения	Характеристики	Эпидемиологические расследования		Лабораторные расследования	
		Данные эпиднадзора	Эпидемиологические исследования	In vitro	In vivo
Трансмиссивность	Риск инфицирования	Тенденции эпиднадзора по сравнению вариантов (R_t) Данные отслеживания контактов (коэффициент вторичного инфицирования)	Исследования внутрисемейной передачи инфекции	Аффинность связывания (ACE-2)	Животные модели
	Животный резервуар* и восприимчивость к инфекции		Первые случаи (FFX), эпиднадзор и расследования случаев среди животных		Животные модели
	Течение болезни (инкубационный период, начало, выделение вируса, выздоровление, течение: с клиническими проявлениями и бессимптомное)	Отслеживание контактов (интервал времени от контакта с инфекцией до возникновения клинических проявлений / передачи вируса)	Первые случаи (FFX): клиническое наблюдение Когортные исследования	Повторное тестирование ОТ-ПЦР на протяжении заболевания Вирусная культура	Животные модели
Клиническое течение	Объективные и субъективные симптомы (связь с определением случая)		Случаи FFX: клиническая симптоматика Чувствительность и специфичность сочетаний симптомов	Сравнение результатов выявления вирусов в образцах из верхних (ВДП) и нижних (НДП) дыхательных путей	Животные модели
	Тяжесть течения	Значения летальности в разбивке по возрастным группам Уровни госпитализации	Отслеживание первых случаев: госпитализация, летальность		Животные модели

Риск для здоровья населения	Характеристики	Эпидемиологические расследования		Лабораторные расследования	
		Данные эпиднадзора	Эпидемиологические исследования	In vitro	In vivo
Неудача лабораторного подтверждения диагноза	Диагностическое выявление			Неудача теста ОТ-ПЦР или других видов тестирования	
Нейтрализация	Нейтрализация (псевдо)вируса моноклональными антителами			Нейтрализация при помощи моноклональных антител и «коктейля из антител»	
	Нейтрализация (псевдо)вируса поликлональными антителами (сывороткой)		Исследования эффективности вакцины (по типу «случай–контроль», случаи с негативным результатом тестирования)	Сыворотка крови реконвалесцентов Сыворотка крови вакцинированных лиц	
	Продолжительность иммунитета		Отслеживание первых случаев (FFX) Серологические исследования		

N.B. Некоторые из этих исследований можно будет осуществить только в рамках международных или национальных партнерств между организациями общественного здравоохранения и научно-академическими структурами. Нет необходимости в том, чтобы все учреждения/лаборатории общественного здравоохранения обладали потенциалом для проведения всех вышеописанных исследований.

* Имеет значение роль животного резервуара в передаче вируса человеку.

2.1. Лабораторные исследования

2.1.1. Мутации и объективные свидетельства связанных с ними фенотипических эффектов

Активно проводимые по всему миру работы по геномному секвенированию позволили выявить ряд новых вариантов SARS-CoV-2, которые характеризуются независимо возникшими общими мутациями или их конstellациями (то есть комбинациями мутаций). Некоторые из этих мутаций могут дать вирусу фенотипическое преимущество, и их независимое появление может отражать происходящую конвергентную эволюцию. Реализуется ряд инициатив для отслеживания и визуализации вариантов и/или мутаций SARS-CoV-2 и их последствий (см. приложение 2).

По мере обнаружения новых вариантов некоторые аспекты их фенотипа и связанного с ними риска для здоровья населения могут быть установлены на основе их геномной последовательности, то есть наличия или отсутствия специфических мутаций.

Окончательная оценка риска вариантов для здоровья населения должна включать тщательный анализ всех имеющихся лабораторных и эпидемиологических данных, при этом в соответствии с ожидаемым воздействием известных мутаций могут приобретать приоритетное значение дополнительные исследования по характеристике вирусов. В приложении 3 кратко описана имеющаяся в настоящее время база фактических данных в отношении некоторых ключевых мутаций и их фенотипического эффекта.

2.1.2. Краткий обзор лабораторных исследований

Соответствующие лабораторные исследования направлены на изучение поведения конкретных вариантов, особенно тех или иных изменений в их репликации или обнаружении иммунной системой. Эти исследования включают, в частности, следующие виды анализа:

- 1) оценка эффективности антител (либо взятых от лиц, которые были ранее инфицированы SARS-CoV-2 или вакцинированы против этого вируса, либо тех, которые рассматриваются для терапевтического применения) в нейтрализации проникновения варианта в клетки;
- 2) определение аффинности связывания варианта с рецептором ACE-2, которое требуется для проникновения в клетку и последующей репликации;
- 3) мониторинг количества вируса (вирусной нагрузки) в различных типах образцов или изменений этого показателя со временем при естественном течении инфекции. Специализированные лаборатории могут также исследовать процессы репликации и передачи вируса, а кроме того, параметры тяжести течения и смертности с использованием моделей на животных.

Наконец, что представляет собой наименее сложную задачу, это оценка точности результатов диагностических тестов при обнаружении конкретного варианта. Лабораториям общественного здравоохранения рекомендуется проводить мониторинг на предмет сбоя мишени ОТ-ПЦР или других неожиданных изменений в работе теста, которые могут указывать на циркуляцию того или иного варианта.

2.2. Эпидемиологические данные

Основным источником эпидемиологических данных являются данные текущего эпиднадзора, а если их недостаточно, то полевые эпидемиологические исследования.

2.2.1. Данные текущего (рутинного) эпиднадзора

Данные текущего эпиднадзора в сочетании с геномным эпиднадзором могут давать ценную информацию о возможном фенотипе вариантов. ВОЗ рекомендует еженедельно подавать сведения по базовому набору переменных в [агрегированном формате](#) в рамках [эпиднадзора за COVID-19](#) (см. раздел 3.3).

Наряду с этим агрегированным форматом, сбор множества дополнительных ценных эпидемиологических характеристик в рамках описания индивидуальных случаев может быть отражен в [форме предоставления в ВОЗ данных эпиднадзора о случаях COVID-19](#) или в [форме ВОЗ для регистрации клинических данных о случаях](#). Наличие и полнота соответствующих данных эпиднадзора и, как следствие, способность характеризовать возникающие варианты будут различаться в разных странах. Если системы эпиднадзора обеспечивают систематический сбор сведений по рекомендуемым параметрам, эти данные могут быть привязаны к информации о геномной последовательности. Впоследствии сравнение сведений о пациентах, а также клинических и эпидемиологических данных по вариантным и невариантным случаям может позволить оценить фенотипические характеристики.

Даже когда информация о вирусной линии на индивидуальном уровне отсутствует, но известна относительная распространенность различных линий среди населения, для определения вирусных характеристик можно использовать географические и демографические связи между заболеваемостью и долей той или иной линии в циркуляции. При наличии данных о соотношении различных линий можно использовать математические модели для оценки изменений в трансmissивности и тяжести заболевания при помощи данных эпиднадзора (35).

Сопоставление информации о вариантах со статусом вакцинации (включая тип вакцины) или данными о перенесенной в прошлом инфекции – или формирование целевой выборки случаев неэффективности вакцины и реинфекции для сравнения принадлежности вируса к той или иной линии между вариантными и невариантными случаями – может дать представление о способности варианта избегать реакции иммунной системы. Если используются системы эпиднадзора на основе конкретных случаев и реестры вакцинации, сопоставление данных из различных источников может позволить провести такой анализ.

2.2.2. Полевые эпидемиологические исследования

Несмотря на то что наиболее своевременные эпидемиологические данные получают через действующую систему эпиднадзора, полевые эпидемиологические исследования также могут предоставить ценные объективные сведения. Существует явный дефицит высококачественных полевых эпидемиологических и клинических данных о возникающих вариантах, однако такие сведения жизненно важны для оценки воздействия вариантов в реальном мире. Эпидемиологические исследования вариантов должны быть приоритетными для условий (например, для тех вариантов или тех групп населения), где существует высокая степень обобщаемости и поэтому результаты, вероятно, будут иметь широкую актуальность.

Большинство эпидемиологических исследований по характеристике показывают наилучшие результаты, когда данные о возникающем варианте SARS-CoV-2 напрямую сравниваются с уже известными циркулирующими линиями (до того, как новый вариант стал доминирующим, если у него есть преимущества в распространении). Если такие исследования проводятся после того, как новый вариант стал доминирующим, и, следовательно, невариантные случаи становится трудно обнаруживать, в качестве пригодного компаратора можно использовать ретроспективные данные. Однако следует учитывать, что эти данные могут быть искажены в результате произошедших изменений в стратегиях общественного здравоохранения (например, таких как изменение процедур расследования случаев, отслеживания контактов или ЗЗНС).

Специалисты ВОЗ в сотрудничестве с техническими партнерами разработали ряд стандартизированных общих протоколов эпидемиологических исследований, получивших название [исследований «Unity» \[Единство\]](#). Эти исследования направлены на поддержку национальных мер защиты здоровья населения и социальных мер, содействие обеспечению международной сопоставимости исследований и устранение пробелов в современных знаниях о пандемии COVID-19. Ряд исследований в формате «Unity» могут быть полезны при изучении возникающих вариантов.

Первые X случаев (FFX)

Основными целями расследования FFX среди случаев и тесных контактов являются предоставление описаний или оценок по следующим аспектам:

- клиническая картина инфекции SARS-CoV-2 и течение вызванного ею заболевания;
- частота вторичного инфицирования (ЧВИ) и показатель клинической пораженности среди лиц, находившихся в близком контакте с пациентами с инфекцией SARS-CoV-2;
- серийный интервал инфекции SARS-CoV-2;

- доля случаев COVID-19, сопровождающихся клиническими проявлениями (определяется путем отслеживания контактов и лабораторного тестирования);
- установление возможных путей передачи инфекции.

Расследование может продолжаться так долго, как это сочтет практически целесообразным страна-исполнитель. Влияние новых вариантов на текущие исследования необходимо будет оценивать в каждой конкретной ситуации. В контексте появляющихся вариантов лабораторно подтвержденные случаи могут быть зарегистрированы ретроспективно, как только будут доступны результаты ПГС и подтверждена последовательность вариантов, или могут быть идентифицированы на основе характерного результата диагностического теста (например, такого как сбой гена S при анализе TaqPath, предполагающие наличие варианта Альфа (B.1.1.7), или специфичная для варианта ОТ-ПЦР, если имеется). В качестве альтернативы случаи заболевания могут быть зарегистрированы без определения линии вируса и отнесены к вариантной когорте, как только будут доступны результаты ПГС. С протоколом можно ознакомиться [здесь](#).

Исследования внутрисемейной передачи инфекции

Расследование передачи инфекции на уровне домохозяйств – это проспективное отслеживание всех выявленных домашних контактов с пациентом с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекции SARS-CoV-2. Основная цель таких исследований – оперативно предоставить предварительную информацию о клинических, эпидемиологических и вирусологических характеристиках SARS-CoV-2. Ввиду временной задержки в получении результатов ПГС и отнесении вируса к определенной линии, исследования внутрисемейной передачи вариантов SARS-CoV-2 сопряжены со многими из тех же трудностей, которые свойственны и исследованиям FFX. Возможны следующие подходы: предварительное включение в выборку на основе локации с последующим отнесением к когорте вариантов после получения результатов ПГС; включение на основе характерного результата диагностического теста; ретроспективное включение вариантов случаев после получения данных ПГС. Кроме того, поскольку исследование и последующее геномное секвенирование занимает определенное время, полезность этих исследований может заключаться в документировании как самих фенотипических изменений, так и механизма их развития.

Основная задача исследования внутрисемейной передачи инфекции – предоставить ключевые эпидемиологические данные для дополнения и усиления выводов FFX, в том числе следующие:

- доли бессимптомных случаев и случаев с клиническими проявлениями;
- инкубационный период COVID-19 и продолжительность периодов контагиозности и вирусывыделения;
- серийный интервал инфекции SARS-CoV-2;
- коэффициенты распространения SARS-CoV-2: R_0 и R ;
- клинические факторы риска применительно к COVID-19, а также клиническое течение и тяжесть заболевания;
- подгруппы высокого риска;
- частота вторичного инфицирования (ЧВИ) и показатель вторичной клинической пораженности семейных контактов пациентов с инфекцией SARS-CoV-2;
- характеристики обращаемости за медицинской помощью.

Продолжительность сбора данных между включением образцов в выборку и завершением работы по заполнению находящихся в открытом доступе протоколов исследования составляет 28 дней, однако предварительные результаты могут быть получены в течение нескольких дней или недель. Начальные этапы планирования и проведения обследования могут занять некоторое время и быть ресурсоемкими. В этой связи странам рекомендуется обеспечить дополнительные возможности для проведения таких обследований домохозяйств еще до выявления вариантов. С протоколом можно ознакомиться [здесь](#).

Опубликован примерный протокол исследования, который используется в Соединенных Штатах Америки и адаптирован для Бразилии (36).

3. Предоставление данных эпиднадзора за вариантами SARS-CoV-2

Оперативный обмен информацией о вариантах SARS-CoV-2 является неотъемлемой частью глобального процесса изучения и контроля SARS-CoV-2. ВОЗ выпустила руководство по подаче отчетных сведений в отношении ВВИ и ВВО (37).

Основные действия государств-членов при выявлении потенциального ВВИ:

- информировать ВОЗ по имеющимся каналам коммуникации на уровне страновых офисов или региональных бюро ВОЗ, предоставляя данные о случаях заболевания, ассоциируемых с ВВИ (пациент, место, время, клинические и другие соответствующие сведения);
- ввести полные, полученные на основе консенсуса данные геномной последовательности вируса и сопутствующие метаданные в открытую базу данных, например в GISAID;
- провести полевые эпидемиологические расследования для изучения возможного воздействия ВВИ на эпидемиологию COVID-19, тяжесть заболевания, эффективность мер защиты здоровья населения и социальных мер и другие представляющие интерес параметры;

- провести лабораторные исследования с опорой на собственные возможности или обратиться в ВОЗ с просьбой о содействии в проведении лабораторных исследований для изучения потенциального воздействия ВВИ на эффективность диагностических тестов, иммунный ответ, нейтрализацию под воздействием антител или на другие соответствующие характеристики.

Основные действия государств-членов при выявлении ВВО:

- направить в ВОЗ информацию о первых выявленных в стране случаях/кластерах, обусловленных ВВО, с использованием механизмов Международных медико-санитарных правил (ММСП);
- ввести полные данные геномной последовательности вируса и сопутствующие метаданные в открытую базу данных, например в GISAID;
- при наличии потенциала и в координации с региональным и глобальным сообществом провести полевые расследования в целях изучения возможного воздействия нового ВВО на эпидемиологию COVID-19, тяжесть заболевания, эффективность мер защиты здоровья населения и социальных мер или другие соответствующие параметры;
- провести лабораторные исследования с опорой на собственные возможности или обратиться в ВОЗ с просьбой о содействии в проведении лабораторных исследований для изучения потенциального воздействия ВВИ на эффективность диагностических тестов, иммунный ответ, нейтрализацию под воздействием антител или на другие соответствующие характеристики.

В целом при получении любых геномных последовательностей государствам-членам предлагается:

- вводить данные о геномных последовательностях в базы данных с открытым доступом (например, GISAID);
- регулярно публиковать результаты исследований, включая контекстуальную информацию о случаях;
- сообщать в ВОЗ через механизм ММСП о первых выявленных случаях/кластерах, связанных с ВВО;
- информировать ВОЗ о потенциальных новых ВВИ/ВВО через установленные каналы/сети страновых офисов и региональных бюро ВОЗ;
- включать как можно больше деталей в поддержку формулируемых оценок (например, сведения о пациентах, месте и времени, клинические данные и доказательства фенотипических эффектов).

В таблице ниже описаны рекомендуемые показатели для национальной отчетности и международного обмена данными в отношении каждого ВВИ, ВВО и других вариантов, представляющих интерес в стране.

Таблица 7. Рекомендуемые показатели для отчетности по ВВИ/ВВО

Рубрика	Описание	Метод
Дата подачи сведений в ВОЗ	Дата, когда в ВОЗ поступили сведения о вариантном штамме: по официальным каналам, таким как уведомление по линии ММСП, через систему экстренного предупреждения и реагирования, официальные объявления или неформальные сигналы системы эпиднадзора на основе событий	См. выше: различия в отчетности по ВВИ и ВВО
Дата возникновения первого случая в стране	Дата, когда в стране был зарегистрирован первый случай выявления вариантного штамма (дата начала заболевания, если известно, или дата подтверждения геномной последовательности)	
Метод количественной оценки варианта	Выборка подмножества для секвенирования всего генома или скрининг с помощью целевой ПЦР	
Число выявленных вариантов в секвенированных образцах (числитель)	Доля вариантного штамма, идентифицированного в общей секвенированной выборке	Эта задача может быть также решена с помощью целевой ПЦР: число образцов, положительных при целевой ПЦР
Общее число секвенированных образцов (знаменатель)	Число секвенированных образцов	Если применяется целевое ПЦР-тестирование, значение знаменателя – это число случаев, подвергнутых скринингу

Относительная распространенность каждой линии рассчитывается как **число последовательностей этой линии (числитель)**, деленное на **общее число последовательностей, полученных в процессе текущего эпиднадзора (знаменатель)** за тот же период.

Сведения о наличии и относительной распространенности вирусных линий с этими характеристиками сами по себе представляют ценность для общественного здравоохранения, однако необходимо также учитывать их значение в более широком эпидемиологическом контексте. Например, если *доля* новых случаев, связанных с данным ВВО, быстро растет, но при этом общая заболеваемость снижается, абсолютное число новых случаев, связанных с ВВО на уровне населения, может фактически не увеличиваться. Аналогичным образом в условиях роста общей заболеваемости число случаев, вызванных ВВО, может увеличиваться, даже если их доля уменьшается.

Приложение 1. Руководства по вопросам секвенирования и эпиднадзора за SARS-CoV-2, опубликованные различными агентствами

Автор	Название	Основная тематика	Лаб.	Эпид.	Политика
ВОЗ	Геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения: временные рекомендации, 8 января 2021 г.	В документе представлены рекомендации для директивных органов и заинтересованных сторон на национальном уровне о том, как получить максимальную пользу для общественного здравоохранения от мероприятий по секвенированию генома SARS-CoV-2	x	x	x
ВОЗ	Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health [Геномное секвенирование SARS-CoV-2: оперативное руководство для обеспечения максимального позитивного воздействия на общественное здравоохранение]	Подробное руководство по выполнению секвенирования SARS-CoV-2 для специалистов, осуществляющих соответствующие программы	x		
ВОЗ	Операционные аспекты ускорения геномного секвенирования как компонента эпиднадзора за SARS-CoV-2 через систему ГСЭГО	Практическое руководство для учреждений ГСЭГО и других национальных лабораторий по расширению своих функций, с включением в них, помимо выявления вирусов, также проведения геномного секвенирования положительных на SARS-CoV-2 материалов, получаемых из учреждений дозорного эпиднадзора.	x	x	
ВОЗ	Weekly Epidemiological Update- Special Edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern [Еженедельный эпидемиологический бюллетень – специальный выпуск. Предлагаемые рабочие определения вариантов SARS-CoV-2: вызывающих интерес и вызывающих озабоченность]	В документе приведены рабочие определения ВВИ и ВВО. Описаны меры поддержки государственных со стороны ВОЗ и рекомендуемые странам действия в отношении ВВИ и ВВО.		x	x
CDC США	How CDC is responding to SARS-CoV-2 variants globally [Какие глобальные меры предпринимает CDC в связи с появлением вариантов SARS-CoV-2]	Описаны глобальные меры реагирования CDC на варианты SARS-CoV-2; документ постоянно обновляется с включением новой информации	x	x	
CDC США	Emerging SARS-CoV-2 Variants [Возникающие варианты вируса SARS-CoV-2]	Приведены обновленные научные сведения о появляющихся вариантах SARS-CoV-2	x	x	
ECDC / ЕРБ ВОЗ	Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants [Методы выявления и идентификации вариантов SARS-CoV-2]	Описаны методы выявления вариантов	x	x	
ECDC	Sequencing of SARS-CoV-2- first update [Секвенирование SARS-CoV-2: первое обновление]	Техническое руководство, содержащее рекомендации для принятия решений по созданию потенциала для проведения секвенирования. Описаны технологии секвенирования с процессом стандартизации для анализа / подачи сведений о результатах	x		
ECDC	Detection and characterization capability and capacity for SARS-CoV-2 variants within the EU/EEA [Возможности и потенциал для выявления и характеристики вариантов SARS-CoV-2 в ЕС/ЕЭП]	Описаны имеющиеся в странах ЕС возможности и проблемы в отношении выявления, секвенирования и характеристики; даны соответствующие рекомендации	x	x	
ECDC	Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA- first update [Оценка риска: риск, связанный с распространением в ЕС/ЕЭП новых вариантов SARS-CoV-2, вызывающих озабоченность – первое обновление]	Информация о рисках, связанных с вариантами SARS-CoV-2, и возможных мерах реагирования на уровне стран, включая рекомендации по вопросам политики и ЗЗНС		x	x
ECDC	Risk Assessment: SARS-CoV-2- increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update [Оценка риска: SARS-CoV-2 – рост распространения вариантов, вызывающих озабоченность, и развертывание вакцинации в ЕС/ЕЭП, 14-е обновление]	Обновление вышеупомянутого документа с дополнительными рекомендациями по ЗЗНС и развертыванию вакцинации		x	x

ECDC	Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring [Руководство по репрезентативному целевому геномному мониторингу SARS-CoV-2]	Руководство по применению методов формирования и определению размера выборки		x	
Геном–Канада	CanCOGeN Interim Recommendations for Naming, Identifying, and Reporting SARS-CoV-2 Variants of Concern [Промежуточные рекомендации CanCOGeN по наименованию, выявлению и подаче сведений о вариантах SARS-CoV-2, вызывающих озабоченность]	Информация о присвоении названий вариантам, о соглашениях по вопросам идентификации и соглашениях об отчетности по ВВО	x		
ВОЗ/ ПАОЗ	PAHO Guidance for SARS-CoV-2 samples selection for genomic characterization and surveillance [Руководство ПАОЗ по отбору образцов SARS-CoV-2 для геномной характеристики и эпиднадзора]	Представлена информация для стран Америки о лабораторных мерах реагирования на SARS-CoV-2, включая критерии формирования выборки для геномной характеристики и эпиднадзора	x	x	
Африка-CDC	New SARS-CoV-2 variants in Africa [Новые варианты SARS-CoV-2 в Африке]	Информация о вариантах SARS-CoV-2, выявляемых в африканских странах, и о влиянии ВВО на конкретные диагностические тесты.	x		
APHL	Responding to the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic [Меры реагирования в связи с пандемией коронавирусной болезни (COVID-19)]	Предоставляются систематически обновляемые данные и рекомендации по лабораторным исследованиям в связи COVID-19	x		
Центр Университета Джонса Хопкинса по безопасности в области здраво- охранения	Staying Ahead of the Variants: Policy Recommendations to Identify and Manage Current and Future Variants of Concern [Действовать на опережение: стратегические рекомендации по мерам выявления и управления в связи с уже появившимися и будущими вариантами, вызывающими озабоченность]	Оценка состояния эпиднадзора, секвенирования и характеристики вариантов SARS-CoV-2 в США, рекомендации по наращиванию потенциала реагирования в связи с ВВО		x	x

Приложение 2. Трекеры/инструменты выявления вариантов/мутаций

Осуществляется ряд инициатив по отслеживанию и визуализации вариантов и/или мутаций SARS-CoV-2 и их воздействия, в частности на эффективность диагностических анализов.

Название	Тип информации	Номенклатура	URL
PANGO lineages	Глобальный доклад о новых гаплотипах коронавируса, включая карты глобального распространения, частоты случаев, первое обнаружение	Pango	https://cov-lineages.org/
CoVariants	Мутации и варианты, вызывающие интерес/озабоченность, и соответствующая литература	Nextstrain	https://covariants.org/
CovMT	Мутации и варианты, с особым вниманием к критическим вариантам, верхняя шкала мутаций в области, регулирующей связывание с рецептором (RBD) по классификации GISAID	GISAID	https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/
CoV-GLUE	База данных аминокислотных замен, вставок и делеций	Pango	http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/ - /home
BV-VRC	Отслеживание вариантов, вызывающих озабоченность; представлен браузер генома	Pango	https://bv-brc.org/
Портал данных COVID-19 ENA	Наборы данных, содержащие необработанные считывания геномных последовательностей вирусов, хозяев и др.; разработка инструментов визуализации	NA	https://www.covid19dataportal.org/
Outbreak.info: Ситуационные сводки по мутациям	Информация о линейной принадлежности ВВИ/ВВО, включая визуализацию мутаций в геноме и сравнение вариантов, глобальное распространение и ежедневные показатели распространенности	Pango	https://outbreak.info/situation-reports
Вирусологический инструмент проверки праймеров	Инструмент Primer Check	NA	https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/
Pha4ge	Протоколы секвенирования и инструменты анализа	NA	https://pha4ge.org/resources/

Приложение 3. Примеры распространенных основных мутаций SARS-CoV-2 в спайковом белке и доказательства связанного с ними фенотипического эффекта

Ключевая мутация	Риск для здоровья населения	Фенотипические эффекты, задокументированные на сегодняшний день	Вариант, вызывающий озабоченность / Вариант, вызывающий интерес
L452R	Трансмиссивность	Может повышать инфекционность за счет стабилизации взаимодействия рецептора спайкового ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2); возникла независимо во многих линиях (23).	ВВО Гамма ВВИ Йота, Каппа, Лямбда
	Ускользание от антител	Сниженная нейтрализация реконвалесцентной плазмой и моноклональными антителами (МКА); в частности, не поддается нейтрализации антителами, которые составляют основу бамланивимаба, препарата для этиотропного лечения с использованием МКА (24).	
E484K	Трансмиссивность	Повышенная аффинность к связыванию с рецептором (ACE-2); присутствие K417N может стабилизировать связывание. Оказывает глубокое воздействие в результате смещения основного места контакта между доменом связывания вирусных рецепторов (RBD) и остатками ACE-2; в результате эволюции <i>in vitro</i> для отбора более активного связывания рецепторов ACE-2 среди отобранных в первую очередь мутаций были S:E484K, S:N501Y и S:S477N (25, 26).	ВВО Альфа Бета Гамма ВВИ Эта Йота Каппа
	Ускользание от антител	По имеющимся сообщениям, E484K является мутацией ускользания от моноклональных антител, которые нейтрализуют SARS-CoV-2; комбинация E484K, K417N и N501Y (обнаружены в В.1.351 и Р.1) вызывает более выраженные конформационные изменения, чем только N501Y; отобрана при культивировании рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV)/SARS-CoV-2 S в присутствии МКА, обусловленных вакцинацией (27, 28).	
N501Y	Трансмиссивность	Повышенная аффинность связывания с рецептором ACE-2. Эволюция <i>In vitro</i> для отбора для большего связывания рецептора ACE-2 привела к мутациям S:E484K, S:N501Y и S:S477N, которые были выбраны одними из первых (25, 26, 29).	ВВО Альфа Бета Гамма ВВИ
	Ускользание от антител	Появление и продолжающаяся конвергентная эволюция линий N501Y совпадает с крупным глобальным сдвигом в селективном ландшафте SARS-CoV-2. Точная причина этого селективного сдвига неизвестна, но в качестве очевидных причин рассматриваются повышение серопозитивности и/или ослабление мер по предотвращению передачи инфекции. Отобрана при культивировании рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV)/SARS-CoV-2 S в присутствии МКА, обусловленных вакцинацией (29).	
K417N	Ускользание от антител	В исследовании, посвященном картированию эффектов ускользания, показано, что данная мутация – это одна из тех, которые приводят к нераспознаванию вируса антителами; отобрана при культивировании рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV)/SARS-CoV-2 S в присутствии МКА, обусловленных вакциной; комбинация E484K, K417N и N501Y (найден в В.1.351 и П.1) вызывает более выраженные конформационные изменения, чем только N501Y (25, 27, 30, 31).	ВВО Бета Дельта Гамма
P681H/R	Трансмиссивность	Непосредственно примыкает к участку, отвечающему за литическое действие фурина, определенному в месте соединения S1/S2. Способствует развитию системной инфекции и слиянию мембран. В исследовании функционального анализа более эффективно расщеплялись шипы, содержащие мутации P681H и P681R, и выдвигается гипотеза о роли этой мутации в повышении трансмиссивности и вирулентности вируса (32, 33).	ВВО Альфа Дельта ВВИ Каппа

Ссылки на источники: [веб-страница ВОЗ, посвященная вариантам](#); [веб-страница CDC: мутации, влияющие на эффективность лечения с помощью мка, коварианты](#) и [информация о вспышках](#)

Библиография

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Интернет]. 2020 Feb 22 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];395(10224):565–74. Имеется по адресу <https://www.ncbi>.
2. Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern - GOV.UK [Интернет]. [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. Имеется по адресу <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
3. FDA authorizes revisions to fact sheets to address SARS-CoV-2 variants for monoclonal antibody products under emergency use authorization | FDA [Интернет]. [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. Имеется по адресу <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-fact-sheets-address-sars-cov-2-variants-monoclonal-antibody-products-under>
4. Всемирная организация здравоохранения. Отслеживание вариантов вируса SARS-CoV-2 [Интернет] [по состоянию на 2 октября 2021 г.]. Имеется по адресу <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. GISAIID - Submission Tracker Global [Интернет]. [cited 2021 May 25]. Имеется по адресу <https://www.gisaid.org/index.php?id=208>
6. COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit | Advanced Molecular Detection (AMD) | CDC [Интернет]. [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. Имеется по адресу <https://www.cdc.gov/amd/training/covid-19-gen-epi-toolkit.html>
7. COVID-19: Stay-at-Home Restrictions - Our World in Data [Интернет]. [cited 2021 May 25]. Имеется по адресу <https://ourworldindata.org/covid-stay-home-restrictions>
8. Crits-Christoph A, Kantor RS, Olm MR, Whitney ON, Al-Shayeb B, Lou YC, et al. Genome sequencing of sewage detects regionally prevalent SARS-CoV-2 variants. *MBio* [Интернет]. 2021 Feb 23 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];12(1):1–9. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1128/mBio>
9. University of Malawi college of medicine. COVID-19 RESEARCH DISSEMINATION CONFERENCE. Blantyre;
10. Jahn K, Dreifuss D, Topolsky I, Kull A, Ganesanandamoorthy P, Fernandez-Cassi X, et al. Detection of SARS-CoV-2 variants in Switzerland by genomic analysis of wastewater samples. *medRxiv* [Интернет]. 2021 Jan 9 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];2021.01.08.21249379. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.21249379>
11. Всемирная организация здравоохранения. Положение дел в области санитарно-эпидемиологического надзора за состоянием окружающей среды на предмет выявления вируса SARS-CoV-2: научная справка. 2020 г. (по состоянию на 1 октября 2021 г.). Имеется по адресу https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333670/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-EnvironmentalSampling-2020.1-rus.pdf.
12. Influenza Virologic Surveillance Right Size Sample Size Calculators [Интернет]. [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. Имеется по адресу https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/influenza/Influenza-Virologic-Surveillance-Right-Size-Roadmap/Pages/Influenza-Sample-Size-Calculators.aspx
13. Variant Detection Calculator [Интернет]. [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. Имеется по адресу <https://covid-19.tacc.utexas.edu/dashboards/variants/>
14. Makoni M. Africa's \$100-million Pathogen Genomics Initiative. *The Lancet Microbe* [Интернет]. 2020 Dec 1 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];1(8):e318. Имеется по адресу www.thelancet.com/microbe
15. Paul P, France AM, Aoki Y, Batra D, Biggerstaff M, Dugan V, et al. Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants Circulating in the United States, December 2020–May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Интернет]. 2021 Jun 11 [cited 2021 Jun 18];70(23):846–50. Имеется по адресу http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s_cid=mm7023a3_w
16. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Интернет]. 2021 Jan 22 [cited 2021 Apr 27];70(3):95–9. Имеется по адресу http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm?s_cid=mm7003e2_w
17. Gand M, Vanneste K, Thomas I, Van Gucht S, Capron A, Herman P, et al. Deepening of In Silico Evaluation of SARS-CoV-2 Detection RT-qPCR Assays in the Context of New Variants. *Genes (Basel)* [Интернет]. 2021 Apr 13 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];12(4):565. Имеется по адресу <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/4/565>
18. Sater FA, Younes M, Nassar H, Nguewa P, Hamze K. A Rapid and Low-Cost protocol for the detection of B.1.1.7 lineage of SARS-CoV-2 by using SYBR Green-Based RT-qPCR. [cited 2021 Apr 28]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250048>
19. Khatamzas E, Rehn A, Muenchhoff M, Hellmuth J, Gaitzsch E, Weiglein T, et al. Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host. *medRxiv* [Интернет]. 2021 Jan 15 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];2021.01.10.20248871. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.20248871>

20. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* [Интернет]. 2020 Dec 3 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.];383(23):2291–3. Имеется по адресу <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031364>
21. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020 Dec 23;183(7):1901–1912.e9.
22. Всемирная организация здравоохранения. Диагностическое тестирование на COVID-19 в условиях международных пассажирских перевозок. 2020 (по состоянию на 1 октября 2021 г.). Имеется по адресу https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337832/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-international_travel_testing-2020.1-rus.pdf.
23. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Ikeda T, Seng Tan T, Ngare I, et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing 1 viral infectivity 2 3. *bioRxiv* [Интернет]. 2021 Apr 5 [cited 2021 Jul 22];2021.04.02.438288. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288>
24. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* [Интернет]. 2020 Sep 3 [cited 2021 Jul 22];182(5):1284–1294.e9. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>
25. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1295–1310.e20.
26. Schreiber G, Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Chiaravalli J, et al. SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution parrots and predicts contagious mutation spread. 2021 Feb 5 [cited 2021 Jul 22]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-183310/v1>
27. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe*. 2021 Jan 13;29(1):44–57.e9.
28. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020 Oct 1;9:1.
29. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, et al. Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2. *bioRxiv* [Интернет]. 2021 Feb 18 [cited 2021 Jul 22];2021.02.14.431117. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.431117>
30. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape [Интернет]. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021 [cited 2021 Jul 22]. p. 409–24. Имеется по адресу www.nature.com/nrmicro
31. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021;
32. Michael Rajah M, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Grzelak L, Planas D, et al. B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion. *bioRxiv* [Интернет]. 2021 Jun 11 [cited 2021 Jul 22];2021.06.11.448011. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.448011>
33. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Uriu K, Kosugi Y, et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. *bioRxiv* [Интернет]. 2021 Jul 19 [cited 2021 Jul 22];2021.06.17.448820. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>
34. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin [Интернет]. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021 [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. p. 1347–8. Имеется по адресу <https://www.nibsc.org/products/>
35. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* (80-) [Интернет]. 2021 Apr 9 [cited 2021 May 5];372(6538):eabg3055. Имеется по адресу <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
36. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Connors EE, Gharpure R, Laws RL, et al. Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States. *Clin Infect Dis* [Интернет]. 2020 Aug 16 [cited 2021 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454394>
37. 20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition [Интернет]. [по состоянию на 21 апреля 2021 г.]. Available from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition.pdf?sfvrsn=1eacfa47_7

Выражение признательности

Документ разработан в консультации со следующими специалистами и структурами:

Всемирная организация здравоохранения: Майя Аллан, Бретт Арчер, Арманат Бапу, Лиза Каргер, Джейн Каннингем, Роджер Эванс, Даниэль Фейкин, Джулия Фитцнер, Масая Като, Биаукула Виема Левагалу, Марко Марклевиц, Пирс Мук, Минал Патель, Борис Павлин, Ричард Пегоди, Эмили Перон, Марк Перкинс, Оливье ле Полен, Тика Рам, Лоренцо Субисси, Кателайн Вандемаэле, Пушпа Раньян Виджесингхе, Хаттори Юта, Джудит Мандельбаум-Шмид

Панамериканская организация здравоохранения (ПАОЗ) / Региональное бюро ВОЗ для стран Америки (АМРБ): Пола Коуто, Лидия Редондо, Анхель Родригес, Гаэтано Марроне, Джулиана Лейте, Хайро Андреа Мендес Рико

Техническая консультативная группа ВОЗ по вопросам эпидемиологии

Техническая консультативная группа ВОЗ по вопросам эволюции вирусов

Урегулирование вопросов, связанных с конфликтами интересов:

Все перечисленные ниже внешние участники представили в соответствии с правилами ВОЗ официальные декларации интересов. Никаких конфликтов интересов объявлено не было.

Представители CDC США в составе совместной технической рабочей группы:

Айзек Гинаи, Адам Мак Нил, Адам Л. Коэн, Крис Меррилл, Киган Рудманн

Африка–CDC: Стефани Сейлер

ЕСДС: Тереза Энкрич, Анджелики Мелиду, Корнелия Адлох, Гаэтано Марроне, Хуана Гомес Диас, Бенджамин Блюмель

Фонд Билла и Мелинды Гейтс: Джордан Тапперо, Джорджина Мерфи

Финансирование: Внутренние фонды ВОЗ

ВОЗ продолжает проводить тщательный мониторинг ситуации в целях своевременного выявления любых изменений, которые могут оказывать влияние на данные временные рекомендации. В случае возникновения таких изменений ВОЗ выпустит следующую обновленную версию. В противном случае срок действия настоящего временного руководящего документа истекает через два года после даты его опубликования.

© Всемирная организация здравоохранения, 2021. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/surveillance/variants/2021.1](https://www.who.int/publications/m/item/WHO/2019-nCoV/surveillance/variants/2021.1)