

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

PREVENTION OF INFECTIOUS DISEASES

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Латыпова М.Ф.¹, Комаров А.Г.², Мигяев О.К.², Шпакова О.Г.², Веневцев Е.О.³

Организация геномного надзора за респираторными вирусными инфекциями, циркулирующими на территории города Москвы

¹ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», 115580, Москва, Россия;

³ГКУ «Московский центр развития социальных технологий», 107045, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Вспышки острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) экономически воздействуют на систему здравоохранения и представляют угрозу общественному благополучию. Контроль заболеваемости ОРВИ в условиях мегаполиса, особенно в период пандемии COVID-19, остро нуждался в адекватном инструменте для выявления мутаций и вариантов, уклоняющихся от вакцинального иммунитета и инициирующих подъем заболеваемости. Для своевременного реагирования требовался геномный надзор.

Цель исследования — организация Московского геномного центра для геномного надзора за ОРВИ и COVID-19 с оценкой результатов в период сезонных вспышек на территории столицы.

Материалы и методы. При поддержке Департамента здравоохранения города Москвы разработаны и реализованы управленческие и логистические мероприятия, Программа высокопроизводительного секвенирования (NGS) в образцах пациентов в плановом режиме и в период подъема заболеваемости ОРВИ и COVID-19, технические процедуры выполнения NGS, обеспечена безопасность обмена данными и биобезопасность медицинского персонала.

Результаты. В структуре Департамента здравоохранения города Москвы создан Московский геномный центр. За период с октября 2023 г. по апрель 2024 г. данные таргетного NGS (панель на 32 патогена, исследовано 6528 образцов): SARS-CoV-2 доминировал весь период, заболеваемость гриппом А (H3N2) резко возросла с начала декабря и резко снизилась к концу января. Сменяемость генетических линий SARS-CoV-2: доминировала линия XBB (наиболее представлены: XBB.1.16, XBB.1.16.11) с октября по конец января, затем преобладала линия JN (наиболее представлена: JN.1, также встречаются JN.1.13, JN.1.18, JN.1.19, JN.1.4). Сменяемость штаммов гриппа А: доминировали H3N2 (A/Massachusetts/01/2020) и H3N2 (A/Massachusetts/38/2019) с декабря по февраль.

Ограничения исследования. Для NGS использовали таргетную панель на 32 респираторных вируса, наиболее часто встречающихся в московской популяции. Неполное покрытие всего вириома — условное ограничение.

Закключение. В столице организован репрезентативный, качественный и непрерывный генетический надзор. Московский геномный центр успешно реализовал Программу NGS-тестирования и поддержку Российского геномного ресурса микроорганизмов VGARus.

Ключевые слова: геномный надзор; мониторинг; острые респираторные вирусные инфекции; высокопроизводительное секвенирование; панельное; таргетное секвенирование; полимеразная цепная реакция

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом по экспертизе исследований в сфере общественного здоровья, организации и социологии здравоохранения при ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» (протокол от 18.09.2023 № 09-03/ЭК/2023).

Согласие пациентов. Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Латыпова М.Ф., Комаров А.Г., Мигяев О.К., Шпакова О.Г., Веневцев Е.О. Организация геномного надзора за респираторными вирусными инфекциями, циркулирующими на территории города Москвы. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2024; 68(5): 412–418. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-5-412-418> <https://elibrary.ru/bvdzlp>

Для корреспонденции: Латыпова Мунира Фадисовна, канд. биол. наук, зав. организационно-методическим отделом по клинической лабораторной диагностике ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», 115088, Москва, Россия. E-mail: latypovamf1@zdrav.mos.ru

Участие авторов: Латыпова М.Ф. — анализ материала, составление и написание текста; Комаров А.Г. — концепция и дизайн исследования; Мигяев О.К. — сбор и обработка материала; Шпакова О.Г. — выполнение исследований, получение результатов, составление списка литературы; Веневцев Е.О. — участие в организационных мероприятиях по созданию Московского геномного центра. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Организационные мероприятия и материально-техническое обеспечение геномного центра ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ» проводились при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Munira F. Latypova¹, Andrey G. Komarov², Ochir K. Migyaev², Olga G. Shpakova², Evgeny O. Venevtsev³

Management of genomic surveillance for respiratory viral infections circulating in the territory of the city of Moscow

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, 115088, Russian Federation;

²Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research, Moscow, 115580, Russian Federation;

³Moscow Center for Development of Social Technologies, Moscow, 107045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Outbreaks of respiratory viral infections have an economic impact on the healthcare system and pose a threat to public well-being. Monitoring for the incidence of acute respiratory viral infections in a metropolitan area, especially during the COVID-19 pandemic, was in dire need of an adequate tool to identify mutations and variants that evade vaccine immunity and initiate an increase in incidence. Genomic surveillance was required for a timely response.

Purpose of the study. Management of the Moscow Genomic Center for genomic surveillance for acute respiratory viral infections and COVID-19, with an assessment of the results during seasonal outbreaks in the capital.

Materials and methods. With the support of the Moscow City Health Department, management and logistics measures were developed and implemented, the NGS testing program in patient samples on a planned basis and during the period of increased incidence of acute respiratory viral infections and COVID-19, technical procedures for high-throughput sequencing were developed, the security of data exchange and biosafety of medical personnel were ensured.

Results. The Moscow Genome Center was established within the structure of the Moscow City Health Department. For the period from October 2023 to April 2024, targeted NGS data (a panel of thirty two pathogens, 6528 samples were tested): SARS-COV-2 dominated the entire period, the incidence of influenza A (H3N2) increased sharply from the beginning of December and decreased sharply by the end of January. Sars-CoV-2 genetic lineage rotation: XBB lineage dominated (most represented: XBB.1.16, XBB.1.16.11) from October to the end of January, then JN lineage prevailed (most represented: JN.1, also found: JN.1.13, JN.1.18, JN.1.19, JN.1.4). Influenza A strain rotation: H3N2 (A/Massachusetts/01/2020) and H3N2 (A/Massachusetts/38/2019) dominated from December to February.

Research limitations. A targeted panel of 32 respiratory viruses most common in the Moscow population was used for NGS. Incomplete coverage of the entire virome is a conditional limitation.

Conclusion. Representative, high-quality and continuous genetic surveillance has been managed in the capital. The Moscow Genome Center has successfully implemented the NGS Testing Program and support for the Russian Genomic Resource of Microorganisms VGARus.

Keywords: *genomic surveillance; monitoring; ARVI; NGS; panel; targeted sequencing; PCR testing*

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee for the Expertise of Research in the Field of Public Health, Organization and Sociology of Health Care at “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department” (protocol dated September 18, 2023, No. 09-03/EK/2023).

Patient consent. All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form.

For citation: Latypova M.F., Komarov A.G., Migyaev O.K., Shpakova O.G., Venevtsev E.O. Management of genomic surveillance for respiratory viruses infections circulating in the territory of the city of Moscow. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal.* 2024; 68(5): 412–418. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-5-412-418> <https://elibrary.ru/bvdzlp> (in Russian)

For correspondence: *Munira F. Latypova*, MD, PhD, Head of the Organizational and Methodological Department for Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, 115088, Russian Federation. E-mail: latypovamf1@zdrav.mos.ru

Contribution of the authors: *Latypova M.F.* — material analysis, drafting and writing the text; *Komarov A.G.* — study concept and design; *Migyaev O.K.* — material collection and processing; *Shpakova O.G.* — research implementation, obtaining results, compiling the list of references; *Venevtsev E.O.* — participation in organizational activities for the creation of the Moscow Genome Center. *All co-authors* — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgment. Organizational activities and logistical support of the genomic center of the State Budgetary Healthcare Institution “Moscow Scientific Practical Center for Laboratory Research Moscow City Health Department” were carried out with the support of the Moscow Department of Health.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Введение

Внедрение технологических открытий высокопроизводительного секвенирования (NGS) в пользу для здоровья, где единицей вмешательства является совокупность лиц, проживающих на территории государства, представляет большой интерес для общественного здравоохранения.

Особого внимания заслуживают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) из-за широкой распространённости среди населения. Они могут представлять угрозу жизни и воздействовать на экономику системы здравоохранения. Необходим систематический геномный надзор за возбудителями респираторных инфекций, которые не всегда поддаются идентификации с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В арсенале клинической лабораторной диагностики должны быть новые технологические решения для быстрого обнаружения вирусов в пуле образцов, дающих представление об их геноме, эволюции и распространении. Это позволит общественному здравоохранению разработать ответные меры и своевременно реагировать на вспышки.

Пандемия COVID-19 значительно ускорила темпы секвенирования патогенов. Миллионы последовательностей вирусов, включая SARS-CoV-2 и грипп, интегрированные во многие хранилища геномной информации (например, VGARus, GISAID и др.), стали доступны, благодаря чему профессиональные научные сообщества и специалисты общественного здравоохранения в кратчайшие сроки разработали диагностические тесты, идентифицировали и охарактеризовали вызывающие беспокойство варианты. Появилась возможность отслеживать распространение вирусов в географических масштабах.

Пандемия SARS-CoV-2 значительно повысила актуальность и потенциал геномной эпидемиологии. Доступность обширных геномных данных о патогенах предоставила возможность извлекать эпидемиологическую информацию, но связать её с клиническими, фенотипическими и персональными данными пациентов оказалось сложной, но одной из первостепенных задач [1]. Эта связь позволит контролировать влияние иммунитета на эволюцию патогенов (контроль появления устойчивых к антителам вариантов у лиц с прорывными инфекциями и у лиц с ослабленным иммунитетом), указывать на необходимость повторной вакцинации или обновления вакцин новыми антигенами и прогнозировать способность появляющихся новых вирусных линий уклоняться от защитных антител и противовирусной терапии.

Интеграция геномики в эпидемиологический надзор за COVID-19 принесла неоценимую пользу для реагирования в режиме реального времени. Острая фаза пандемии завершилась. Удалось снизить показатели смертности и госпитализаций, достигнуть высокого уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 [2]. Новый коронавирус повсеместно становится эндемичным, т. е. случаи COVID-19 постоянно регистрируют на конкретной территории. Эндемичность предложено устанавливать после стабилизации заболеваемости COVID-19 до уровня эндемического равновесия [3]. Эндемическое равновесие определяется ослаблением иммунитета из-за сменяемости штаммов и подштаммов SARS-CoV-2, скоростью передачи вариантов, уровнем охвата населения вакцинацией, сезонностью респираторных инфекций и поведением человека (путешествия, посещение людных мест и т. д.). Переход к эндемичности происходит не во всех регионах одновременно. Риск вирусной реак-

тивации остаётся там, где высока плотность населения и ограничен доступ к медицинской помощи. Мониторинг уровня заболеваемости SARS-CoV-2 должен продолжаться посредством регулярного тестирования наблюдаемых групп населения или случайно выбранных репрезентативных выборок населения для всесторонней осведомлённости о ситуации [2]. Примерно каждые 3–4 мес не исключены небольшие подъёмы заболеваемости (миниволны) из-за способности новых вариантов, ответственных за более лёгкое течение инфекции, ускользать от иммунной защиты [4]. По мере формирования базового иммунитета величина миниволн будет снижаться, но не исключены сезонные вспышки [2]. Так, Омикрон (штамм SARS-CoV-2) вызывает менее тяжёлое клиническое течение, чем предыдущие варианты [5, 6]. Однако не исключено, что текущие оценки тяжести могут быть искажены благодаря иммунной защите населения, выработанной в результате предыдущей инфекции или вакцинации [7]. Повышение популяционного иммунитета может стимулировать дальнейшее появление новых более трансмиссивных линий и сублиний Омикрона [8], но без значительного увеличения тяжести клинических проявлений [9].

Для прогнозирования появления новых мутаций, предсказания потери эпитопов и потенциальных мишеней для вакцин полезен метод моделирования, но он математически сложен [10–12]. До сих пор недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований мутации за пределами домена связывания рецептора и мутации, влияющие на инфекционность и репликацию вируса [13]. Необходим контроль совместной циркуляции SARS-CoV-2, возбудителей ОРВИ и гриппа во избежание комбинированного пика и обеспечения защиты от сезонных вспышек, а также для разработки комбинированных вакцин и терапевтических подходов [14, 15].

Цель данной работы — организация Московского геномного центра для геномного надзора за ОРВИ и COVID-19 с оценкой результатов в период сезонных вспышек на территории столицы.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники. В Москве в период пандемии SARS-CoV-2 остро встал вопрос по осуществлению геномного надзора за возбудителями ОРВИ. Специалисты организационно-методического отдела по клинической лабораторной диагностике и специалисты отдела мониторинга и анализа деятельности медицинских лабораторий Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) разработали комплекс организационных мероприятий.

Начали с поиска технологий. Преимуществом высокопроизводительного секвенирования (NGS) перед традиционной ПЦР явилась возможность быстрого обнаружения известных и новых вирусных агентов, выявления мутаций устойчивости к противовирусным препаратам и детерминант вирулентности. Однако сравнительный анализ панельного NGS и ПЦР для прямого обнаружения вирусов в образцах из дыхательных путей показал, что сильные стороны NGS дополнили ограничения ПЦР.

Хронология событий по разработке Программы NGS: определили цель программы, нужную клинко-диагностическую информацию, которую могла предоставить технология в дополнение к другим существующим подходам, оценили затраты, определили всех участников процесса, ответственных лиц и обязанности каждого, предусмотрели возможность обмена образовательными материалами

в отношении NGS, разработали стратегию взаимодействия для оперативного перемещения образцов, направления запросов на получение и использование результатов, утвердили технические процедуры NGS, определили уровень геномной выборки и метаданных, разработали протоколы для подготовки образцов и библиотек, биоинформатических конвейеров и аналитики. Затем провели работу по логистике: определили место размещения NGS-лаборатории и источники финансирования, произвели расчёт требуемых ресурсов (единиц оборудования с учётом технических характеристик, реагентов, расходных материалов и компьютерных мощностей, численности подготовленных кадров с требуемой квалификацией для осуществления программы на каждом её этапе, разработали меры для обеспечения (1) стабильности образцов (поддержание холодовой цепи и др.), (2) надлежащего сбора и хранения данных/метаданных с достоверной привязкой к биологическим пробам, (3) обмена данными и образцами между всеми участниками процесса и (4) контроля безопасности передачи информации, (5) регулярной оценки эффективности программы NGS и контроля качества исследований.

ДЗМ регламентировал создание Московского геномного центра (МГЦ) на базе Московского научно-практического центра лабораторных исследований (ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ»). Одно из основных направлений работы МГЦ — геномный надзор за респираторными вирусами, циркулирующими на территории Москвы и поддержка отечественного геномного ресурса микроорганизмов VGARus (Агрегатор геномов вирусов России для обеспечения быстрого доступа к данным об эпидемиях и пандемиях вирусных патогенов). МГЦ выполняет научную деятельность (клинические исследования и научное сотрудничество), внедряет в практику различные технологические решения NGS соответственно национальным и международным стандартам, занимается разработкой учебно-образовательных продуктов (методические рекомендации, учебные пособия), ведёт работу по созданию стандартизированных сокращённых справочных наборов данных и по стандартизации номенклатуры линий вирусов, бактерий и грибов. Выбор ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ» в качестве площадки для МГЦ состоялся из-за совокупности составляющих: крупный региональный лабораторный комплекс (в его составе — молекулярно-генетический и микробиологический отделы), самый большой объём образцов для исследования, наличие научных компетенций, ресурсного обеспечения и опыта реализации программы мониторинга изменчивости штаммов SARS-CoV-2.

Материал и методы. МГЦ систематически в плановом режиме и в период подъёма заболеваемости осуществляет мониторинг за респираторными инфекциями на территории Москвы. В качестве образца для NGS использовали биоматериал из верхних дыхательных путей (назофарингеальные мазки) от амбулаторных пациентов с подозрением на ОРВИ после получения информированного согласия пациента. Сначала каждый образец подвергался ПЦР-тестированию на 13 возбудителей ОРВИ и SARS-CoV-2. Образцы, соответствующие критериям пригодности, направляли на таргетное секвенирование. С помощью таргетной панели NGS на ОРВИ (32 патогена) было исследовано 6528 образцов. В каждый запуск таргетной ОРВИ панели были включены 384 образца, из них 192 ПЦР-положительных и 192 ПЦР-отрицательных. Общее количество секвенированных образцов варьировалось от 154 (11.03.2024) до 262 (22.11.2023). Для получения репрезентативной

выборки образцов для секвенирования учитывали результаты ПЦР-тестирования и процентное соотношение различных вирусов за каждый выбранный промежуток времени. Грамотный отбор образцов на небольшой выборке позволил сохранить репрезентативность.

Мониторинг МГЦ включает: (1) ПЦР на широкую линейку возбудителей для выявления наличия конкретного возбудителя у человека, в частности: ПЦР на ОРВИ для выявления 13 возбудителей (аденовирус, риновирус, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусы парагриппа 1–4 типов, коронавирусы видов 229E, OC43, NL63, HKU1); ПЦР на грипп для выявления гриппа А (в том числе H1N1 (pmd09), H3N2) и гриппа В; ПЦР на SARS-CoV-2 и (2) таргетное секвенирование NGS с применением респираторной панели на 32 возбудителя ОРВИ.

Режим выполнения панельного NGS в период эпидсезонов респираторных заболеваний (8 мес в году с сентября по апрель) предусматривает 2–4 запуска в месяц (по 384 образца на 1 запуск) на панель ОРВИ, а в плановом режиме (с мая по август) — 1 запуск в месяц. С октября 2023 г. респираторные вирусы (ОРВИ) секвенируют с применением таргетной панели («ДиаСистемс») на секвенаторах «Illumina Nextseq2000» и «Illumina Miseq» с использованием режима чтения 2×300 bp. Панель идентифицирует 32 вирусных патогена, включая семейства *Adenoviridae*, *Coronaviridae*, *Pneumoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Parvoviridae*, *Picornaviridae*, *Orthomyxoviridae*. Все вышеперечисленные исследования проводят с использованием общепринятых протоколов для подготовки образцов, включая извлечение нуклеиновых кислот, подготовку библиотек и проведение секвенирования согласно техническим инструкциям производителей платформ.

Статистический анализ. Для проведения статистического анализа данных таргетного секвенирования и выполнения соответствующих расчётов было применено программное обеспечение Microsoft Excel 2016. В рамках описательной статистики были рассчитаны абсолютные значения содержания обнаруженных вирусов для каждого пациента.

Результаты

Комплексный анализ распределения различных вирусных агентов на территории Москвы с октября 2023 г. по апрель 2024 г. на основе данных NGS засвидетельствовал важные события (**рис. 1**, см. на вклейке). Получены данные об увеличении заболеваемости гриппом А (H3N2) с начала декабря 2023 г. по конец января 2024 г., что коррелирует с увеличением случаев COVID-19 с 68% в октябре до 13% в декабре 2023 г.

Примечательно, что во время роста доли гриппа А значительно увеличивалась доля случаев COVID-19. В конце января 2024 г. заболеваемость гриппом А (H3N2) значительно снизилась (с 25% до 5%). Максимальное количество детекций гриппа А (H3N2) пришлось на ноябрь 2023 г. и январь 2024 г., что коррелировало с сезонным увеличением заболеваемости ОРВИ.

Среди других респираторных вирусов были выявлены бетакоронавирусы, парагрипп, вирус кори, метапневмовирус, аденовирусы, бокавирусы, риновирусы и ортопневмовирусы (РС-вирус). Интенсивность их циркуляции в течение рассматриваемого периода различалась. Так, пик активности парагриппа наблюдали в середине января 2024 г., тогда как активность метапневмовируса была выше в декабре 2023 г.

Полученные данные секвенирования засвидетельствовали сложную динамику циркуляции различных вирусов с октября 2023 г. по апрель 2024 г. Анализ результатов показал многокомпонентное распространение вирусных инфекций в зимне-весенний период. Высокая выявляемость COVID-19 подтвердила его продолжавшееся доминирование среди респираторных инфекций. Сезонные вариации заболеваемости гриппом и другими ОРВИ свидетельствуют о необходимости регулярного мониторинга и адаптации мер общественного здравоохранения для своевременного реагирования на пики заболеваемости в определённые периоды года. Постоянный генетический надзор за возбудителями ОРВИ очень важен, т. к. способствует разработке эффективных стратегий для профилактики и контроля вспышек заболеваемости.

Проведена оценка результатов ПЦР-тестирования на вирусы гриппа за период с ноября 2023 г. по апрель 2024 г. и определено увеличение (с конца ноября) и спад (в конце января) частоты встречаемости гриппа А (рис. 2, см. на вклейке).

Количество случаев гриппа А значительно превысило количество случаев гриппа В. Наиболее выраженный пик заболеваемости гриппом А был зарегистрирован в период с конца декабря 2023 г. до начала января 2024 г., достигнув максимума — около 160 случаев. За резким увеличением выявляемости гриппа А в первой половине декабря 2023 г. последовал ряд колебаний с тенденцией к снижению в январе 2024 г. С февраля 2024 г. количество случаев гриппа А значительно снизилось и стабилизировалось, редко превышая 20 случаев в день. В отличие от гриппа А, обнаружение гриппа В оставалось незначительным на протяжении всего наблюдаемого периода, с эпизодическими незначительными всплесками. Максимальное количество случаев гриппа В не превышало 5 случаев за день, а общая тенденция заболеваемости была на постоянном стабильном уровне и редко сопровождалась небольшими минимумами без эпидемиологически значимых пиков.

Представленные данные объективно демонстрируют большую эпидемиологическую значимость гриппа А по сравнению с гриппом В. Высокий пик заболеваемости гриппом А в декабре 2023 г. и устойчивое снижение к январю 2024 г. отражают типичный сезонный характер вируса и эпидемический потенциал. Напротив, грипп В сохранял низкий уровень заболеваемости без подъёмов, что характерно для его меньшей агрессивности во внешней среде. Низкие и почти стабильные уровни гриппа В свидетельствуют о его меньшем участии в сезонных эпидемиях, возможном, из-за различающихся механизмов передачи и факторов восприимчивости. Важным аспектом интерпретации представленных данных являлась необходимость учёта изменений в диагностических и отчётных практиках в течение наблюдаемого периода. Значительное увеличение числа случаев гриппа А по сравнению с гриппом В и общей динамики заболеваемости приводит к выводу о приоритетности профилактических мероприятий (сезонная вакцинация) и создании стратегий общественного здравоохранения в отношении гриппа А. На ближайшую перспективу рассматривается возможность углублённого анализа факторов, влияющих на распространение конкретных типов вирусов, включая демографические характеристики заболевших, наличие коморбидных состояний и географическое распределение случаев. Такой подход позволит более точно разработать меры профилактики и контроля, минимизировать эпидемиологические риски и улучшить общую готовность системы здравоохранения к сезонным вспышкам ОРВИ.

Оценка данных, полученных в ходе таргетного NGS, позволила выявить сменяемость штаммов вирусов гриппа. В 2024 г. в подавляющем большинстве присутствовали штамм H3N2 Influenza A virus (A/Massachusetts/01/2020) и H3N2 Influenza A virus (A/Massachusetts/38/2019). Данные NGS коррелируют с результатами ПЦР-тестирования с декабря 2023 г. по январь 2024 г., когда было засвидетельствовано увеличение доли случаев гриппа А.

Анализ данных NGS идентифицировал 27 различных штаммов вируса гриппа (в том числе фрагменты генома), относящихся к подтипам H3N2 и H1N1. Наиболее значимые изменения распространения выявлены в период с декабря 2023 г. по февраль 2024 г. Зарегистрированы наиболее заметные пики штаммов: H3N2 Influenza A virus (A/Massachusetts/01/2020) — 81 случай от 25 декабря и H3N2 Influenza A virus (A/Massachusetts/38/2019) — 47 случаев от 1 января (рис. 3, см. на вклейке).

Динамика изменения штаммов вируса гриппа за указанный период показала значительную изменчивость и сезонные колебания в распространении различных подтипов вируса гриппа. Наиболее выраженные подъёмы заболеваемости вирусом гриппа произошли в зимний период, что согласуется с его известными сезонными паттернами, характерными для умеренных климатических зон. Наибольшая активность наблюдалась среди штаммов H3N2, что сочетается с тенденцией последних лет, когда подтип гриппа H3N2 демонстрировал высокую вирулентность и степень заражения в разные сезоны. Значительное количество случаев H3N2 (A/Massachusetts/01/2020) может быть обусловлено его повышенной трансмиссивностью или низким уровнем иммунной защиты в популяции, что требует дополнительного эпидемиологического анализа.

Анализ данных, полученных в ходе таргетного NGS, позволил выявить сменяемость генетических линий SARS-CoV-2. Рисунок 4 (см. на вклейке) иллюстрирует сменяемость генетических линий SARS-CoV-2 в абсолютных значениях. С октября 2023 г. по конец января 2024 г. преобладала линия XBB (наиболее представлены: XBB.1.16, XBB.1.16.11). С января по апрель 2024 г. в популяции отмечено увеличение линии JN (наиболее представлена JN.1, также встречаются JN.1.13, JN.1.18, JN.1.19, JN.1.4).

В ходе анализа данных NGS засвидетельствована значительная изменчивость в распространённости различных генетических линий. Первоначально линии Omicron XBB.x и FL.x занимали существенную долю среди выявленных случаев. На 07.10.2023 число случаев XBB.x достигло 83, а FL.x — 35, после чего произошли изменения. Линия XBB.x на протяжении указанного периода демонстрировала значительное снижение — с 83 случаев от 07.10.2023 до полного исчезновения к 22.04.2024, а линия JN.x показала устойчивый рост — от 0 случаев с начала периода до 83 случаев в конце.

Обсуждение

Представленные данные отображают значительную изменчивость генетического спектра циркулирующих линий SARS-CoV-2 на протяжении 6 мес. Зафиксирован динамичный процесс вирусной эволюции, влияющий на эпидемиологическую ситуацию. Значительное снижение циркуляции линии XBB.x и рост JN.x могли произойти в результате возможных изменений в механизмах вирусной передачи, в популяционном иммунном ответе или эволюционно приобретённых преимуществ отдельных линий. Появление и увеличение количества случаев XBB.x обра-

щает внимание на важную роль рекомбинации в эволюции SARS-CoV-2, необходимость постоянного мониторинга и изучения влияния таких рекомбинантов на клинические исходы и эффективность вакцинации. Исчезновение линии ХВВ.х и рост новой линии JN.х предполагает селективное преимущество, появление в результате клинических вмешательств или естественной иммунной адаптации населения. Такая быстрая вирусная изменчивость диктует необходимость поддержания актуальности методов диагностики и лечения, а также обновления состава вакцин на основе данных секвенирования текущих доминирующих генетических линий SARS-CoV-2.

Ограничения исследования. Таргетная панель (производитель «ДиаСистемс») детектирует геномы 32 респираторных вирусов, которые занимают лидирующие позиции по частоте встречаемости в московской популяции. Полное покрытие всего вириома данная панель не обеспечивает. Это ограничение условно, поскольку для целей геномного надзора на территории Москвы её диагностические возможности вполне адекватны.

Заключение

В результате проведения организационных и логистических мероприятий при поддержке ДЗМ создан и обеспечен ресурсами Московский геномный центр на базе ГБУЗ «МНПЦИ ДЗМ», осуществляющий репрезентативный, качественный и непрерывный геномный надзор за возбудителями ОРВИ на территории Москвы. Ведётся

мониторинг штаммов/подштаммов возбудителей ОРВИ и SARS-CoV-2, отслеживаются тенденция и распространённость (пропорции) существующих и возникающих (совместно) циркулирующих генетических вариантов (клад), имеется полное представление об эпидемиологической обстановке.

Основные достижения работы МГЦ: налажен систематический сбор образцов, обеспечена репрезентативность выборки пациентов (географическое происхождение, возраст, пол, тяжесть заболевания и период времени), получение качественных результатов NGS с последующей публикацией нуклеотидных последовательностей в общедоступной отечественной базе данных геномов вирусов VGARus, налажена стабильность осуществления геномного надзора в рамках московского здравоохранения.

Для ДЗМ появилась возможность контролировать и своевременно реагировать на вспышки, реализовывать масштабные исследования, трансформировать городскую инфраструктуру, исходя из прогнозируемой заболеваемости, а также при необходимости разворачивать дополнительный коечный фонд или укреплять амбулаторную службу.

Медицинская наука обрела ресурс для разработки новых и усовершенствования существующих тест-систем, типирования антибиотикорезистентных микроорганизмов, выявления доминирующих возбудителей, анализа структуры заболеваемости, формирования прогностической модели развития инфекционной заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Colijn C., Earn D.J., Dushoff J., Ogden N.H., Li M., Knox N., et al. The need for linked genomic surveillance of SARS-CoV-2. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2022; 48(4): 131–9. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i04a03>
2. WHO. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic; 2023. Available at: [https://who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(COVID-19\)-pandemic](https://who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(COVID-19)-pandemic)
3. Contreras S., Iftekhar E.N., Priesemann V. From emergency response to long-term management: the many faces of the endemic state of COVID-19. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 30: 100664. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100664>
4. Callaway E. COVID's future: mini-waves rather than seasonal surges. *Nature.* 2023; 617(7960): 229–30. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01437-8>
5. Hyams C., Challen R., Marlow R., Nguyen J., Begier E., Southern J., et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 25: 100556. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100556>
6. Wolter N., Jassat W., Walaza S., Welch R., Moultrie H., Groome M., et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet.* 2022; 399(10323): 437–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00017-4)
7. Nealon J., Cowling B.J. Omicron severity: milder but not mild. *Lancet.* 2022; 399(10323): 412–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00056-3)
8. WHO. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest; 2023. Available at: <https://who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>
9. Flahault A., Calmy A., Costagliola D., Drapkina O., Eckerle I., Larson H.J., et al. No time for complacency on COVID-19 in Europe. *Lancet.* 2023; 401(10392): 1909–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01012-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01012-7)
10. Fernandes Q., Inchakalody V.P., Merhi M., Mestiri S., Taib N., Moustafa Abo El-Ella D., et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann. Med.* 2022; 54(1): 524–40. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2031274>
11. Triveri A., Serapian S.A., Marchetti F., Doria F., Pavoni S., Cinquini F., et al. SARS-CoV-2 spike protein mutations and escape from antibodies: a computational model of epitope loss in variants of concern. *J. Chem. Inf. Model.* 2021; 61(9): 4687–700. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00857>
12. Otto S.P., Day T., Arino J., Colijn C., Dushoff J., Li M., et al. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr. Biol.* 2021; 31(14): R918–29. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.049>
13. Carabelli A.M., Peacock T.P., Thorne L.G., Harvey W.T., Hughes J., Peacock S.J., et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21(3): 162–77. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7>
14. This is no time to stop tracking COVID-19. *Nature.* 2022; 603(7902): 550. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00788-y>
15. Gov.UK. 2023. Press release. COVID-19 testing approach from April, 2023. Available at: <https://gov.uk/government/news/covid-19-testing-approach-from-april-2023>

Информация об авторах

Латыпова Мунира Фадисовна, канд. биол. наук, зав. организационно-методическим отделом по клинической лабораторной диагностике ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», 115088, Москва, Россия. E-mail: latypovamf1@zdrav.mos.ru

Комаров Андрей Григорьевич, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований ДЗМ», 115580, Москва, Россия. E-mail: komarovag@zdrav.mos.ru

Information about the authors

Munira F. Latypova, MD, PhD, Head of the Organizational and Methodological Department for Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, 115088, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2643-7791> E-mail: Latypovamf1@zdrav.mos.ru

Andrey G. Komarov, Director, Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow Healthcare Department, Moscow, 115580, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0000-8597-7125> E-mail: komarovag@zdrav.mos.ru

Мигяев Очир Константинович, начальник московского геномного центра, ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований ДЗМ», 115580, Москва, Россия. E-mail: migyaevok@dcli.ru

Шпакова Ольга Геннадьевна, зав. клинико-диагностической лаборатории молекулярно-генетических исследований, ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований ДЗМ», 115580, Москва, Россия. E-mail: shpakovaog@dcli.ru

Венецьев Евгений Олегович, канд. эконом. наук, зам. начальника экспертно-аналитического отдела, ГКУ «Московский центр развития социальных технологий», 107045, Москва, Россия. E-mail: venevtsev.eo@mail.ru

Ochir K. Migyaev, Superior of the Moscow Genomic Center, Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow Healthcare Department, Moscow, 115580, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0435-9892> E-mail: migyaevok@dcli.ru

Olga G. Shpakova, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of Molecular Genetic Research, Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow Healthcare Department, Moscow, 115580, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0008-7052-3006> E-mail: shpakovaog@dcli.ru

Evgeny O. Venevtsev, MD, PhD, Deputy superior of the Expertise and Analysis Department, Moscow Center for Development of Social Technologies, Moscow, 107045, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0003-2663-6322> E-mail: venevtsev.eo@mail.ru

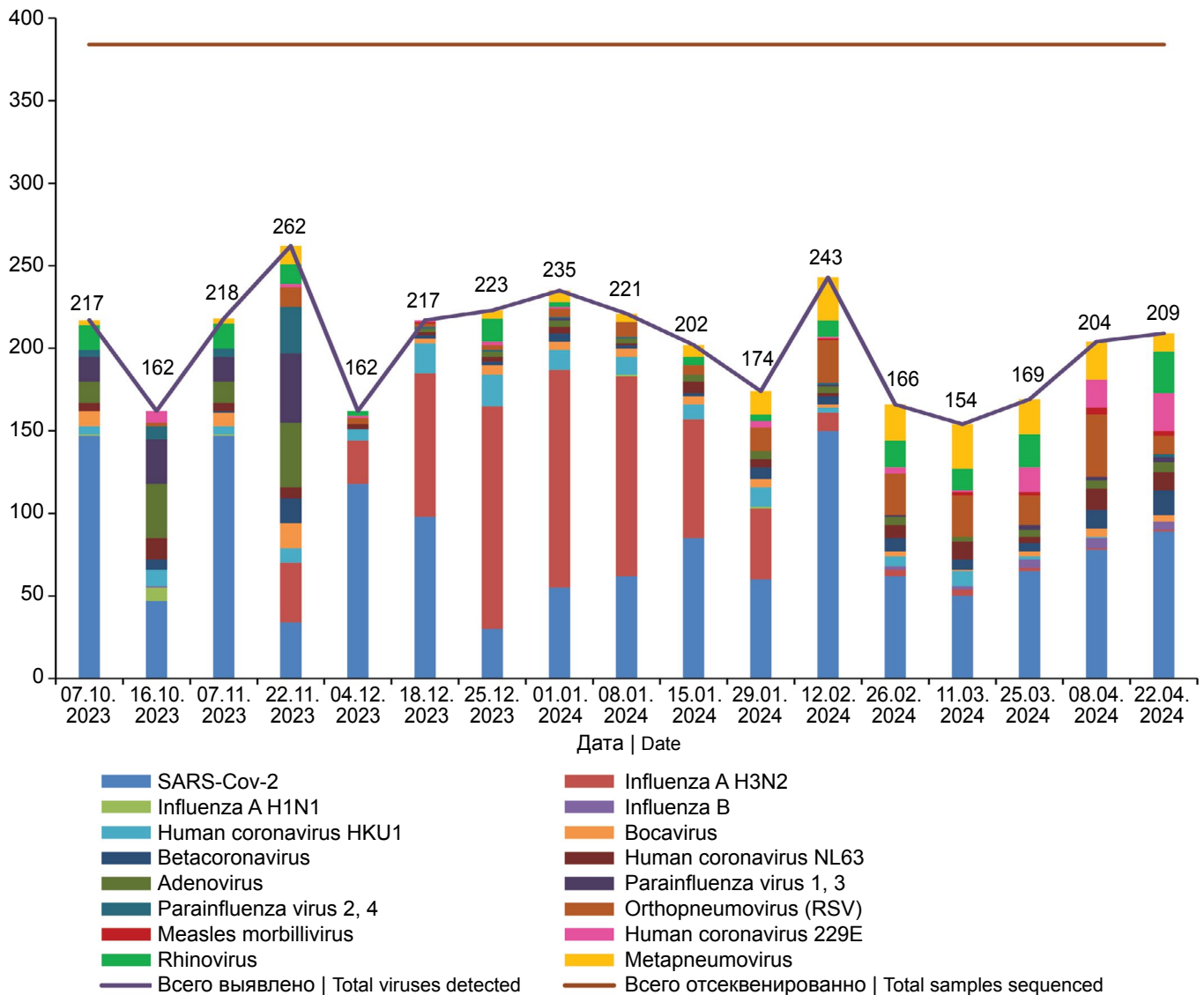


Рис. 1. Результаты секвенирования вирусов (COVID-19, грипп А и В, другие ОРВИ) в период с октября 2023 г. по апрель 2024 г.
Fig. 1. Results of virus sequencing (SARS-CoV-2, influenza A and B, other SARS) (for the period from October 2023 to April 2024).

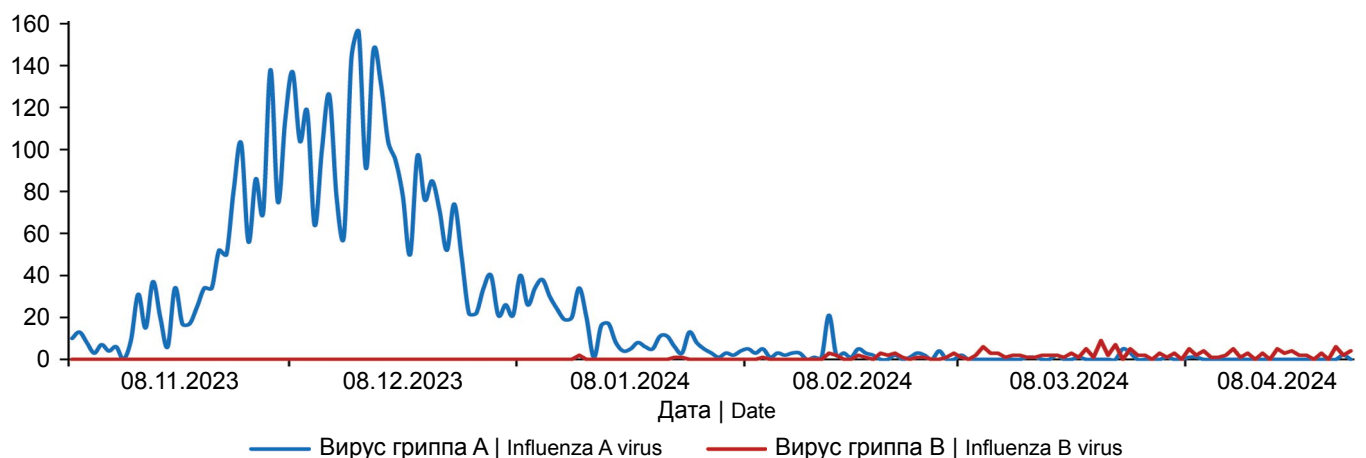


Рис. 2. Динамика встречаемости гриппа в абсолютных цифрах по данным ПЦР (период с 08.12.2023 по 24.04.2024).
Fig. 2. The trend in influenza occurrence in absolute numbers according to PCR data (the period from December 08, 2023 to April 04, 2024).

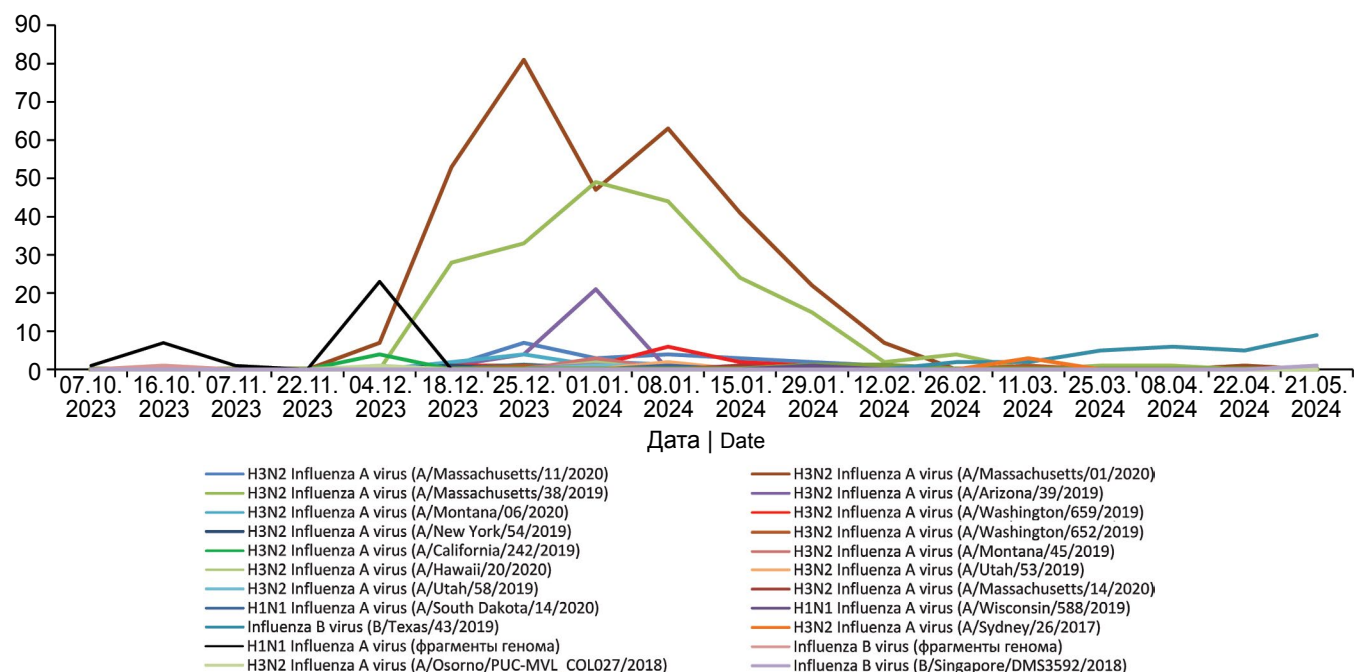


Рис. 3. Сменяемость штаммов гриппа в абсолютных числах по данным таргетного NGS с 07.10.2023 по 22.04.2024.

Fig. 3. The Influenza strain turnover in absolute numbers according to NGS targeted sequencing data (period from October 07, 2023 to April 22, 2024).

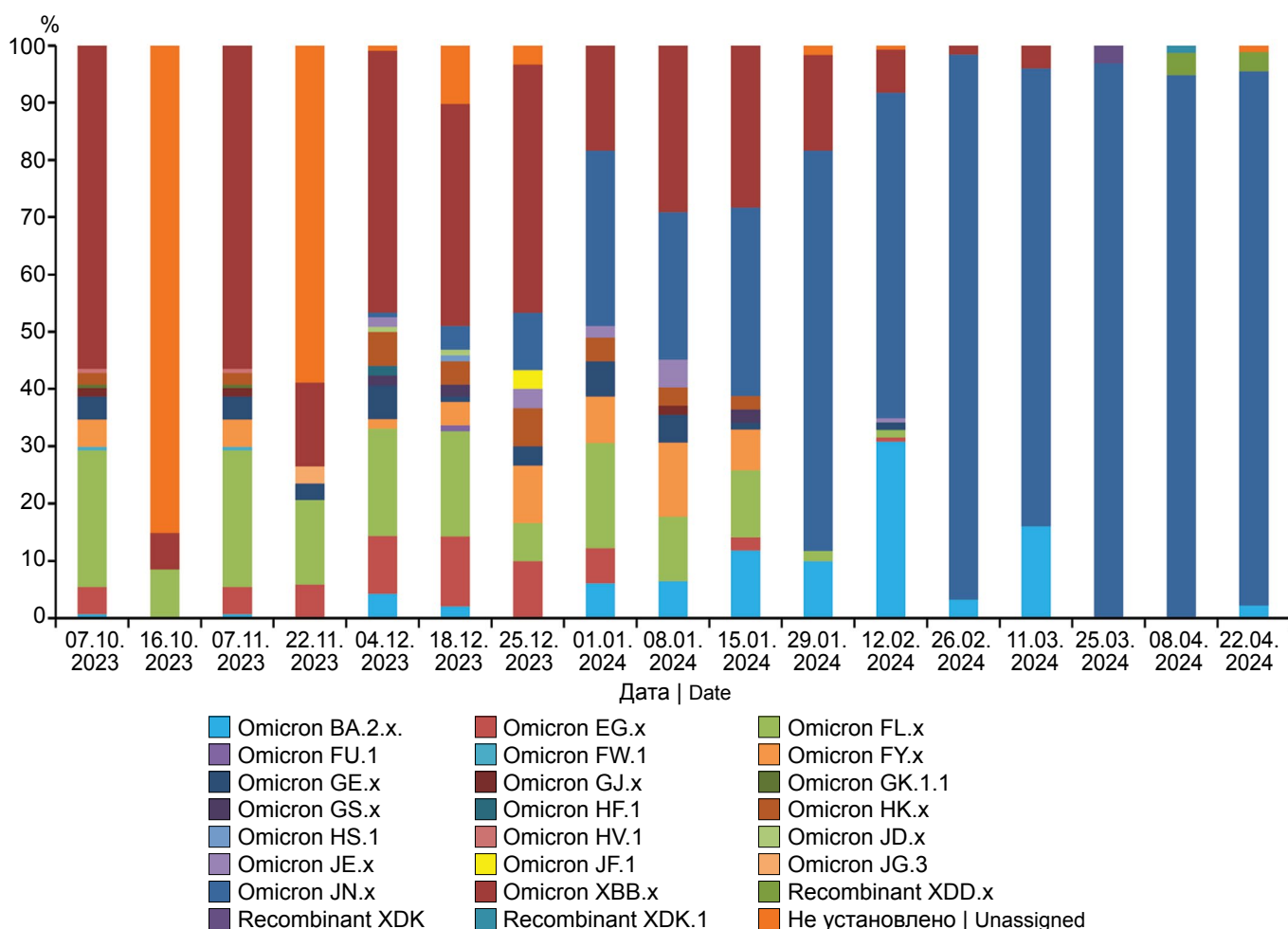


Рис. 4. Сменяемость генетических линий SARS-CoV-2 по данным таргетного NGS с 07.10.2023 по 22.04.2024.

Fig. 4. The turnover of Sars-CoV-2 genetic lines according to NGS targeted sequencing data (the period from October 07, 2023 to April 22, 2024).