

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Фомичева Анастасия Александровна

**Эпидемиологическая характеристика COVID-19 в России
и оценка влияния вакцинации на течение и исходы заболевания**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Пименов Николай Николаевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Общая характеристика SARS-CoV-2	19
1.2. Эпидемиологическая характеристика COVID-19.....	23
1.3. Проявления эпидемического процесса COVID-19.....	26
1.4. Особенности патогенеза и клинического течения COVID-19.....	32
1.5. Диагностика COVID-19	34
1.6. Система мониторинга за случаями заболевания и летальными исходами COVID-19	36
1.7. Профилактика COVID-19.....	42
1.7.1. Неспецифическая профилактика COVID-19.....	42
1.7.2. Специфическая профилактика COVID-19.....	45
1.7.3. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы COVID-19.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	67
3.1. Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации.....	67
3.2. Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции на территориях федеральных округов Российской Федерации	71
3.3. Динамика вакцинации против COVID-19 взрослого населения в Российской Федерации и оценка влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на заболеваемость, смертность и летальность от новой коронавирусной инфекции.....	80

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	87
4.1. Эпидемиологические и клинические особенности пациентов с COVID-19 на раннем этапе эпидемии в Российской Федерации	87
4.2. Эпидемиологические и клинические особенности пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации	95
4.3. Эпидемиологические и клинические особенности пациентов с COVID-19 в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации	99
4.4. Течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в зависимости от вакцинального анамнеза	104
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19, ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВАРИАНТА ДЕЛЬТА SARS-COV-2 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	108
5.1. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 в общей когорте пациентов	108
5.2. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше	111
5.3. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов, имеющих сопутствующие заболевания	114
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19, ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В РАННИЙ ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВАРИАНТА ОМИКРОН SARS-COV-2 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	117

6.1. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 в общей когорте пациентов	117
6.2. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше.....	120
6.3. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов с сопутствующими заболеваниями.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
ВЫВОДЫ	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия в мире было обнаружено множество новых инфекционных агентов, некоторые из которых оказали значительное влияние на общественное здравоохранение, став причиной эпидемий и пандемий [167, 210]. С 1970-х годов появилось около 40 новых инфекционных заболеваний, в том числе SARS, MERS, лихорадки Эбола, Зика и Чикунгунья, ВИЧ-инфекция, различные виды зоонозного гриппа (например, вызванные подтипом А(Н5N1) вируса гриппа птиц и подтипом А (Н1N1) вируса свиного гриппа) [275]. Появлению новых патогенов способствуют активизация миграционных процессов, расширение ареала обитания человека, климатические изменения, индустриализация и урбанизация [185].

SARS-CoV-2 впервые был обнаружен в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР), и стремительно распространился во многих провинциях страны и на территориях соседних государств, а затем и по всему миру [274]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 г. объявила вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (ЧСЗМЗ), а в марте 2020 г. ВОЗ присвоила вспышке статус пандемии [128, 280].

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на все сферы жизни человечества и стала тяжелым бременем для систем здравоохранения большинства стран [99, 60]. По состоянию на 1 января 2023 года в мире официально было зарегистрировано свыше 656 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 6,7 миллионов летальных исходов, связанных с новой коронавирусной инфекцией [285]. Избыточная смертность в связи с пандемией COVID-19 во всем мире оценивалась в 13,2-19,6 млн случаев за 2020-2021 гг. [252, 122].

Для ограничения распространения COVID-19 в большинстве стран были приняты беспрецедентные в новейшей истории меры, включавшие ограничение

международного сообщения, закрытие учебных заведений и рабочих мест, комендантский час или полный запрет покидать место жительства без необходимости, отмену массовых мероприятий, изоляцию инфицированных и подозрительных на заболевание лиц, обязательное ношение медицинских масок. В некоторых странах были введены широкомасштабные ограничительные мероприятия («локдауны», от англ. «lockdown» – изоляция) [80, 79].

В ходе пандемии наблюдалась смена циркулирующих генетических вариантов SARS-CoV-2, которые характеризовались более высокой способностью к распространению по сравнению с предшествующими, в том числе в результате ускользания от иммунитета, приобретенного как после перенесенной естественной инфекции, так и вследствие вакцинации [224, 208, 211, 195]. Распространение вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в 2021 и 2022 гг. соответственно было ассоциировано со стремительным ростом заболеваемости [152]. Также было показано, что со сменой циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 происходили изменения в возрастно-половой структуре пациентов с COVID-19. Так, в ряде стран наблюдалось смещение структуры заболевших на более молодые возрастные группы [155, 107, 154, 152].

Важнейшим направлением борьбы с пандемией COVID-19 стала разработка средств специфической профилактики. По состоянию на декабрь 2022 г. в мире насчитывалось 242 вакцинных препарата, созданных на различных платформах (субъединичные белковые, живые аттенуированные, инактивированные, ДНК-вакцины, РНК-вакцины, векторные, вакцины на основе вирусоподобных частиц), которые находились на стадии разработки или клинических испытаний. Из них 50 были разрешены к применению в различных странах и 11 одобрены ВОЗ [258, 268]. Российская Федерация стала первой страной, в которой была разработана и зарегистрирована собственная вакцина против COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак) [13].

Многочисленные независимые исследования, проведенные российскими и зарубежными специалистами, доказали безопасность и эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак как для взрослых, так и для детей [142, 218, 86, 237, 236, 233, 216]. С декабря 2020 г. в Российской Федерации началась вакцинация лиц из групп риска

против COVID-19, а в январе 2021 г. – массовая вакцинация населения страны [23, 55]. Однако, несмотря на комплекс мер, внедренных с целью ограничения распространения новой коронавирусной инфекции, на территории России наблюдалось несколько периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19 [61, 26].

Известно, что новая коронавирусная инфекция может протекать как бессимптомно, так и с развитием широкого спектра клинических проявлений, от легких респираторных симптомов до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [112]. Показано, что COVID-19 может приводить к развитию осложнений со стороны различных органов и систем, чаще всего со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, гемостаза, печени и почек [243, 119, 93, 102, 103, 162]. Высокому риску неблагоприятных исходов COVID-19 подвергаются лица пожилого возраста, пациенты с сопутствующими соматическими патологиями, особенно затрагивающими сердечно-сосудистую и эндокринную системы, ВИЧ-инфицированные [132, 130, 146, 145]. Клинические особенности COVID-19 различались в зависимости от варианта возбудителя. Наиболее высокая частота летальных исходов наблюдалась в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2, наиболее низкая – в период распространения варианта Омикрон. В частности, одной из причин развития таких осложнений, как ОРДС и полиорганная недостаточность, является «цитокиновый шторм», наступающий вследствие гиперактивации иммунного ответа, что было наиболее характерно для вариантов «Ухань» и Дельта SARS-CoV-2 [110, 88]. Наблюдаемые изменения свойств SARS-CoV-2 (снижение патогенности и увеличение контагиозности) отражают положения теории саморегуляции В.Д. Белякова, согласно которой изменчивость биологических свойств популяций хозяина и паразита при их взаимодействии — это материальная основа (движущая сила) возникновения и развития эпидемического процесса и его саморегуляции [3, 63].

Было показано, что некоторые лабораторные маркеры коррелируют с тяжестью течения и прогнозом при COVID-19. Прогнозировать вероятность развития неблагоприятных исходов COVID-19 возможно с помощью определения

уровней некоторых лабораторных показателей, в частности, тромбоцитов, лимфоцитов, С-реактивного белка (СРБ), D-димера, лактатдегидрогеназы, ферритина, прокальцитонина [100, 127]. Показано, что для ВИЧ-инфицированных пациентов, одной из групп высокого риска летального исхода COVID-19, к числу предикторов неблагоприятного исхода относят снижение уровня белка и альбумина, повышение уровня мочевины [56]. Учитывая прогностическую значимость перечисленных маркеров при COVID-19, рядом исследователей были проведены исследования, изучающие влияние вакцинации против новой коронавирусной инфекции на их уровни, с целью оценки эффективности вакцинации у госпитализированных пациентов [124, 64].

С начала пандемии COVID-19 изучалось влияние вакцинации против гриппа и/или пневмококковой инфекции (ПИ) на риск заболеть COVID-19, а также тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции [4, 59, 200, 166, 244, 259, 165]. Показано, что вакцинация против гриппа или пневмококковой инфекции (тринадцативалентной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакциной) снижает риск заболевания COVID-19 [259, 4, 200, 59]. Вакцинация тринадцативалентной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакциной снижала риск госпитализации и летального исхода у пациентов с COVID-19, в том числе у пациентов из группы риска – страдающих хронической обструктивной болезнью легких [200, 59]. В то же время в научной литературе встречаются публикации, свидетельствующие об отсутствии влияния инактивированных три- и квадριвалентных вакцин против гриппа, а также тринадцативалентной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакцины на течение и исходы COVID-19 [165, 166].

Данные научной литературы о структуре, демографических, эпидемиологических и клинических характеристиках пациентов с COVID-19, представленные на конец 2022 г., ограничены отдельными территориями РФ или группами населения. Несмотря на большое количество исследований, посвященных оценке эффективности вакцинации против COVID-19, встречаются

противоречивые данные по таким аспектам как влияние на лабораторные показатели тяжести течения заболевания или влияние других вакцин на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. В связи с этим актуально проведение исследования на большом массиве данных, позволяющего определить характеристики пациентов с COVID-19 на всей территории РФ, а также оценить влияние мер специфической профилактики инфекции на течение и исходы новой коронавирусной инфекции в различные периоды эпидемии на территории страны.

Степень разработанности темы исследования

Изучение эпидемиологических характеристик новой коронавирусной инфекции на территории РФ ведется с начала эпидемии. Рядом авторов были описаны особенности динамики заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции в отдельных регионах и на территории страны в целом [20, 61, 34, 66, 76, 68, 73, 77]. С использованием различных подходов установлено, что эпидемия COVID-19 в РФ имела волнообразный характер с несколькими периодами подъема и снижения заболеваемости [26, 61, 76, 73, 20, 77].

Исследования, посвященные анализу проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ, охватывали ограниченный период пандемии и преимущественно отдельные территории страны [76, 61, 26, 72, 66, 73]. В ряде научных работ применялись разные подходы к определению периодов эпидемии COVID-19 на территории РФ, в связи с чем границы периодов подъема и снижения заболеваемости отличаются [77, 44].

С целью установить роль специфической профилактики в борьбе с эпидемиями COVID-19 на национальном уровне были проведены исследования по оценке связи между охватом вакцинацией против COVID-19 и эпидемиологическими показателями (заболеваемость, смертность, летальность). Показано наличие обратной корреляционной связи между показателями смертности и летальности от COVID-19 и охватом вакцинацией против инфекции в странах с высоким индексом человеческого развития, к которым относится РФ

[50]. Установлена прямая корреляционная связь между заболеваемостью и охватом вакцинацией на территории РФ в различные периоды эпидемии новой коронавирусной инфекции [25].

Широко изучались клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с COVID-19, особенности их распределения по полу, возрасту, тяжести течения заболевания [26, 29, 27, 28, 18, 76]. Отмечалось преобладание легких и среднетяжелых форм инфекции как в раннем периоде эпидемии, так и во время доминирования вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 на территории РФ с наиболее высокой долей легких форм в период распространения варианта Омикрон [73, 76, 26]. Описаны разнонаправленные тенденции в изменении возрастной структуры пациентов с COVID-19 [76, 26, 10]. Проведенные исследования позволили отнести к группам риска лиц старшего возраста и имеющих сопутствующие заболевания, в особенности органов сердечно-сосудистой и эндокринной систем [26, 29, 28, 28].

В ряде исследований, посвященных изучению эффективности вакцин против COVID-19 в РФ (Гам-КОВИД-Вак, Спутник Лайт), было показано, что вакцинация против новой коронавирусной инфекции обладает эпидемиологической и иммунологической эффективностью, снижает риск госпитализации и летальных исходов [57, 49, 51, 52, 22, 38]. Эпидемиологическая эффективность двух доз вакцины Гам-КОВИД-Вак достигала 97,8% в 2021 г. [51]. Риск госпитализации и летальных исходов среди вакцинированных против COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак/Спутник Лайт/ЭпиВакКорона/КовиВак) был ниже на 70% и 75% соответственно по состоянию на 1 декабря 2021 г. [52].

На территории РФ проводились единичные исследования в отдельных группах населения, посвященные изучению влияния вакцинации против пневмококковой инфекции и/или гриппа на течение и исходы COVID-19 [9, 7, 30, 4, 59]. Представленные в научной литературе данные о влиянии вакцинации против гриппа или пневмококковой инфекции на течение и исходы COVID-19 получены в результате исследований, проведенных среди групп пациентов, ограниченных отдельными организациями или территориями. В связи с малоизученностью

данного аспекта, проведение подобного исследования на большом массиве данных является актуальной задачей.

Цель и задачи исследования

Определить особенности течения эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации и оценить влияние вакцинации против COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации и оценить связь между эпидемиологическими показателями (заболеваемость, смертность и летальность) и показателем охвата вакцинацией против COVID-19 в регионах с наиболее высокой плотностью населения.
2. Проанализировать клинико-эпидемиологические характеристики взрослых пациентов с COVID-19 в отдельные периоды эпидемии COVID-19 в Российской Федерации.
3. Провести анализ тяжести течения и частоты летальных исходов у пациентов с COVID-19, вакцинированных против новой коронавирусной инфекции и других респираторных инфекций (гриппа или пневмококковой инфекции) отдельно или в сочетании друг с другом, в сравнении с невакцинированными пациентами в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в России.
4. Сравнить влияние вакцинации против COVID-19, гриппа, пневмококковой инфекции, отдельно или в сочетании друг с другом на тяжесть течения COVID-19, частоту летальных исходов среди пациентов с COVID-19 в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в России.

Научная новизна

В субъектах Российской Федерации с наиболее высокой плотностью населения установлена обратная корреляционная связь между показателем охвата вакцинацией против COVID-19 взрослого населения и летальностью от новой коронавирусной инфекции в 2021 году.

Проведен сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик, а также описана возрастная-половая структура выявленных, госпитализированных и умерших пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом COVID-19 (U07.1) на всей территории Российской Федерации в раннем периоде эпидемии и периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2.

Установлено протективное влияние предшествующей вакцинации против таких респираторных инфекций, как грипп или пневмококковая инфекция, отдельно или в комбинации друг с другом, вне зависимости от наличия вакцинации против COVID-19, на течение и исходы новой коронавирусной инфекции среди взрослых пациентов в различные периоды эпидемии на территории РФ.

В результате сравнительного анализа структуры тяжести течения заболевания и летальности между группами взрослых пациентов с COVID-19 из 85 субъектов РФ, вакцинированных против COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции отдельно и в сочетании друг с другом, показано, что среди пациентов, вакцинированных против гриппа и COVID-19 наблюдалась достоверно более низкая частота тяжелых и крайне тяжелых форм инфекции, летальных исходов по сравнению не только с вакцинированными только против COVID-19, но также по сравнению с ревакцинированными против COVID-19. Кроме того, впервые показано, что комбинированная вакцинация против трех инфекций (COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции) не обеспечивала достоверного снижения частоты летальных исходов по сравнению с вакцинацией против COVID-19 и гриппа или против COVID-19 и пневмококковой инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

На большом массиве данных получены новые сведения о течении эпидемического процесса COVID-19 в Российской Федерации, а также структуре взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией, их клинико-эпидемиологических характеристиках в зависимости от периода эпидемии. Выделены группы пациентов, превалирующие в структуре заболевших COVID-19, госпитализированных и умерших в различные периоды эпидемии, что позволило сформировать целостную картину об особенностях течения COVID-19 с учетом доминирующего геноварианта вируса и определить приоритетные для проведения профилактических мероприятий группы.

На основе комплексного подхода к оценке основных эпидемиологических, клинических, лабораторных и инструментальных данных установлено протективное влияние вакцинации против COVID-19 одной и двумя дозами на течение и исходы новой коронавирусной инфекции в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации как в общей когорте пациентов, так и среди лиц из групп риска.

Продемонстрированы результаты анализа данных, позволяющие оценить влияние отдельной и сочетанной вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19, а также ревакцинации против COVID-19, в группах риска (лица в возрасте 65 лет и старше, лица с сопутствующими заболеваниями) и в общей когорте включенных в исследование пациентов.

Полученные данные могут быть использованы в качестве основы для дальнейших исследований в области эпидемиологии и специфической профилактики COVID-19.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационного исследования построена в соответствии с поставленной целью исследования с учетом результатов обзора

научной литературы по теме диссертационной работы. Для достижения цели и задач исследования использовались объединенные данные информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Федеральный регистр лиц, больных COVID-19, и регистр вакцинированных от COVID-19), а также сведения из электронных медицинских карт пациентов государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ). Все данные пациентов были анонимизированы. С целью расчета и анализа динамики заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции были использованы данные, размещенные на интернет-портале стопкоронавирус.рф.

Исследование проводилось с использованием эпидемиологического и статистического методов.

Полученные данные проанализированы, обработаны с использованием статистического анализа, систематизированы и изложены в четырех главах результатов исследования. При статистической обработке полученных данных использовали методы описательной статистики с расчетом относительных (интенсивных и экстенсивных) показателей, медиан и интерквартильных интервалов. Для оценки значимости отличий между группами применяли методы непараметрической статистики. Проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Проведен корреляционный анализ для оценки связи между уровнями заболеваемости, смертности, летальности COVID-19 среди взрослого населения РФ и охватом вакцинацией против этой инфекции. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Дано заключение, сформулированы выводы и практические рекомендации, определены дальнейшие перспективные направления исследований в рамках темы.

Личный вклад автора

Автором лично в полном объеме выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, систематизация и сбор первичных данных, статистическая обработка и анализ. Автором лично проведены научный обзор литературы по теме, а также анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ и федеральных округов, клинико-эпидемиологических характеристик пациентов, связи между вакцинацией и эпидемиологическими показателями, а также анализ течения и исходов COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза, обобщение данных и формулирование выводов. Сформирована структура и заполнена база данных «Определение тяжести течения заболеваний, связанных с поражением дыхательной системы, у пациентов, прошедших вакцинацию против COVID-19».

Положения, выносимые на защиту

1. В субъектах Российской Федерации с наиболее высокой плотностью населения выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем летальности от COVID-19 и охватом взрослого населения вакцинацией против данной инфекции в 2021 году.
2. С 1-го периода подъема и снижения заболеваемости COVID-19 до раннего периода распространения варианта Омикрон включительно в Российской Федерации в целом наблюдалось увеличение доли заболевших пациентов молодого возраста (30-39 и 40-49 лет) и медианы возраста умерших (с 73 до 77 лет). Доля пациентов с сопутствующими заболеваниями среди заболевших снизилась (с 25,8 до 8,7%), среди умерших – не изменилась (75%).
3. В периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации достоверно более низкая частота тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов по сравнению с невакцинированными наблюдалась среди вакцинированных (ревакцинированных)

против COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак или Спутник Лайт, а также вакцинированных только против гриппа или против гриппа и COVID-19, против пневмококковой инфекции и COVID-19.

4. У пациентов с COVID-19 с сопутствующими заболеваниями, вакцинированных только против пневмококковой инфекции, по сравнению с невакцинированными пациентами наблюдалась достоверно более низкая частота тяжелого и крайне тяжелого течения, летальных исходов в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации.

5. В периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации, частота тяжелого и крайне тяжелого течения, а также показатель летальности COVID-19 среди пациентов, вакцинированных против гриппа и COVID-19, были достоверно ниже по сравнению с только первично вакцинированными против COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2 и 6 паспорта специальности «эпидемиология».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определена репрезентативностью и большим объемом выборок, а также статистической обработкой данных с применением современного программного обеспечения и адекватных статистических методов.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского с международным участием (Москва, 28-30 марта 2022 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным

участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (25-27 октября 2023 г.), II Международном Инфекционном Форуме (Москва, 10-13 декабря 2023 г.).

В завершённом виде диссертация была обсуждена и рекомендована к защите 26 марта 2025 г. на заседании научно-исследовательского отдела Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний имени Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования были использованы при разработке временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения РФ (версии 1-18).

Зарегистрирована база данных «Определение тяжести течения заболеваний, связанных с поражением дыхательной системы, у пациентов, прошедших вакцинацию против COVID-19» (свидетельство о регистрации от 13.09.2022 № RU 2022622382).

Разработан информационный обучающий модуль «Инфекция, вызванная новым коронавирусом COVID-19: этиология, эпидемиология, профилактика» для портала непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Инфекционные болезни», читаемой студентам по направлениям подготовки (специальности) 32.05.01 Медико-профилактическое дело, 31.05.01 Лечебное дело.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками и 23 таблицами. Библиографический указатель содержит 288 источников, том числе 79 отечественных и 209 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – оболочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* [169, 116]. Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 содержит 4 структурных белка: мембранный (M), шиповидный (S), оболочечный (E) и нуклеокапсидный белок (N) (Рисунок 1) [175, 157]. S-белок формирует характерные для представителей семейства *Coronaviridae* шипы на поверхности вириона и играет ключевую функциональную роль. Его субъединица S1 за счет рецептор-связывающего домена (RBD) обеспечивает связывание с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) хозяина, а S2 отвечает за фузию мембран вируса и клетки хозяина [238]. Кроме того, S-белок является ключевым элементом в процессе формирования иммунного ответа к вирусу [157].

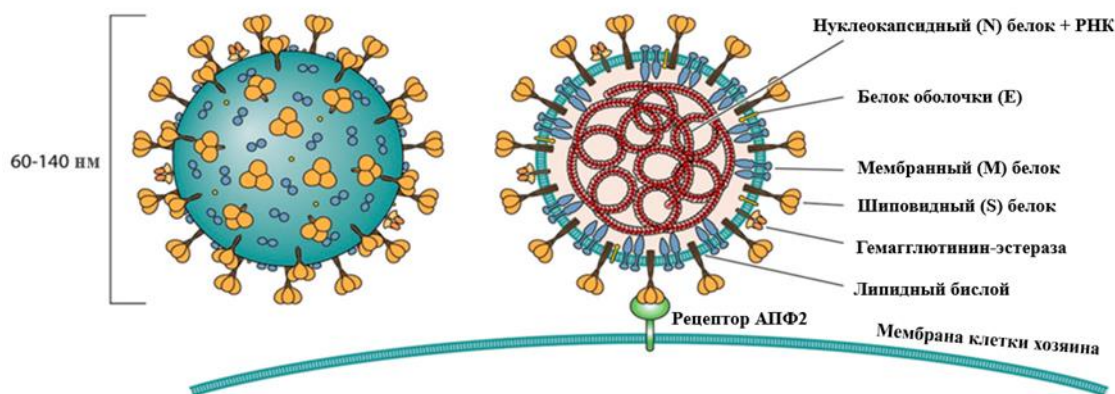


Рисунок 1 – Строение вириона SARS-CoV-2 [175]

Коронавирусы характеризуются высокой частотой генетических рекомбинаций и мутаций [129]. В связи с этим ВОЗ в сотрудничестве с государствами, медицинскими учреждениями и учеными-экспертами отслеживала и оценивала эволюцию SARS-CoV-2, начиная с января 2020 года [281].

Первая выраженная адаптивная мутация, замена D614G в S-белке, была выявлена в начале 2020 года [277]. Она оказала влияние на скорость размножения вируса, а также способность инфицировать клетки, что, соответственно, привело к усилению его контагиозности [227, 87]. В декабре 2020 года был обнаружен новый вариант вируса – Альфа (B.1.1.7), мутации в котором привели к настолько значительным изменениям в его способности к распространению, что он стал первым вариантом, отнесенным к вызывающим обеспокоенность (VOC) [271]. Впоследствии популяция SARS-CoV-2 приобрела широкое клональное разнообразие (Рисунок 2). Системы номенклатуры для обозначения и отслеживания генетических линий SARS-CoV-2 были созданы GISAID, Nextstrain и Pango. Для содействия общественному обсуждению вариантов группа экспертов, созванная ВОЗ, рекомендовала использовать буквы греческого алфавита, т.е. Альфа, Бета, Гамма, Дельта и т.д. [286].

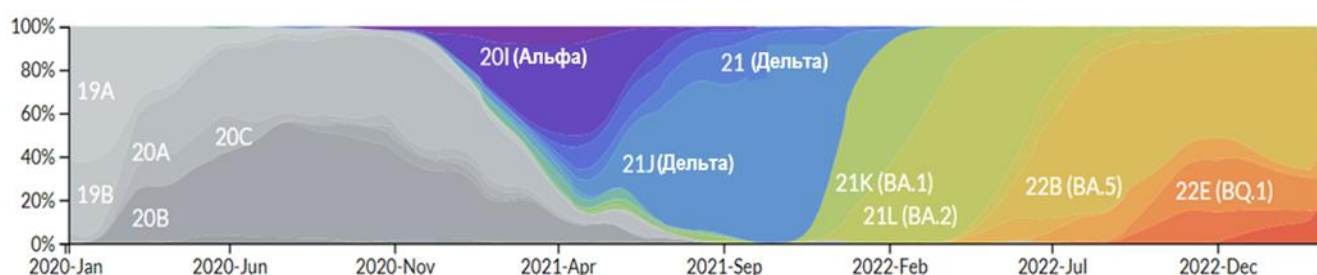


Рисунок 2 – Распространение доминирующих клон SARS-CoV-2 в мире с 01.01.2020 по 31.12.2022 гг. (по данным GISAID) [190]

Появляющиеся новые варианты вируса ВОЗ разделила на три группы [282]:

- 1) Варианты, находящиеся под наблюдением (Variant Under Monitoring (VUM)).
- 2) Варианты, вызывающие интерес (Variants of Interest – VOI).
- 3) Варианты, вызывающие озабоченность (Variants of Concern – VOC).

К вариантам, находящимся под наблюдением, относят варианты, генетические изменения в которых предположительно могут влиять на характеристики вируса, а также наблюдаются признаки того, что вариант может обладать преимуществом над другими циркулирующими вариантами, но

доказательства этого на данный момент недостаточны, в связи с чем требуется мониторинг ситуации для получения новых данных.

К вариантам, вызывающим интерес, относят варианты, генетические изменения которых могут влиять на такие характеристики вируса, как контагиозность, вирулентность, избегание иммунного ответа, восприимчивость к лекарственным препаратам и возможность обнаружения, а также распространяется быстрее относительно других циркулирующих вариантов.

К вариантам, вызывающим обеспокоенность, ВОЗ относит варианты, характеризующиеся определенными свойствами, такими как:

- более тяжелое клиническое течение заболевания,
- изменение динамики эпидемического процесса, которое оказывает значительное влияние на систему здравоохранения,
- значительное снижение эффективности вакцин в отношении тяжелого течения заболевания.

Для вариантов, вызывающих обеспокоенность, характерны мутации в участке генома, кодирующего синтез RBD. Как следствие, происходит изменение структуры S-белка, которое затем взаимодействует с рецептором АПФ2 в организме человека, увеличивая аффинность, и снижает активность нейтрализующих антител [288].

Наибольшее распространение приобрели варианты Дельта и Омикрон. Вариант Дельта (линия В.1.617.2, подвид линии В.1.617) был впервые выявлен в Индии в октябре 2020 г., включен ВОЗ в список VOC 11 мая 2021 года [271]. Этот вариант, имеющий более 30 мутаций в S-белке по сравнению с предыдущим доминирующим вариантом [193], быстро распространился в большинстве стран, независимо от количества вакцинированного в тот период населения. Контагиозность варианта Дельта на 97% выше по сравнению с первоначальным вариантом [163]. Данный вариант увеличивал риск госпитализации в целом, и вызывал более тяжелое течение заболевания у людей, которые не были вакцинированы против COVID-19, по сравнению с предшествующими вариантами [159, 174].

Кроме того, вариант Дельта имеет выраженную способность избегать иммунного ответа. Было показано, что он снижает нейтрализующую активность постинфекционных и поствакцинальных антител. Результаты исследования по оценке эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак показали, что активность нейтрализующих антител в отношении варианта Дельта снижена в 2,5 раза по сравнению с В.1.1.1 и до 5,1 раз по сравнению с оригинальным штаммом (В.1, Ухань) [189, 177]. Титры нейтрализующих антител у иммунизированных вакцинами Тозинамеран (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson) оказались в 3,6, 4,0 и 7,4 раз ниже в отношении варианта Дельта (по сравнению с оригинальным штаммом) [188]. Исследование, проведенное с использованием сывороток, полученных от людей, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, продемонстрировало отсутствие значимых различий титров нейтрализующих антител против В.1.1.397 (Т385I) и В.1.1.317 (S477N, A522S) по сравнению с В.1.1.1. По отношению к варианту Дельта титры нейтрализующих антител снизились в 2,5 раза [189].

Первый подтвержденный случай заболевания, вызванный вариантом Омикрон (В.1.1.529), датирован 9 ноября 2021 г. [264]. Всего через 28 дней данный вариант стал доминирующим в 36 странах и регионах, что доказало его высокую контагиозность [204]. Вариант Омикрон получил статус VOC 26 ноября 2021 г., а с февраля 2022 г. вирусы, относящиеся к варианту Омикрон, составляют более 98% общедоступных генетических последовательностей. Вариант Омикрон содержит более 50 мутаций по сравнению с исходным штаммом SARS-CoV-2 (Ухань), из них 5 – в ключевых сайтах S-белка: K417, E484, Q493, Q498 и N501 [193]. Изменения в геноме данного варианта SARS-CoV-2 обуславливают его особенности, в число которых входят более высокая контагиозность и способность избегать действия нейтрализующих антител. За период, прошедший с возникновения данного варианта, были обнаружены изоляты SARS-CoV-2, в которых произошли мутации, не позволяющие отнести их к новым подлиниям вируса, но достаточные для отнесения новых изолятов к подвариантам Омикрона (ВА.1, ВА.2, ВА.4/ВА.5 и пр.) [264]. Широкое распространение получили подварианты Омикрона ВА.2.75

(«Кентавр»), BQ.1.1 («Цербер») и ХВВ.1.5 («Кракен»), которые характеризуются выраженной способностью избегать воздействия нейтрализующих антител, а также высоким потенциалом к передаче вируса, обусловленный повышенной аффинностью к рецептору АПФ2 [195, 194, 108, 178]. По информации ВОЗ вариант ХВВ.1.5 впервые был обнаружен в январе 2022 г. [281]. Он является рекомбинантом подвариантов ВА.2.10.1 и ВА.2.75 и содержит редкую мутацию F486P, которой обусловлено усиление его способности к распространению и ускользанию от иммунного ответа по сравнению с предшествующими вариантами вируса [249]. Исследование с использованием псевдовирuсов продемонстрировало, что показатель 50% нейтрализующих титров антител в сыворотках вакцинированных реконвалесцентов, инфицированных ВА.5, был снижен для ХВВ.1.5 в 8,2 раза по сравнению с вариантом Дельта, в 2,9 раза по сравнению с ВА.2.75 и в 2,2 раза по сравнению BQ.1.1. В свою очередь, данный показатель для ВА.2.75 и BQ.1.1 был снижен в 2,9 и 3,6 раз соответственно [178]. В то же время было показано, что заболевание, вызванное вариантом Омикрон, характеризуется более легким течением по сравнению с предшествующими вариантами [231, 278].

1.2. Эпидемиологическая характеристика COVID-19

Первоначальный источник SARS-CoV-2 не установлен [263]. В качестве возможного природного резервуара рассматриваются летучие мыши, промежуточных хозяев – панголины, змеи, норки [161, 220]. Описаны доказанные случаи заражения SARS-CoV-2, произошедшие вследствие тесного контакта между людьми и животными, в частности среди работников ферм, где содержались норки, а также вследствие контакта с инфицированными хомяками в зоомагазине [201, 222].

Однако, несмотря на предположение, что SARS-CoV-2 попал в популяцию людей от животных, а также на описанные в научной литературе случаи передачи вируса от животных людям, после начала пандемии животные не играли значимой роли в распространении вируса среди людей. И наоборот, хотя описаны

подтвержденные случаи передачи вируса от человека животным (преимущественно домашним кошкам и собакам), это не привело к эпизоотиям новой коронавирусной инфекции [220, 223, 151]. Кроме того, не все животные являются восприимчивыми к SARS-CoV-2. Так, домашняя птица (утки, курицы), свиньи и некоторые другие животные невосприимчивы или мало восприимчивы к новому коронавирусу [184, 220].

По мере изучения проявлений эпидемического процесса и свойств вируса было установлено, что SARS-CoV-2 распространяется вследствие контакта между людьми. Основной механизм передачи инфекции – аэрозольный, основной путь передачи – воздушно-капельный [256, 15]. Основным источником инфекции – инфицированный человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде, а также бессимптомный носитель [15, 96]. Роль бессимптомных источников инфекции в эпидемическом процессе COVID-19 высока. По данным систематического обзора и мета-анализа частота передачи SARS-CoV-2 от лиц без симптомов заболевания составила 24,5%, результаты математического моделирования показали, что по крайней мере 50% случаев передачи произошли от людей без симптомов (находящиеся в инкубационном периоде или бессимптомные носители) [96, 228]. Предположительно продолжительность инфекционного периода составляет до 10 дней, а пик заразности варьирует от 3 до 7 дней (-2 и +2 дня относительно медианы инкубационного периода) [228, 164, 228]. Длительность выделения инфекционного вируса может варьироваться в зависимости от тяжести течения заболевания и вирусной нагрузки [135].

Кроме того, показано, что мутации в S-белке, влияющие на эффективность связывания данного структурного элемента SARS-CoV-2 с рецепторами ACE-2, привели к росту способности новых вариантов вируса распространяться в популяции. Также стоит отметить влияние вакцинации против COVID-19 на передачу вируса. Полная вакцинация была связана со снижением восприимчивости и контагиозности, но в большей степени для варианта Альфа SARS-CoV-2, чем для вариантов Дельта и Омикрон [138, 140].

Существуют гипотезы об альтернативных механизмах и путях передачи SARS-CoV-2. Точная оценка их роли в эпидемическом процессе затруднительна в связи с невозможностью исключения аэрозольного механизма передачи, но их вклад значительно ниже по сравнению с основным механизмом передачи [82, 15].

Доказана возможность сохранения SARS-CoV-2 в частицах пыли, однако подтвержденных случаев заболевания COVID-19 с воздушно-пылевым путем передачи зарегистрировано не было [160].

Вероятность контактно-бытового пути передачи невысока, но считается возможной [256, 226]. Вирус попадает в организм через слизистые оболочки рта, носа, глаз, при непосредственном контакте рук с контаминированными вирусом предметами или поверхностями. На устойчивость инфекционных вирусных частиц, находящихся на различных поверхностях и предметах, могут оказывать влияние различные факторы, включая влажность и температуру окружающей среды [82].

В связи с обнаружением РНК SARS-CoV-2 в образцах фекалий было сделано предположение, что заболевание может передаваться с помощью фекально-орального механизма передачи. Однако проведенные в дальнейшем исследования не предоставили доказательств реализации данного механизма передачи [125, 256, 131].

Вертикальная передача SARS-CoV-2 возможна, но регистрировалась крайне редко [269]. Как правило, большинство случаев передачи вируса наблюдалось после родов и было обусловлено контактами с источниками инфекции. Так анализ 47 исследований, в которых приняли участие 1 188 инфицированных беременных женщин, показал, что частота подтвержденных случаев передачи инфекции посредством вертикального механизма (трансплацентарно) составила 0,3% [172].

Несмотря на описанные случаи вiremии при COVID-19, роль крови как фактора передачи не подтверждена [179, 191, 131]. Аналогично несмотря на то, что вирус был обнаружен в образцах мочи инфицированных, данная биологическая жидкость не является фактором передачи SARS-CoV-2 [232, 131]. Исследования, позволяющие оценить вероятность передачи SARS-CoV-2 половым путем,

немногочисленны и противоречивы [85]. Однако, даже с учетом того, что вирус обнаруживался в образцах спермы некоторых пациентов с COVID-19, отсутствуют доказательства полового пути передачи вируса [114, 84, 85].

В научной литературе имеются данные об исследовании образцов сточных вод, продуктов и их упаковок на наличие нового коронавируса. Однако, вероятность заражения SARS-CoV-2 в результате контакта с загрязненной сточными водами или продуктами питания крайне мала. Это обусловлено низкой прогнозируемой концентрацией вируса и его ограниченной выживаемостью в окружающей среде [232].

1.3. Проявления эпидемического процесса COVID-19

Первый диагностированный случай новой коронавирусной инфекции был выявлен в декабре 2019 г. в провинции Хубей КНР. Однако имеются данные свидетельствующие о том, что вирус начал распространяться в КНР с октября 2019 г. [234]. К 5 января 2020 г. сообщалось о 59 заболевших, и 163 находившихся под наблюдением. В последующем подтвержденные случаи заболевания в КНР были зарегистрированы во всех административных образованиях с наибольшим количеством заболевших в Юго-Восточной части страны с эпицентром в провинции Хубэй. Пик числа зарегистрированных случаев COVID-19 в стране был достигнут 25 января (3 892 случая).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 г. определила, что вспышка новой коронавирусной болезни представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение [2]. Тринадцатого февраля наблюдался резкий прирост случаев заболевания (+15 152 случая за сутки), что связано с учетом случаев, подтвержденных только клинически (13 332 случая) [266]. Затем в течение месяца наблюдалось снижение количества зарегистрированных случаев до 46 в сутки (на 8 марта 2020 г.) с последующей стабилизацией эпидемической ситуации. Несмотря на то, что распространение новой коронавирусной инфекции весной 2020 г. в КНР

удалось приостановить, COVID-19 быстро распространился не только по городам и провинциям на территории страны, но и по всему миру.

Первый случай COVID-19 за пределами КНР был зарегистрирован 8 января 2020 г. в Таиланде [261]. Согласно данным ВОЗ по состоянию на 20 января 2020 г. были зарегистрированы случаи завоза вируса из города Ухань (КНР) в другие страны Азии, в частности в Южную Корею, Японию и Таиланд [273]. Через месяц (26 февраля 2020 г.) заболевание было выявлено во всех регионах ВОЗ, кумулятивное число подтвержденных случаев заболевания составляло 81 109, летальных исходов (из них 78 191 и 2 718 случаев в КНР соответственно) [267]. Ситуация, связанная с распространением COVID-19, 11 марта 2020 года была признана ВОЗ пандемией [3].

В период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. в мире наблюдалось несколько периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19 (Рисунок 3). В начальном периоде пандемии (до сентября 2020 г.) наблюдался постепенный рост заболеваемости COVID-19. Второй период подъема и снижения заболеваемости COVID-19 имел выраженный волнообразный характер с началом 5 октября 2020 г. и достижением максимума к 4 января 2021 г. (4 981,3 тыс. случаев, что превысило максимальные значения первого периода в 2,6 раза). Третий период прослеживается с 22 февраля 2021 г. с достижением пика 19 апреля 2021 г. (5 690,3 тыс. случаев, на 87,5% выше максимального значения второго периода). Четвертый подъем заболеваемости начался 21 июня 2021 г. и достиг пика 16.08.2021 г. (4 582,4 тыс. случаев, что ниже пика второго периода на 8,0% и третьего на 19,5%). Пятый период стал наиболее интенсивным по сравнению со всеми предыдущими. Максимальные значения заболеваемости были достигнуты к 17.01.2022 г. (23 215,2 тыс. случаев), что превысило пиковое значение третьего периода в 4,1 раза. В начале июня 2022 г. наблюдался новый, шестой период с пиком заболеваемости 25 июля (7 208, 6 тыс. случаев).

Противоречивая ситуация наблюдалась в декабре 2022 г.: по данным ВОЗ в мире наблюдался колоссальный прирост числа новых случаев (до 44 240,8 тыс. случаев в неделю по состоянию на 19 декабря 2022 г.) [287]. Однако согласно

данным из еженедельных бюллетеней организации, рост заболеваемости был менее выраженным, количество зарегистрированных случаев заболевания в декабре 2022 г. не превышало 3 700,0 тыс. за неделю. Данная ситуация может быть связана с особенностями сбора данных: информация ретроспективно уточняется, вследствие чего указанные значения корректируются [285, 284, 283].



Рисунок 3 – Недельная динамика заболеваемости COVID-19 в мире в 2020-2022 гг. [118]

По состоянию на 1 января 2023 г. в мире было зарегистрировано 656 398,0 тыс. зарегистрированных случаев COVID-19 и 6 672,7 тыс. смертей с начала вспышки новой коронавирусной инфекции в декабре 2019 г. При этом количество выявленных случаев заболевания имеет неравномерное распределение по различным регионам, что в значительной степени связано с охватом населения лабораторной диагностикой для выявления возбудителя новой коронавирусной инфекции, а также полноты регистрации случаев COVID-19 [285].

При оценке уровней заболеваемости COVID-19 в различных регионах и странах обнаруживаются значительные отличия. В период пандемии с 2020 по 2023 гг. в Африканском регионе ВОЗ количество регистрируемых случаев было наиболее низким и не превышало 300 000 случаев за неделю, в то время как в Европейском, Американском и Западном Тихоокеанском регионах ВОЗ показатели были наиболее высокими, составляя до нескольких миллионов случаев за неделю [287]. Различия между странами в уровнях заболеваемости и ее динамике связаны

с охватом лабораторным тестированием населения на COVID-19, подходами к регистрации и учету случаев заболеваний, социальными факторами (плотность населения, возрастной состав, уровень гигиены), глобальным индексом безопасности здоровья, а также противоэпидемическими мерами и доступностью тестирования на COVID-19 [198, 173, 153].

При анализе динамики смертности от COVID-19 также можно выделить периоды подъема и снижения (Рисунок 4). Первые случаи смерти от COVID-19 были зарегистрированы в КНР в январе 2020 г. Впоследствии летальные случаи заболевания регистрировались повсеместно. В марте 2020 г. в мире наблюдался интенсивный рост количества зарегистрированных случаев смерти от COVID-19 с пиком 13 апреля 2020 г. (49 959 случаев за неделю). Снижение количества летальных исходов, зарегистрированных за неделю, с последующей стабилизацией, наблюдалось до июля 2020 г. Затем наступил очередной период роста количества смертей, который длился до сентября 2020 г. Стоит отметить, что на том этапе в мире не наблюдался новый период подъема заболеваемости COVID-19. Учитывая данное обстоятельство, можно предположить, что рост количества зарегистрированных летальных исходов связан с изменениями к подходам регистрации случаев смерти от COVID-19.



Рисунок 4 – Посуточная динамика смертности от COVID-19 в мире в 2020-2022 гг. [118]

В октябре 2020 г., наблюдался третий подъем смертности от COVID-19, который ассоциирован со вторым подъемом заболеваемости, начавшимся с первых

чисел октября. Данный период, как и первый период подъема смертности от COVID-19, имел лавинообразный характер. Пиковое значение зарегистрированных случаев было зарегистрировано 18 января 2021 г, и составило 103 719 случаев смерти за неделю.

На протяжении нескольких месяцев, до конца марта 2021 г. количество регистрируемых летальных исходов заболевания снижалось. Новый период подъема смертности от COVID-19 начался в конце марта 2021 г., с пиком 26 апреля 2021 г. (96 076 случаев за неделю).

В июле 2021 г. вслед за ростом заболеваемости начался очередной, пятый, период подъема смертности от COVID-19 с пиком 16 августа (71 430 случаев за неделю). Затем до октября 2021 г. наблюдался период снижения смертности, а с октября по январь 2022 г. – период стабилизации (количество случаев смерти от COVID-19 не превышало 54 тыс. в неделю).

Шестой период подъема смертности был связан с наступлением очередного подъема заболеваемости, обусловленного распространением нового варианта SARS-CoV-2 Омикрон. Пик регистрируемых случаев смерти в данный период пришелся на 7 февраля 2022 г. (76 455 случаев за неделю). В течение последующих месяцев наблюдался спад количества регистрируемых случаев смерти от заболевания с периодом стабилизации до конца июня 2022 г.

С июля 2022 г. снова наблюдался подъем смертности от COVID-19, однако он был менее интенсивным по сравнению с предыдущими периодами. Пик 25 июля 2022 г. – 17 778 случаев за неделю, с последующим снижением до стабильного уровня, не превышающего 11 тысяч случаев в неделю. В декабре 2022 г. начался очередной, восьмой) период роста количества летальных исходов до 31 655 случаев за неделю (на 26 декабря 2022 г.) [287].

На протяжении пандемии динамика числа летальных исходов, как правило, повторяла динамику случаев заболевания и имела также волнообразный характер. Но происходило это с некоторой задержкой, что связано с длительностью периода от начала заболевания до наступления его исхода. Кроме того, вероятно, случаи смерти в отдельных странах и периодах регистрировались с запозданием в связи с

нагрузкой на систему здравоохранения и особенностями систем регистрации и учета случаев.

Одним из факторов, влияющих на заболеваемость COVID-19, является плотность населения. Корреляция между показателем заболеваемости COVID-19 и плотностью населения в Свердловской и Челябинской областях, крупнейших административно-территориальных образованиях Урала, составила 0,59 [43]. Корреляция между плотностью населения и уровнем смертности от COVID-19 на 100 тыс. человек в 85 субъектах РФ на 22.11.2020 г. составляла 0,53, что может свидетельствовать о связи между данными показателями, однако стоит отметить, что в данной работе поправка на возраст не делалась [21]. Регрессионный анализ, проведенный группой исследователей из США, продемонстрировал, что плотность населения значительно связана с уровнями заболеваемости и смертности в штатах, а также являлась единственным значимым предиктором уровня смертности [235].

Оценка глобальной динамики смертности от COVID-19 затруднена в связи с особенностями регистрации летальных исходов в разных странах. Во многих странах отсутствуют системы регистрации актов гражданского состояния и статистики естественного движения населения, способные предоставлять точные, полные и своевременные данные о смертях и их причинах. Анализ, проведенный ВОЗ среди 133 стран продемонстрировал, что процент зарегистрированных смертей варьировал от 98% в Европейском регионе до 10% в Африканском регионе [279]. Кроме того, подходы к установлению COVID-19 как причины смерти менялся в разных странах в течение пандемии, что также оказывало значимое влияние на регистрируемые показатели. На уровень летальности COVID-19 могут оказывать многие факторы, в том числе возрастной состав населения, обеспеченность врачами и лекарственными препаратами, поэтому истинное количество умерших от COVID-19, значительно выше, чем в официальных статистических сводках [153]. Об этом свидетельствуют показатели избыточной смертности среди населения в Индии (4,7 млн), РФ (1,1 млн), Индонезии (1,0 млн), США (932 тыс.) и других странах [252]. На глобальном уровне избыточная

смертность в 2020-2021 гг. составила по разным оценкам от 13,2 до 19,6 млн, тогда как согласно официальным данным от COVID-19 умерло только 5,4 млн [252, 122].

1.4. Особенности патогенеза и клинического течения COVID-19

Входными воротами SARS-CoV-2 являются верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [150, 225, 206]. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки осуществляется за счет связывания участка S-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) [221]. АПФ2 широко экспрессируется в различных тканях человека, включая сердце, почки, а также в эндотелиальных клетках артерий и вен [254]. Присутствие АПФ2 в этих тканях, вероятно, ассоциировано с внелегочными проявлениями COVID-19, таким как диарея, острое повреждение почек, повреждение сердца и эндотелия сосудов. Такие особенности, как частота развития COVID-19 и тяжесть его течения характеризуются различной степенью дефицита АПФ2 [247].

Особенность патогенеза COVID-19, связанная с поражением нижних отделов легких, обусловлена большим количеством АПФ2 в клетках данной локализации [254]. SARS-CoV-2 поражает ряд клеток, включая эпителиальные клетки альвеол, эндотелиальные клетки сосудов и альвеолярные макрофаги. Вирус, вероятно, обнаруживается цитозольными сенсорами врожденного иммунитета, а также эндосомальными toll-подобными рецепторами (TLR), вследствие чего инициируется синтез интерферонов типа I/III (IFN) и провоспалительных медиаторов. Высокая концентрация воспалительных цитокинов/хемокинов усиливает повреждение тканей за счет эндотелиальной дисфункции и вазодилатации [158].

В период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 тяжесть течения COVID-19 была преимущественно обусловлена индуцированными вирусом цитопатическими эффектами [202]. Резкий массивный выброс воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) приводил к развитию ОРДС, тромботической

микроангиопатии и тромбозам, что в свою очередь может вызвать летальный исход [123].

Клинические проявления COVID-19 варьировали в зависимости от варианта вируса, вызвавшего заболевание. Согласно результатам исследования, проведенного в Великобритании, наиболее частыми симптомами как в период распространения варианта Альфа, так и Дельта SARS-CoV-2 были головная боль (67% и 75% соответственно), утомляемость (73% в оба периода), ринорея (54% и 71%), anosmia/дисосмия (54% и 64%), чихание (44% и 59%), боль в горле (42% и 56%) и постоянный кашель (41% и 51%). Однако, в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 вероятность развития лихорадки была 2,8 раза выше, охриплости – в 1,8 раза, боли в горле – в 1,7 раза, постоянного кашля – в 1,6 раз. В то же время вероятность развития диспноэ была снижена на 18% [121].

У инфицированных SARS-CoV-2 людей заболевание может протекать бессимптомно или с различными клиническими проявлениями. Оценка клинических характеристик пациентов с новой коронавирусной инфекцией, проходивших лечение с 1 по 20 января 2020 г. в Ухане (КНР), позволила установить следующие клинические проявления заболевания: лихорадка (83%), кашель (82%), одышка (31%), мышечные боли (11%), спутанность сознания (9%), головная боль (8%), боль в горле (5%), ринорея (4%), боль в груди (2%), диарея (2%), тошнота и рвота (1%) [144].

Специфическими симптомами заболевания являются дизосмия и дисгевзия [90, 89]. Более, чем у 50% пациентов наблюдалась anosmia, вероятность развития которой оценивалась в 14,3 раза выше по сравнению с пациентами без COVID-19 [187]. На обонятельную функцию может влиять отек слизистой оболочки носа, однако в основе патогенеза anosмии лежит дисфункция нейронов обонятельных рецепторов, повреждение обонятельной луковицы и изменения в обонятельной коре [183].

В период доминирования варианта Омикрон произошли изменения в частоте клинических проявлений: по сравнению с вариантом Дельта реже наблюдались нарушения вкуса и обоняния, чаще – боли в мышцах и слабость. COVID-19

значительно чаще протекала в виде простудного заболевания (27,8% по сравнению с 8,1%) [209]. Также при сравнении частоты симптомов у пациентов, заболевших в период распространения варианта Омикрон с предшествующими вариантами в целом, была установлена более низкая частота развития лихорадки, диспноэ, диареи и пневмонии, что говорит о более легком течении заболевания [115].

На основе результатов исследований лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 был установлен ряд факторов, позволяющих оценивать и прогнозировать тяжесть течения заболевания. Уровень С-реактивного белка (СРБ) является одним из критериев тяжести течения заболевания, а также прогностическим маркером, наряду с D-димером, лактатдегидрогеназой, прокальцитонином и другими показателями. Частота дыхательных движений и SpO₂ являются одними из ключевых физиологических показателей, имеющих прогностическую ценность в отношении выбора респираторной терапии, оценки тяжести течения заболевания [196, 94, 127, 101].

Для оценки состояния пациентов с COVID-19 используются разные шкалы. Протокол оценки тяжести состояния пациента по шкале NEWS-2 (National Early Warning Score) зарекомендовал себя как чувствительная методика выявления ухудшения состояния госпитализированных пациентов с COVID-19 [186]. Для оценки органной недостаточности, риска смерти и сепсиса используется шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [248, 250].

1.5. Диагностика COVID-19

Диагностика COVID-19 осуществляется на основе комплексного подхода, и включает в себя сбор анамнеза и жалоб пациента, инструментальные и лабораторные исследования. Для диагностики заболевания использовались такие инструментальные методы, как рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование [109, 257]. Однако, основная роль в этиологической диагностике COVID-19 принадлежит лабораторным исследованиям.

В РФ для лабораторного подтверждения случая COVID-19 используются следующие методы диагностики:

- выявление РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК (методы амплификации нуклеиновых кислот);
- выявление антигенов SARS-CoV-2 с использованием иммунохроматографических или иммунохимических методов;
- выявление иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 с помощью иммунохимических методов.

МАНК является предпочтительным как в РФ, так и в других странах за счет его высокой чувствительности и специфичности. Также широкое распространение получили экспресс-тесты, которые, несмотря на меньшую чувствительность, имеют преимущества, заключающиеся в простоте применения, более быстром результате и низкой стоимости исследования.

Методы тестирования, которые используют в рутинной клинической практике, не способны определить какой вариант SARS-CoV-2 является этиологическим агентом. С этой целью проводят секвенирование SARS-CoV-2 или генотипирование методом ПЦР с помощью специально разработанных наборов реагентов [270].

Материалами для лабораторных исследований на COVID-19 являются: мазок из носоглотки и ротоглотки, мокрота, эндотрахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж, сыворотка крови, аутопаты легких, трахеи и селезенки (для посмертной диагностики) [36].

Лабораторная диагностика COVID-19 является одной из ключевых мер в борьбе с распространением инфекции. ВОЗ отмечает, что тестирование на SARS-CoV-2 остается крайне важным аспектом, который позволяет снизить заболеваемость и смертность за счет своевременного оказания медицинской помощи, сократить дальнейшую передачу вируса, а также отслеживать динамику эпидемии и эволюцию вируса [262].

Основные направления диагностики COVID-19 как инструмента контроля за распространением инфекции:

- выявление случая заболевания у человека с симптомами новой коронавирусной инфекции или без них;
- обследование контактных лиц;
- скрининг в группах населения с повышенным риском заражения и передачи инфекции;
- принятие решений о снятии ограничительных мероприятий [133, 35].

Показано, что рутинное тестирование лиц, работающих или проживающих в организации, позволяет снизить частоту новых случаев и госпитализаций [239]. Наряду с этим показано, что полная и своевременная диагностика новой коронавирусной инфекции позволяет объективно оценивать уровень заболеваемости COVID-19 среди населения [149].

Стоит отметить, что тестирование наиболее эффективно в сочетании с другими мерами профилактики для снижения риска передачи инфекции (например, ношение медицинских масок и респираторов, физическое дистанцирование и адекватная вентиляция воздуха в месте проведения мероприятия). При положительном результате тестирования лиц, подозрительных на COVID-19, должна предусматриваться их изоляция (самоизоляция).

1.6. Система мониторинга за случаями заболевания и летальными исходами COVID-19

Мониторинг заболеваемости и смертности от инфекционного заболевания является неотъемлемым компонентом эпидемиологического надзора. Эпидемиологический надзор – это информационно-аналитическая система, позволяющая осуществлять оценку текущей ситуации по одной, нескольким или совокупности инфекционных болезней, на определенной территории, среди определенных групп населения и в определенное время. Он проводится на локальном, региональном и федеральном уровнях в соответствии с иерархической вертикальной структурой органов, его осуществляющих [69].

В функциональную структуру системы эпидемиологического надзора входят: 1) Сбор, хранение и передача информации; 2) Обработка и анализ информации; 3) Эпидемиологическая диагностика; 4) Эпидемиологический прогноз [75].

На основе функциональной структуры системы эпидемиологического надзора выделены информационная, диагностическая и управленческая подсистемы.

В рамках функционирования информационной подсистемы осуществляется сбор данных о состоянии и тенденциях эпидемического процесса, причинах и условиях, способствующих его развитию на конкретной территории.

Диагностическая подсистема включает в себя предэпидемическую диагностику, постановку эпидемиологического диагноза и прогнозирование эпидемиологической ситуации на основе оценки полученных данных.

В рамках управленческой подсистемы проводится разработка и реализация управленческих решений, обоснованных ретроспективными и оперативными данными эпидемиологического надзора [74].

ВОЗ отмечает, что эпидемиологический надзор за COVID-19 имеет ключевое значение в борьбе с распространением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и выделяет его основные цели, актуальные для острой фазы пандемии:

- оперативное оповещение об изменении эпидемиологической ситуации;
- мониторинг тенденций заболеваемости и смертности;
- мониторинг бремени болезни (число медицинских и социальных работников, число случаев госпитализации и поступлений в отделение реанимации и интенсивной терапии);
- геномный надзор [17].

В рамках эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией на территории РФ реализован комплексный мониторинг, включающий следующие компоненты:

- 1) Эпидемиологический (анализ динамики эпидемического процесса, уровней заболеваемости и ее распределение по территориям, изучение структуры, выявление тенденций, причин и условий заболеваемости COVID-19).

Организация эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией в РФ в период пандемии имела ряд особенностей. В частности, анализ данных по заболеваемости и смертности проводился как на основании сведений из учетных форм федерального государственного статистического наблюдения, так и с использованием ежедневно обновляемых данных, размещаемых в открытом доступе. Впервые с целью мониторинга эпидемической ситуации был создан информационный ресурс (регистр) по учету заболевших пациентов и вакцинированного населения.

- 2) Микробиологический (сбор информации о свойствах циркулирующих возбудителей, их структуре).

В частности, во время пандемии COVID-19 была создана система молекулярно-генетического мониторинга, разработана и внедрена Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов (Virus Genome Aggregator of Russia — VGARus), в которую загружались данные о нуклеотидных последовательностях вируса и его мутациях [62].

Лабораторные исследования проводились на базе научных организаций и центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, лабораторий государственных медицинских организаций и коммерческих лабораторий. По состоянию на 29 декабря 2022 г. тестирование на COVID-19 осуществлялось в более чем в 1,2 тысячах лабораторий, всего было проведено более 324,4 млн лабораторных исследований на наличие SARS-COV-2 в образцах биологического материала, полученного от людей [39].

- 3) Иммунологический (изучение и оценка уровня популяционного иммунитета) [54].
- 4) Зооэнтомологический мониторинг (изучение проб, полученных от животных-предполагаемых резервуаров инфекции, обитающих на территории страны) [40].

5) Социально-экологический мониторинг (оценка качества и эффективности проводимых противоэпидемических и профилактических мероприятий).

Таким образом в РФ в период пандемии COVID-19 была выстроена комплексная система мониторинга, включавшая ведение электронных регистров заболевших и вакцинированных лиц, а также реализованы подходы, основанные на современных методах лабораторной диагностики.

Определение критериев, согласно которым случай заболевания считается подтвержденным, является ключевым аспектом, позволяющим осуществлять эпидемиологический надзор за инфекцией. В конце января 2020 г. ВОЗ опубликовала временные рекомендации по глобальному эпидемиологическому надзору за случаями инфекции человека, вызванной новым коронавирусом. Согласно данным рекомендациям, случай считался подтвержденным, если имелось лабораторное подтверждение инфекции, вызванной новым коронавирусом, независимо от клинических проявлений и симптомов [14]. В июле 2022 г. ВОЗ представила обновленные определения случаев, (с корректировками от 5 августа 2022 г.), согласно которым подтвержденным случаем COVID-19 является положительный результат лабораторного исследования методом амплификации нуклеиновых кислот, независимо от клинических или эпидемиологических критериев ИЛИ случай заболевания, соответствующий клиническим и/или эпидемиологическим критериям с положительным результатом тестирования на антиген SARS-CoV-2 [16].

В РФ стандартное определение случая заболевания COVID-19, было сформулировано с учетом рекомендаций ВОЗ. С накоплением научных данных определение подтвержденного случая подвергалось корректировке, однако одним из ключевых критериев постановки диагноза COVID-19 (U07.1 согласно МКБ-10) являлось обнаружение возбудителя заболевания с использованием методов лабораторной диагностики [254].

С целью обеспечения получения достоверных статистических данных Минздравом России были разработаны методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и

первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19 (две версии – от 27.05.2020 и 02.07.2021 года).

Несмотря на наличие международных рекомендаций по определению случаев COVID-19, в ряде стран были разработаны собственные критерии, что в первую очередь было связано с ограниченным доступом к реагентам и чрезмерной нагрузкой на лаборатории. Из 25 стран с наибольшим кумулятивным числом случаев заболевания (по состоянию на 1 октября 2020 г.) 100% стран указывали на необходимость лабораторного тестирования для подтверждения диагноза. Однако только 18 (72%) стран указывали на необходимость подтверждения диагноза с использованием методом ПЦР, как рекомендовалось ВОЗ. Из них 10 (40%) стран также допускали использование тестирования на антиген SARS-CoV-2. Оставшиеся 7 (28%) стран не указывали какой метод лабораторного тестирования должен был использоваться для подтверждения диагноза. В 8 (32%) странах для прохождения лабораторного тестирования на COVID-19 необходимо было соответствие эпидемиологическим критериям, в 9 (36%) – наличие симптомов [117]. На основании приведенной информации можно сделать вывод о том, что статистические данные о случаях заболевания COVID-19 в ряде стран несопоставимы в связи со значимыми отличиями в подходах к определению подтвержденного случая заболевания.

Также стоит отметить, что в связи с возросшей нагрузкой на систему здравоохранения некоторые страны были вынуждены ставить диагноз на основании только клинических данных. Одним из ярких примеров является ситуация, сложившаяся в КНР в начале пандемии, где за одни сутки (13 февраля 2020 г.) наблюдалось резкое увеличение числа случаев COVID-19 (на 13 332). Это произошло в связи с изменением определения случая заболевания, в результате чего в статистику включались клинически подтвержденные случаи (на основе изображений грудной клетки без лабораторного подтверждения) [276]. Всего с января по март 2020 г. Национальной комиссией здравоохранения КНР было представлено 7 определений случая COVID-19 с последующим их расширением, что позволяло выявлять большее количество заболевших. Согласно данным

математического моделирования, изменения определений во второй версии по сравнению с первой привели к увеличению доли случаев заболеваний, определенных как COVID-19, в 7,1 раза [136].

Определение случая смерти от COVID-19 так же, как и случая заболевания, различалось на национальном уровне, несмотря на наличие единых международных рекомендаций ВОЗ. Согласно международным методическим рекомендациям по удостоверению и кодированию COVID-19 в качестве причины смерти от 20 апреля 2020 г., случаем смерти от COVID-19 определяется как смерть, наступившая в результате клинически установленного заболевания, подтвержденного или определенного как вероятное, если нет четко установленной альтернативной причины смерти, которая не может быть связана с заболеванием COVID-19 (например, травма). При этом не должно быть периода полного выздоровления от COVID-19 между болезнью и смертью.

Причиной смерти от COVID-19 не может быть определено другое заболевание, и она должна учитываться независимо от ранее имевшихся заболеваний, которые предположительно могут спровоцировать тяжелое течение COVID-19. Установление причинной последовательности, приводящей к смерти, в части 1 медицинского свидетельства о смерти имеет большое значение.

В РФ методические рекомендации Минздрава России от 28 мая 2020 г. полностью отражают позиции ВОЗ по статистическому учету и кодированию случаев заболеваний и смерти.

Одной из отличительных особенностей пандемии COVID-19 стало активное использование цифровых технологий в целях мониторинга эпидемической ситуации, в частности – регистров пациентов с COVID-19. Бурное развитие информационно-коммуникационных технологий в начале 21 века привело к цифровой трансформации всех сфер жизни общества, включая здравоохранение [1, 37]. Опыт использования национальных регистров инфекционных и неинфекционных заболеваний в РФ и других странах продемонстрировал их высокую значимость для проведения эпидемиологических исследований и мониторинга эпидемической ситуации [42, 1, 24, 242, 65].

С момента первого уведомления о распространении заболевания за пределами КНР ВОЗ внедрила глобальную систему эпидемиологического надзора за COVID-19 с целью слежения за распространением эпидемии по странам и группам населения, тяжестью течения заболевания и факторами риска, а также мер профилактики [253]. Во многих странах имеющиеся медицинские информационные системы были адаптированы для сбора информации о COVID-19 [253, 97, 241].

В РФ Постановлением Правительства РФ от 31 марта 2020 г. N 373 были утверждены Временные правила учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и введен в эксплуатацию «информационный ресурс учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Федеральный регистр лиц, больных COVID-19). Главной задачей регистра являлся сбор и учет актуальной информации о пациентах и контактировавших лицах, наблюдаемых лицах, лицах, иммунизированных с использованием вакцин для профилактики COVID-19.

Таким образом, применение в период пандемии информационных систем, обладавших широким функционалом, позволили проводить анализ данных в рамках эпидемиологических исследований, корректировать стратегии в сфере общественного здравоохранения, оценивать существующие схемы лечения и вакцинацию населения, а также решать многие другие задачи [97, 241].

1.7. Профилактика COVID-19

1.7.1. Неспецифическая профилактика COVID-19

В связи с отсутствием на раннем этапе пандемии средств специфической профилактики COVID-19 ключевую роль в предотвращении распространения инфекции играли меры неспецифической профилактики, включающие:

- использование средств индивидуальной защиты органов дыхания;

- своевременное выявление и изоляция лиц с COVID-19 и подозрением на заболевание, а также контактных лиц;
- ограничение передвижений;
- запрет на проведение массовых мероприятий;
- соблюдение физической дистанции;
- дезинфекция;
- рекомендации по соблюдению личной гигиены.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в минимальный перечень мер, необходимых для профилактики инфекции в эпидемическом очаге, входили раннее выявление лиц, подозрительных на COVID-19 и наблюдение за ними, соблюдение гигиены рук (обработка антисептическими спиртосодержащими средствами или мытье с мылом) и респираторной гигиены, ношение медицинских масок, очистка и дезинфекция поверхностей, тестирование на SARS-CoV-2 в конце периода изоляции [265]. Было показано, что факторами риска заражения SARS-CoV-2 являются посещение различных социальных объектов и поездки (а также их длительность) на различных видах общественного транспорта, несоблюдение масочного режима и социальной дистанции [2].

Использование средств индивидуальной защиты (медицинские маски, респираторы, лицевые щитки, перчатки и т.п.) стало одной из основных мер неспецифической профилактики COVID-19. Была показана эффективность медицинских масок и респираторов как для медицинских работников, так и для населения в целом [141, 205]. Снижение вероятности развития COVID-19 среди медицинских работников составило от 98% до 19% при использовании медицинских масок в то время, как ношение перчаток в некоторых случаях способствовало заражению [205].

В связи с высокой нагрузкой на систему здравоохранения и острой необходимостью замедлить темпы распространения инфекции большинство стран мира вводило широкомасштабные ограничительные мероприятия – «локдауны» (от англ. «lockdown» – изоляция). Строгость таких ограничительных мероприятий варьировалась от ограничений социальных контактов в вечернее и ночное время

вплоть до запрета посещения всех общественных мест. Наиболее яркими примерами стран с противоположными стратегиями в период распространения COVID-19 стали Швеция и КНР. В то время, как в КНР придерживались строгих мер по контролю за распространением инфекции, включая «стратегию нулевой толерантности», противоэпидемические меры в Швеции были сосредоточены на смягчении последствий пандемии [134, 180].

Результаты большинства исследований указывают на то, что ограничения мобильности населения, социальных контактов, массовых мероприятий, оказывают положительный эффект на динамику эпидемического процесса даже, если ограничены периодом комендантского часа [126, 168, 92, 141, 139].

Крупное исследование, основанное на данных 33 стран, показало, что такие меры, как ограничение международных поездок, массовых мероприятий и закрытие школ снизили скорость распространения инфекции [168]. Все публикации, которые были включены в один из мета-анализов, демонстрировали сокращение темпов передачи SARS-CoV-2 [141]. А введение локдауна в 11 европейских странах было связано с последующим снижением R_t (эффективное репродуктивное число) в среднем на 82% [139]. Систематический обзор, проведенный на основе 34 исследований в разных странах, показал, что закрытие школ, перевод сотрудников на работу из дома, а также запрет на проведение массовых мероприятий являлись наиболее эффективными мерами по сдерживанию распространения новой коронавирусной инфекции в 2020 г. Исследование, проведенное в Великобритании, и охватывающее три «локдауна» показало, что после введения ограничительных мероприятий такого рода наблюдалось значительное снижение риска летальных исходов среди населения через 4-5 недель [46].

На эффективность ограничительных мероприятий оказывают многие факторы, в том числе готовность населения соблюдать ограничения [176]. Li et al. в своей работе отмечают, что эффективность региональных локдаунов зависит от их продолжительности и наличия ограничительных режимов в соседних регионах. Кроме того, локдауны могут быть не эффективны в полной мере из-за того, что

реализуется передача инфекции внутри домохозяйств или других мест, где находятся группы людей [176]. Опыт КНР демонстрирует, что контроль над эпидемией может быть достигнут только при комплексном подходе [207, 95].

На примере многих стран можно проследить связь между ослаблением ограничительных мер и ростом количества случаев заболевания COVID-19. Массовое религиозное собрание, проходившее в Малайзии с 27 февраля по 1 марта 2020 г., которое посетили 19 000 человек из различных стран, привело к резкому росту заболеваемости COVID-19 в стране. Более 35% случаев, выявленных в Малайзии тогда были напрямую связаны с этим мероприятием [83]. Снятие ограничений на проведение массовых мероприятий в Индии в начале 2021 г., в результате чего религиозный праздник Кумбха Мела посетили около 7 млн человек, привело к распространению варианта Дельта и новому резкому подъему заболеваемости COVID-19 в этой стране [229]. Значительному росту числа новых случаев способствовали ослабление ограничительных мер и проведение массовых мероприятий летом 2020 г. в Гонконге (КНР) [245]. Даже несмотря на обязательное требование ношения масок, по всей видимости, высокая плотность и частота контактов способствовали передаче вируса в данных условиях. Также одним из наиболее ярких примеров является интенсивный рост числа случаев заражения SARS-CoV-2 в КНР после отказа от «стратегии нулевой толерантности» с 7 декабря 2022 г. [171].

1.7.2. Специфическая профилактика COVID-19

Вакцинация является одной из самых эффективных и безопасных мер профилактики инфекционных заболеваний и вызываемых ими осложнений. Вакцинация против COVID-19 приводит к выработке организмом иммунного ответа, не уступающего приобретенному вследствие естественной инфекции, но не несет риски, характерные для заболевания COVID-19 [1,2]. Во многих странах мира приступили к разработке вакцин для профилактики COVID-19 в начале 2020 года. Уже 11 апреля 2020 года ВОЗ опубликовала проект списка вакцин-кандидатов против COVID-19 на основе систематической оценки кандидатов со всего мира

[280, 268]. По состоянию на 30 марта 2023 года 183 вакцины для профилактики COVID-19 находились на стадии клинических, а 199 – на стадии доклинических исследований [268].

На основе имеющихся технологических платформ были разработаны разные виды вакцин: векторные нереплицирующиеся, векторные реплицирующиеся, вакцины на основе ДНК, вакцины на основе РНК, инактивированные, субъединичные, вакцины на основе вирусоподобных частиц, комбинированные на основе реплицирующегося вирусного вектора и антиген-презентирующих клеток, комбинированные на основе нереплицирующегося вирусного вектора и антиген-презентирующих клеток, живые аттенуированные вакцины, на основе вектора, экспрессирующего антиген бактериальных спор [268].

Благодаря механизму использования лекарственных средств, вакцин или медицинских изделий в чрезвычайных ситуациях, многие страны приобретали и использовали вакцины против COVID-19 до окончания клинических испытаний [8]. Первая в мире вакцина против COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак) была разработана на векторной платформе специалистами Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи Минздрава России, а последующие многочисленные независимые исследования продемонстрировали ее безопасность и эффективность [218, 142, 216, 86, 233, 51, 237, 236]. По состоянию на июнь 2023 г. согласно данным Государственного реестра лекарственных средств в РФ были зарегистрированы 10 вакцин для профилактики COVID-19, в том числе 2 для детей и подростков (Таблица 1) [12].

Таблица 1 – Вакцины для профилактики COVID-19, разрешенные к применению на территории РФ (по состоянию на июнь 2023 г.)

Наименование вакцины	Вид вакцины	Дата регистрации	Область применения
Гам-КОВИД-Вак (раствор для внутримышечного введения)	векторная	11.08.2020 г.	вакцинация взрослых ≥18 лет

Продолжение Таблицы 1

«ЭпиВакКорона»	пептидная	13.10.2020 г.	вакцинация взрослых ≥ 18 лет и ревакцинация лиц от 18 до 60 лет
«КовиВак»	инактивированная	19.02.2021 г.	вакцинация взрослых в возрасте 18 - 60 лет
«Спутник Лайт»	векторная	06.05.2021 г.	вакцинация взрослых ≥ 18 лет
«АВРОРА-КоВ»	пептидная	26.08.2021 г.	вакцинация взрослых в возрасте 18 - 60 лет
«Гам-КОВИД-Вак-М»	векторная	24.11.2021 г.	вакцинация подростков в возрасте от 12 до 17 лет (включительно)
«Конвасэл»	субъединичная рекомбинантная	18.03.2022 г.	вакцинация взрослых в возрасте 18 - 60 лет
«Гам-КОВИД-Вак» (капли назальные)	векторная	31.03.2022 г.	вакцинация взрослых ≥ 18 лет
«Салнавак»	векторная	04.07.2022 г.	вакцинация взрослых в возрасте 18-60 лет
«Гам-КОВИД-Вак-Д»	векторная	14.04.2023 г.	вакцинация детей от 6 до 11 лет включительно

Известно, что вакцины против COVID-19 наиболее эффективны в качестве средств профилактики развития тяжелого течения заболевания и его неблагоприятных исходов [237]. Особенно это выражено в группах риска (лица с хроническими заболеваниями и пожилые люди). Кроме того, имеются данные о том, что вакцинация против COVID-19 снижает вероятность развития такого состояния, как long-COVID [255, 203, 137]. В связи с возникновением мутаций в геноме SARS-CoV-2 варианты Дельта и Омикрон приобрели способность избегать иммунного ответа, в связи с чем эффективность вакцин снизилась, однако эффективность в предотвращении тяжелого течения заболеваний, госпитализаций и летальных исходов сохранялась на высоком уровне [231, 237].

Расширение доступа к вакцинам, появление новых вариантов SARS-CoV-2 и получение данных о длительности сохранения поствакцинального иммунитета и эффективности многих вакцин в отношении новых вариантов SARS-CoV-2 повлекло за собой изменения в графиках вакцинации. Универсальная вакцинация против COVID-19 по состоянию на март 2022 г. проводилась в 192 странах. В 51

стране вакцинации подлежали все лица старше 18 лет, в 39 странах вакцинация также разрешена подросткам, а в 46 странах – взрослым, подросткам и детям. В единичных странах вакцинация проводилась только среди групп риска (8 стран), медицинских работников (6 стран). В 109 странах наряду с первичной серией вакцинации проводилась вакцинация населения бустерными дозами. В 84 странах на тот момент бустерная вакцинация не проводилась, преимущественно это были страны африканского континента, где доступ к вакцинации и медицинской помощи в целом находится на низком уровне [170].

Согласно определению ВОЗ бустерная доза — это дополнительная доза вакцины, вводимая вакцинированному населению, которое завершило серию первичной вакцинации, когда уровень защиты от инфекции опустился ниже уровня, который считается достаточным в данной популяции. Первичной вакцинацией считается одна или две дозы вакцины против COVID-19 в зависимости конкретного препарата. Дополнительные дозы вакцины требуется в рамках расширенной первичной серии для целевых групп населения, где уровень иммунного ответа после стандартной первичной серии считается недостаточным [272].

В РФ с 2021 года рекомендовалось проводить ревакцинацию (повторная/бустерная вакцинация) через 6 месяцев после введения последней дозы вакцины, а при достижении необходимого целевого показателя уровня коллективного иммунитета через 12 месяцев после введения последней дозы [12].

Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации ВОЗ (SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization)), рекомендовала бустерную вакцинацию через 6-12 месяцев после введения последней дозы в зависимости от принадлежности к группам риска. В частности, для лиц из группы высокого риска (пожилые люди, молодые люди с сопутствующими заболеваниями, люди с иммунодефицитными состояниями, в том числе дети в возрасте 6 месяцев и старше; беременные; медицинские работники) [219].

Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), каждому человеку в

возрасте 6 лет и старше следовало пройти однократную иммунизацию вакциной Тозинамеран или mRNA-1273 с обновленным составом, независимо от того, был ли он ранее вакцинирован против COVID-19. Лица в возрасте 65 лет и старше могут получить одну дополнительную дозу вакцины против COVID-19 через 4 или более месяцев после вакцинации обновленной вакциной. Люди с умеренным или тяжелым иммунодефицитом могут получить дополнительную дозу обновленной вакцины против COVID-19 через 2 или более месяцев после введения последней дозы вакцины с обновленным составом [105].

Все 30 стран Европейского союза/Европейской экономической зоны рекомендовали бустерную вакцинацию в рамках своих осенне-зимних кампаний 2022 года. Рекомендованный интервал от 3 месяцев до 6 месяцев с момента последней вакцинации или заражения COVID-19. Возраст для рекомендаций по ревакцинации различается в разных странах и варьировал от 50 лет и старше до 80 лет и старше. Многие европейские страны (14) рекомендовали бустерную вакцинацию лицам в возрасте 60 лет и старше, 9 стран – лицам в возрасте 65 лет и старше. Кроме того, в рекомендации многих стран включена бустерная вакцинация для лиц, проживающих или работающих в учреждениях длительного ухода, медицинских работников, беременных женщин [147].

Планирование будущих стратегий и кампаний вакцинации на 2023 г. основывается на эпидемиологической ситуации в каждой стране, эффективности ранее проведенных вакцинаций, потенциальном наличии новых, обновленных и более эффективных вакцин, а также выявлении групп риска. К примеру, Швеция опубликовала рекомендации по вакцинации против COVID-19 на 2023 год, которые направлены преимущественно на вакцинацию против COVID-19 лиц, подвергающихся наибольшему риску, и пожилых людей [147].

Во многих странах, включая РФ, в качестве средства пассивной иммунизации для специфической предэкспозиционной (доконтактной) профилактики были рекомендованы к использованию моноклональные антитела (МАТ). Их механизм действия основан на том, что рекомбинантные МАТ человека связываются с неперекрывающимися эпитопами RBD S-белка SARS-CoV-2. Когда эти антитела

прикрепляются к шиповидному белку, вирус не может взаимодействовать с АПФ-2 [197].

В декабре 2021 г. препарат на основе МАТ тиксагевимаб+цилгавимаб получил разрешение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) на использование данной комбинации в рамках чрезвычайной ситуации (для экстренного применения) в качестве доконтактной профилактики COVID-19 [91].

Тиксагевимаб+цилгавимаб впервые был рекомендован к применению в РФ с декабря 2021 г. Препарат использовался в целях предэкспозиционной профилактики COVID-19 среди взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг (не инфицированные SARS-CoV-2 и не контактировавшие с лицом, инфицированным SARS-CoV-2), которым не рекомендована вакцинация против COVID-19 или у которых отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию. К приоритетным группам относят лиц с иммунодефицитом и некоторыми хроническими заболеваниями. Повторное введение препарата рекомендовано через 6 месяцев.

Результаты исследования, проведенного в рамках III фазы клинических исследований, показали, что комбинация тиксагевимаб+цилгавимаб (300 мг) снижает риск развития симптомов COVID-19 на 83%. Другое исследование, проведенное также в рамках III фазы, продемонстрировало снижение риска развития тяжелого течения заболевания или летального исхода на 88% после однократного введения 600 мг препарата [181]. Эффективность и безопасность данного МАТ были также подтверждены в полевых исследованиях [143].

Вместе с тем данные исследований указывают на то, что эффективность МАТ, в том числе тиксагевимаб+цилгавимаб, по отношению к варианту Омикрон снижена и различается в зависимости от подварианта. Так *in vitro* цилгавимаб+тиксагевимаб полностью теряет эффективность (нейтрализующую способность) в отношении ВА.2.75.2 и BQ.1 [211]. Эффективность препарата против ВА.2 и ВА.5 была снижена в 7,2 и 14,3 раза соответственно по сравнению с вариантом А.2.2 [224]. В связи с этим в США применение препарата

тиксагевимаб+цилгавимаб было приостановлено с 26 января 2023 г. [251]. Медицинские учреждения и поставщики должны сохранять запас препарата на случай, если варианты SARS-CoV-2, против которых тиксагевимаб+цилгавимаб остается эффективным, станут более распространенными в США в будущем [104]. В то же время препарат продолжил использоваться во многих странах, в частности Европейское медицинское агентство разрешает его использование в Европейском союзе [148].

1.7.3. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы COVID-19

В период пандемии COVID-19 наблюдалось снижение частоты циркуляции возбудителей респираторных инфекций в различных регионах [217, 246, 106]. В частности, активность механизма передачи сезонного гриппа значительно снизилась в 2020–2021 годах после появления SARS-CoV-2. В 6 регионах ВОЗ (Африка, Америка, Юго-Восточная Азия, Европа, Восточное Средиземноморье, Западная часть Тихого океана) частота обнаружения вируса гриппа в исследованных образцах не превышала 10%. С распространением варианта Дельта в большинстве регионов отмечалась активизация вируса гриппа [230].

В РФ наблюдались разнонаправленные тенденции заболеваемости гриппом и ОРВИ. На территории страны регистрировался рост заболеваемости ОРВИ по сравнению с 2019 г.: на 11,5% в 2020 г. и 15,6% в 2021 г. В то же время заболеваемость гриппом в РФ снижалась в данные периоды: на 6% в 2020 г., а в 2021 г. показатель был ниже в 2,3 раза [46]. Предположительно, рост заболеваемости ОРВИ в первые годы эпидемии COVID-19 в РФ может объясняться особенностями учета случаев новой коронавирусной инфекции [213, 46]. В период распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 отмечался рост заболеваемости гриппом и ОРВИ на территории РФ [213].

Ряд исследований демонстрирует, что нередко у пациентов с COVID-19 наблюдалась коинфекция другими возбудителями респираторных инфекций [120].

По данным мета-анализа 21 исследования, проведенного до апреля 2022 г., частота коинфекций вирусом гриппа и SARS-CoV-2 варьировала от 0,04% (Индия, данные исследований лабораторной сети, 4 июля 2021 г. – 31 января 2022 г., все пациенты с коинфекцией – пожилые госпитализированные (5 из 13 467 образцов)) до 58,3% (Китай, 12 января-21 февраля 2020 г., 179 случаев из 307 госпитализированных с COVID-19, средний возраст 61 и 56 лет (грипп А и грипп В соответственно)). Медиана показателя составила 4,9% [120].

Частота бактериальных коинфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет по разным данным от 3,4% до 9% [98, 260]. Одним из наиболее распространенных бактериальных патогенов, обнаруживаемых у пациентов с COVID-19, является *Streptococcus pneumoniae* (до 79% в структуре идентифицированных микроорганизмов) [98]. Анализ данных пациентов с внебольничной пневмонией в Ростовской области, проходивших лечение в период с 6 по 23 августа 2020 г. продемонстрировал, что у 5,4% пациентов, положительных на COVID-19, было также обнаружено наличие *Streptococcus pneumoniae* [47]. У 15,1% взрослых, поступивших в медицинские организации г. Перми в 2021-2022 г. с диагнозом «внебольничная пневмония» с выявленным COVID-19 в первые два дня госпитализации был обнаружен данный бактериальный патоген [78].

Учитывая возможное влияние возбудителей других респираторных инфекций на течение COVID-19, а также в условиях активного поиска эффективных средств профилактики COVID-19 был высказан ряд гипотез о возможной профилактической эффективности вакцин против других инфекций, в частности гриппа и пневмококковой инфекции. В связи с чем в ряде стран были проведены немногочисленные исследования по оценке влияния вакцинации против данных инфекций на развитие и течение COVID-19 [4, 165, 166, 200]. Полученные результаты исследований имеют противоречивый характер.

Часть исследователей отмечала отсутствие влияния вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции в комбинации друг с другом или по отдельности на тяжесть COVID-19 или частоту неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами, которые не были

вакцинированы [166, 165, 244, 240]. В исследовании, проведенном Yilmaz et al. среди жителей домов престарелых, частота летальных исходов COVID-19 была наиболее низкой среди лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции, гриппа и COVID-19 (6,5%). Доля умерших среди невакцинированных пациентов составляла 26,2%, значимо не отличалась от доли умерших среди вакцинированных против COVID-19 и пневмококковой инфекции (27,6%) и была ниже по сравнению с вакцинированными против COVID-19 и гриппа (27,9%) [244]. Мета-анализ, включающий 23 исследования, показал, что вакцинация против гриппа снижает риск заболевания COVID-19 и госпитализации (на 17% и 29% соответственно), но не оказывает влияния на риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и летального исхода [240].

В то же время другие исследования однозначно свидетельствуют о защитном влиянии вакцинации против гриппа или пневмококковой инфекции, а также их комбинации на развитие новой коронавирусной инфекции, ее тяжести и связанных с ней госпитализаций и летальных исходов [200, 4, 59, 156].

Следует отметить, что проведенные исследования достаточно гетерогенны в отношении групп пациентов, включенных в исследования, и периодов их проведения. Несмотря на противоречия полученных результатов нельзя не отметить потенциал применения вакцин против пневмококковой инфекции и гриппа в целях снижения частоты тяжелых форм и летальных исходов новой коронавирусной инфекции, особенно среди лиц из групп риска.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе научно-исследовательского отдела Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование носило комплексный многоэтапный характер (Таблица 2).

Таблица 2 – Этапы исследования и объем проанализированных материалов

Этапы исследования	Материалы	Объем исследований
Поиск и анализ литературных источников	Литература, представленная в научных электронных библиотеках PubMed, E-library, Web of Science, Scopus	288 литературных источников (79 отечественных и 209 зарубежных)
	Нормативно-правовые и информационно-методические документы	Указы президента (5), Постановление Правительства РФ (1), Постановления Главного государственного санитарного врача (37), Санитарно-эпидемиологические правила (1), приказы (1), письма (1) ВМР (19)
Сбор и анализ статистических данных по заболеваемости и смертности от COVID-19 на территории Российской Федерации	Данные ежедневных сводок федерального штаба по заболеваемости и смертности, размещенные на интернет-портале «стопкоронавирус.рф»	2020-2022 гг.
	Данные формы федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2021-2022 гг.

Продолжение Таблицы 2

Сбор и анализ статистических данных по динамике вакцинации взрослого населения Российской Федерации против COVID-19, оценка корреляционной связи между охватом населения вакцинацией и заболеваемостью, смертностью, летальностью от COVID-19	Данные информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	2021 г.
Сбор данных и анализ клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с COVID-19	Данные информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	2020-2022 гг. n=8 143 843
Проведение исследования с целью оценки эффективности вакцинации против COVID-19 среди пациентов инфекционного стационара г. Москвы	Данные электронных медицинских карт пациентов ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ	январь-июль 2022 г. n=119
Анализ влияния завершеного курса вакцинации против COVID-19, однократной ревакцинации против COVID-19, вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции, а также сочетания вакцин на течение и исходы новой коронавирусной инфекции	Данные информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и регистра вакцинированных	2021-2022 гг. n=5 659 059

Первый этап – анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации проводился на основе статистических данных, размещенных на интернет-портале стопкоронавирус.рф, за период с марта 2020 г. по декабрь 2022 г. включительно. Осуществлялся расчет показателей заболеваемости и смертности (на 100 000 населения) на территории субъектов РФ, федеральных округов и всей территории РФ. В качестве источника сведений о численности и структуре населения на этом и последующих этапах были использованы официальные данные Росстата (Статистический бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту» за 2020, 2021, 2022 гг.).

Процедура выделения границ периодов динамики заболеваемости на территории РФ осуществлялась в несколько этапов:

1. Расчет заболеваемости COVID-19 на 100 000 населения за сутки и за календарный месяц.
2. Расчет темпа прироста заболеваемости ежемесячно.
3. Оценка статистической значимости отличий заболеваемости ежемесячно.
4. В том случае, если в месяце, следующем после периода снижения заболеваемости наблюдался прирост показателя, а отличия показателей заболеваемости, зарегистрированных между месяцем снижения и месяцем прироста были статистически значимы, то месяц прироста заболеваемости определялся как начало нового эпидемического периода.

Для анализа временных рядов использовался непараметрический критерий Вальда-Вольфовица, который позволяет определить наличие статистически значимых отличий между двумя независимыми выборками без учета характера распределения [41, 53].

Так как, данный критерий предназначен для анализа наборов независимых наблюдений, а заболеваемость инфекционной болезнью в одной популяции в соседние промежутки времени нельзя считать независимыми наблюдениями, то полученные оценки достоверности отличий следует считать ориентировочными. Для использования корректных статистических методов требуются длинные временные ряды, полученные в постоянных условиях, что в случае анализа заболеваемости COVID-19 невозможно.

Второй этап – анализ динамики вакцинации населения РФ в возрасте ≥ 18 лет против COVID-19 в 2021 г., а также оценка связи между охватом вакцинацией и ключевыми эпидемиологическими показателями (заболеваемость, смертность, летальность от COVID-19).

В целях отбора субъектов РФ было проведено их ранжирование на основании величины показателя плотности населения и доли сельского населения в пределах федеральных округов. В связи с тем, что доля сельского населения составляла

более 50% в четырех из семи субъектов Северо-Кавказского федерального округа, в отличие от других федеральных округов РФ, а в субъекте с наиболее высокой плотностью населения (Чеченская Республика) превышал 60%, данный федеральный округ был исключен из анализа. Описанный шаг был осуществлен в целях ограничения влияния уровня урбанизации, так как данный фактор может оказывать влияние на результаты исследования [50].

В итоговый анализ включено по 2 субъекта с наиболее высокими значениями показателя плотности населения из каждого из 7 федеральных округов (г. Москва, Московская область, г. Санкт-Петербург, Калининградская область, г. Севастополь, Краснодарский край, Чувашская Республика, Республика Татарстан, Челябинская область, Свердловская область, Приморский край, Сахалинская область, Кемеровская область, Новосибирская область).

Затем был проведен расчет доли вакцинированного против COVID-19 населения в возрасте 18 лет и старше с нарастающим итогом ежемесячно, показателей заболеваемости, смертности и летальности от инфекции в данной возрастной группе с последующим корреляционным анализом. В связи с тем, что в возрастной группе ≥ 65 лет в 2021 году наблюдались более высокие темпы охвата вакцинацией против COVID-19 в РФ, в данной возрастной группе также был проведен корреляционный анализ среди населения выбранных субъектов.

Третий этап – ретроспективный анализ эпидемиологических, демографических и клинических особенностей взрослых пациентов с COVID-19 в различные периоды эпидемии на территории 85 субъектов РФ. Исследование проводилось среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с лабораторно подтвержденным диагнозом U07.1 (согласно МКБ-10). Анализ осуществлялся на основании анонимизированных данных, полученных из информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)¹.

¹ Утверждено Постановлением Правительства РФ от 31 марта 2020 г. № 373 «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

В исследование были включены пациенты, выявленные в ранний период эпидемии COVID-19 в РФ (1-й и 2-й периоды подъема и снижения заболеваемости), в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 и в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 на территории РФ. Периоды циркуляции геновариантов SARS-CoV-2 в РФ были определены, основываясь на данных платформы GISAID (<https://gisaid.org/>).

Всего в целях сравнительного анализа характеристик пациентов были сформированы 4 группы в зависимости от даты регистрации случая (Рисунок 5). Вакцинальный статус и эпидемиологический анамнез в отношении COVID-19 не учитывались.

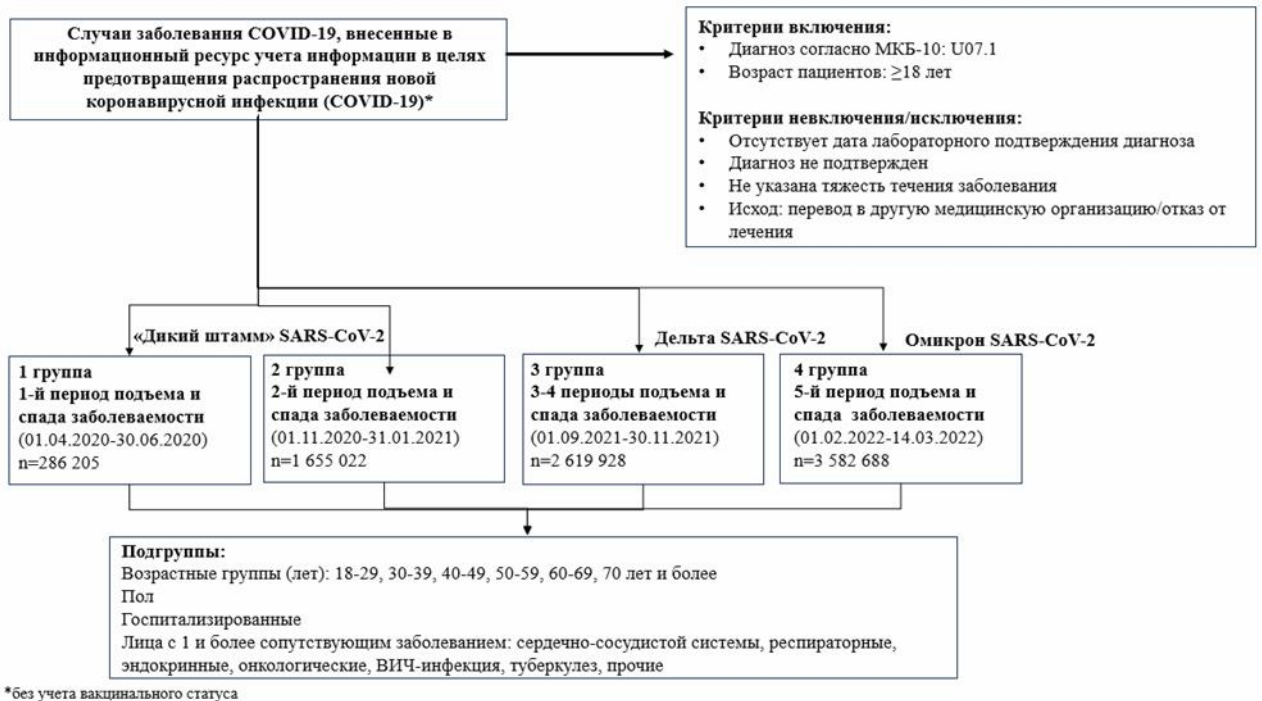


Рисунок 5 – Схема отбора пациентов в рамках третьего этапа

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов осуществлялась по следующим параметрам:

1. Тяжесть течения заболевания;
2. Частота госпитализаций;

3. Доля госпитализированных пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
4. Доля пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в структуре госпитализированных;
5. Длительность периода от возникновения симптомов до выявления заболевания;
6. Длительность течения заболевания (от постановки диагноза до наступления исхода);
7. Длительность госпитализации;
8. Наличие одного и более сопутствующих заболеваний;
9. Исход заболевания.

Все обследованные пациенты были разделены на 6 возрастных групп: 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше.

Тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с действующей версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

Четвертый этап – проведение одноцентрового исследования с целью оценки эффективности вакцинации против COVID-19 среди госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Исследование проводилось среди пациентов инфекционного стационара г. Москвы с 1 февраля 2022 г. по 31 июля 2022 г. (период распространения подварианта BA.2 SARS-CoV-2 Омикрон в РФ). Формирование выборки осуществлялось на основании данных медицинских карт пациентов из Единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы. Для определения минимального объема выборки использовался табличный метод по методике К.А. Отдельновой, согласно которой 100 единиц наблюдения соответствует исследованиям средней точности [48].

Всего для участия в исследовании был отобран 181 пациент. После применения критериев включения и невключения/исключения 62 пациента, включенных в первичную выборку, были исключены.

К критериям включения относили: возраст ≥ 18 лет; установленный диагноз COVID-19 (код по МКБ-10 U07.1), подтвержденный наличием РНК SARS-CoV-2 с помощью метода ПЦР или наличием антигена SARS-CoV-2 с помощью иммунохроматографического метода; наличие сведений о вакцинальном анамнезе; госпитализация в стационар в период с 01.02.2022 г. по 31.07.2022 г.

К критериям невключения/исключения относили: возраст менее 18 лет; отсутствие данных вакцинального анамнеза; вакцинацию одной дозой вакцины против COVID-19; вакцинацию другими вакцинами, кроме Гам-КОВИД-Вак; наличие ревакцинации против COVID-19; наличие ВИЧ-инфекции.

Вакцинированными считались пациенты, иммунизированные двумя дозами вакцины «Гам-КОВИД-Вак», у которых срок с момента введения первой дозы вакцины до госпитализации составлял не менее 42 дней. В случае несоответствия данным критериям пациенты, вакцинированные против COVID-19, исключались из исследования.

В итоговую выборку были включены 119 пациентов (59 – вакцинированные, 60 – невакцинированные) (Рисунок 6).

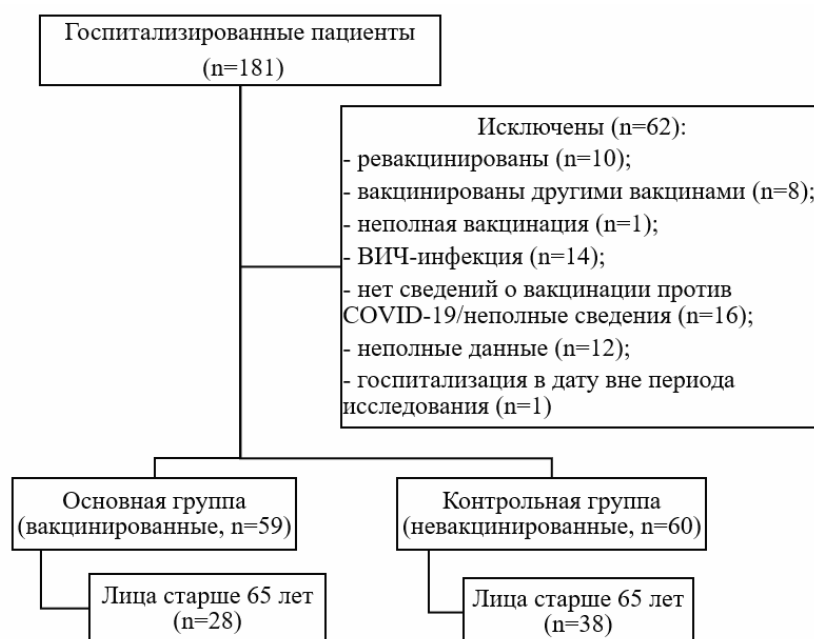


Рисунок 6 – Схема отбора пациентов в рамках третьего этапа исследования

У пациентов оценивались следующие показатели:

- выраженность изменений в легких согласно результатам КТ;
- частота развития осложнений;
- исход заболевания.

В целях оценки характеристик вакцинированных и невакцинированных против COVID-19 пациентов в одной из уязвимых групп, был проведен анализ клинико-эпидемиологических характеристик в подгруппе пациентов в возрасте 65 лет и старше (n=66).

Группы вакцинированных и невакцинированных были сопоставимы по полу и наличию сопутствующих заболеваний ($p \geq 0,05$). Медиана возраста была несколько выше в группе вакцинированных, но соотношение возрастных групп было сопоставимо (Таблица 3). Кроме того, удельный вес лиц в возрасте 65 лет и старше не отличался достоверно между группами вакцинированных и невакцинированных ($p \geq 0,05$).

Таблица 3 – Демографические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар г. Москвы в ранний период распространения варианта Омикрон в РФ

Показатели	Вакцинированные (n=59)	Невакцинированные (n=60)	p
Возраст, лет (медиана)	60,0 [35,0-75,0]	69,0 [48,3-82,0]	<0,05
Доля лиц ≥ 65 лет	47,5%	63,3%	$\geq 0,05$
Пол (женский/мужской)	59,3%/40,7%	58,3%/41,7%	$\geq 0,05$
Сопутствующие заболевания	86,4%	91,7%	$\geq 0,05$
сердечно-сосудистые	61,0%	68,3%	$\geq 0,05$
эндокринные	35,6%	30,0%	$\geq 0,05$
онкологические	8,5%	11,7%	$\geq 0,05$
выделительной системы	11,9%	18,3%	$\geq 0,05$
Реинфекция	15,3%	16,7%	$\geq 0,05$
Контакт с источником инфекции	6,8%	6,7%	$\geq 0,05$

Пятый этап – анализ влияния завершеного первичного курса вакцинации против COVID-19 вакцинами Гам-КОВИД-Вак и Спутник Лайт, однократной ревакцинации против COVID-19, вакцинации против гриппа или пневмококковой

инфекции, а также сочетаний вакцин против гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19 на течение и исходы новой коронавирусной инфекции среди взрослых пациентов в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 на территории РФ.

Анализ проводился среди лиц в возрасте 18 лет и старше с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (U07.1 согласно МКБ-10). Для анализа использовались данные когорт, сформированных в рамках проведения 3-го этапа исследования (оценка клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с COVID-19). В исследование были включены пациенты с COVID-19 с известным вакцинальным анамнезом по COVID-19, пневмококковой инфекции и гриппу (основная группа), а также невакцинированные пациенты (контрольная группа), без учета эпидемиологического анамнеза по COVID-19. В подгруппы пациентов, вакцинированных против COVID-19, включены лица, иммунизированные вакцинами Гам-КОВИД-Вак и Спутник Лайт, так как на основании результатов 2-го этапа настоящего диссертационного исследования было установлено, что доля лиц, иммунизированных данными вакцинами, превышала 90% в структуре вакцинированных. Вакцинированными против COVID-19 считались пациенты, иммунизированные двумя дозами вакцины Гам-КОВИД-Вак или одной дозой вакцины Спутник Лайт, у которых срок с момента введения первой дозы вакцины до постановки диагноза составлял не менее 42 и не более 365 дней. В случае несоответствия данным критериям, пациенты, вакцинированные против COVID-19, исключались из исследования.

В подгруппы пациентов, вакцинированных против гриппа, включены лица, иммунизированные вакциной для профилактики гриппа инактивированной, против пневмококковых инфекций – вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной, тринадцативалентной.

На Рисунке 7 представлена общая схема исследования, которая применялась на данном этапе для оценки влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 в следующих группах: общая группа пациентов с COVID-19, пациенты в возрасте 65 лет и старше, пациенты, имеющие одно и более сопутствующее заболевание

(сердечно-сосудистой, респираторной, эндокринной систем, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез), в различные периоды эпидемии новой коронавирусной инфекции (периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2).

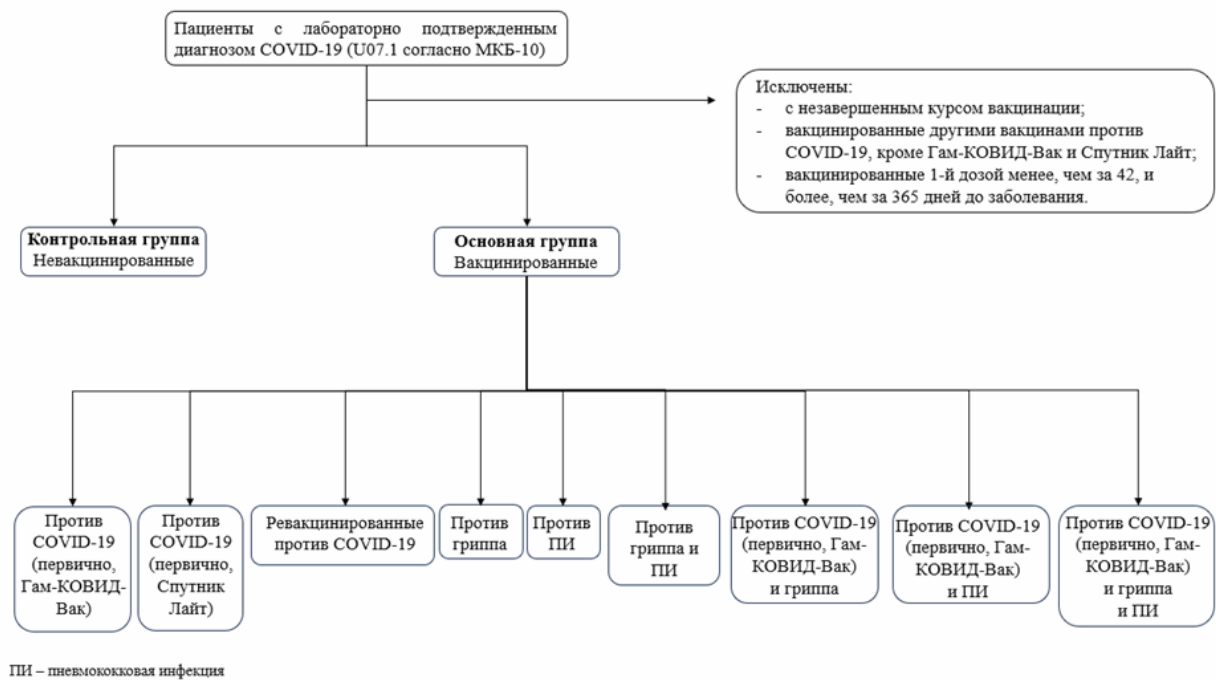


Рисунок 7 – Схема отбора пациентов в рамках пятого этапа исследования

С целью исключения влияния таких вмешивающихся факторов, как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, была проведена процедура стандартизации по данным параметрам с использованием прямого метода [33].

Как в период распространения варианта Дельта, так и в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2, среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица женского пола (Таблица 4). Однако группы были разнородны по возрасту и частоте сопутствующих заболеваний.

Таблица 4 – Клинико-демографические характеристики пациентов с COVID-19 с различным вакцинальным анамнезом в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в РФ

Вакцинальный статус	Период распространения Дельта SARS-CoV-2 (n=2 397 740)			Ранний период распространения Омикрон SARS-CoV-2 (n=3 261 319)		
	Возраст, медиана, лет	Пол, ж/м, %	Частота сопутствующих заболеваний, %	Возраст, медиана, лет	Пол, ж/м, %	Частота сопутствующих заболеваний, %
Невакцинированные	48 [35-64]	60,8/39,2	18,4	50 [35-64]	62,0/38,0	10,7
Вакцинированные против COVID-19 (первичная, Гам-КОВИД-Вак)	49 [37-63]	61,3/38,7	13,1	47 [36-60]	62,6/37,4	6,4
Вакцинированные против COVID-19 (первичная, Sputnik Лайт)	42 [33-53]	65,2/34,8	9,2	45 [34-56]	65,3/34,7	5,9
Ревакцинированные против COVID-19	59 [45-68]	59,5/40,5	15,6	56 [44-66]	63,1/36,9	9,4
Вакцинированные против гриппа	51 [37-64]	65,0/35,0	32,8	53 [38-65]	66,9/33,1	37,0
Вакцинированные против пневмококковой инфекции	48 [21-65]	59,0/41,0	35,9	57 [38-67]	58,9/41,1	40,3
Вакцинированные против гриппа и пневмококковой инфекции	49 [33-65]	63,5/36,5	12,9	57 [38,5-68]	67,7/32,3	46,9
Вакцинированные против гриппа и COVID-19	53 [41-65]	67,0/33,0	38,9	50 [39-61]	69,7/30,3	37,2
Вакцинированные против пневмококковой инфекции и COVID-19	60 [43-68]	58,0/42,0	50,6	54 [40-65]	71,9/28,1	40,5

Продолжение Таблицы 4

Вакцинированные против гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19	54 [42-65]	66,2/33,8	28,5	55 [44-65]	68,5/31,5	43,7
---	------------	-----------	------	------------	-----------	------

Все проведенные исследования носили ретроспективный характер. В работе был использован эпидемиологический метод исследования, включая описательный и аналитический приемы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics 20.0. Категориальные переменные описывались с использованием частот, количественные – с использованием медианы и интерквартильных интервалов. Проводился расчет показателей заболеваемости, смертности COVID-19 на 100 000 населения РФ и регионов ежемесячно, показателя летальности, и последующий их анализ.

Для оценки достоверности отличий применяли методы непараметрической статистики. С целью ежемесячной оценки статистической достоверности отличий между уровнями заболеваемости COVID-19 применялся непараметрический критерий Вальда-Вольфовица. Выбор данного критерия обусловлен тем, что для его применения не требуется оценка нормальности распределения, а также так как он является более строгим, чем критерий Манна-Уитни – другой непараметрический критерий для двух независимых выборок, часто используемый в медико-биологических исследованиях [53]. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий Хи-квадрат. Для статистического анализа связи между уровнями заболеваемости, смертности, летальности COVID-19 среди взрослого населения РФ и охватом вакцинацией против этой инфекции был использован метод ранговой корреляции Спирмена (R), рассчитывались ежемесячные показатели заболеваемости, смертности, летальности на 100 000 возрастной группы, охват

завершенным курсом вакцинации против COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак населения субъекта в возрастной группе. Для выявления факторов риска проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистически значимыми считали отличиями показателей при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

3.1. Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации

В течение эпидемии COVID-19 в Российской Федерации, как и в других странах, наблюдались изменения в динамике заболеваемости, которые характеризовались несколькими периодами подъема и снижения («волны»). В ранний период эпидемии в РФ, ассоциированный с распространением «дикого» штамма SARS-CoV-2 и генетически близкородственных ему линий, выделены два периода подъема и снижения заболеваемости на основе определения достоверности отличий между периодами (Рисунок 8).

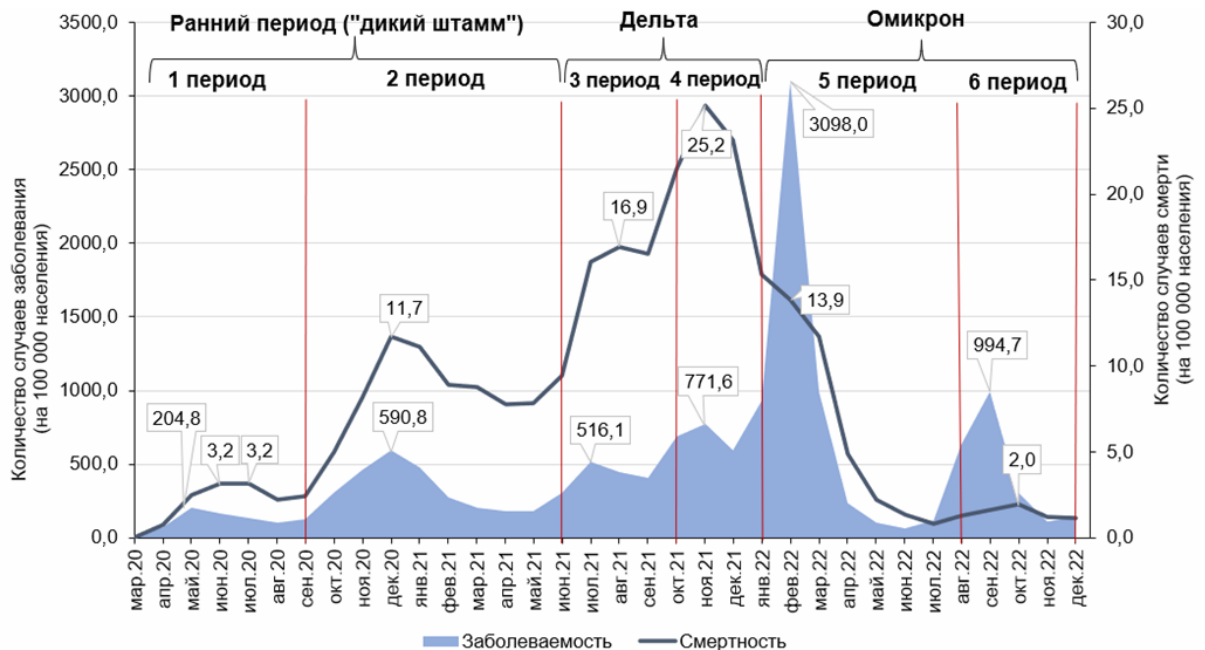


Рисунок 8 – Динамика заболеваемости COVID-19 в различные периоды эпидемии с марта 2020 по декабрь 2022 г. на территории Российской Федерации

Длительность первого периода (март 2020 г. – август 2020 г.) составила 6 месяцев. Подъем заболеваемости наблюдался с марта по апрель 2020 г., снижение

– с июня по август 2020 г. Максимальное значение показателя заболеваемости в данный период составило 204,8 случая на 100 000 населения (май 2020 г.), минимальное – 1,6 на 100 000 населения (март 2020 г.). В первый период подъема и снижения заболеваемости COVID-19 в РФ с ростом заболеваемости наблюдалось возрастание показателя смертности от инфекции. Максимальные значения показателя смертности были зарегистрированы после достижения пика заболеваемости – в июне и июле 2020 г. (3,2 случая на 100 000 населения).

Длительность второго периода подъема и снижения заболеваемости (сентябрь 2020 г. – май 2021 г.) составила 9 месяцев. Подъем заболеваемости наблюдался с сентября по декабрь 2020 г., снижение – с января по апрель 2021 г. В мае 2021 г. наблюдался незначительный прирост заболеваемости (+2,5%), однако не наблюдалось статистически значимых отличий между показателями заболеваемости в апреле и мае 2021 г. ($p \geq 0,05$). Максимальное значение показателя заболеваемости во второй период подъема и снижения заболеваемости составило 590,8 случаев на 100 000 населения (декабрь 2020 г.), минимальное – 123,8 на 100 000 населения (сентябрь 2020 г.). Во второй период наблюдался интенсивный рост смертности от COVID-19. Месяц, когда был достигнут пик смертности, совпал с месяцем пика заболеваемости (декабрь 2020 г.) и составил 11,7 случаев на 100 000 населения. Минимальное значение показателя смертности наблюдалось в октябре 2020 года (5,0 на 100 000 населения) [58].

Третий период подъема и снижения заболеваемости COVID-19 в РФ был ассоциирован с завозом и распространением варианта Дельта SARS-CoV-2 и продлился 4 месяца: с июня по сентябрь 2021 г. включительно. Наиболее высокое значение показателя заболеваемости, зарегистрированное в третий период, наблюдалось в июле 2021 г. (516,1 на 100 000 населения). В августе 2021 г. наблюдалось снижение заболеваемости, минимальное значение показателя было зарегистрировано в сентябре 2021 г. (406,8 на 100 000 населения). В третий период, который был связан с распространением варианта Дельта SARS-CoV-2, обладающего более высокой патогенностью по сравнению с предшествующими вариантами вируса, пиковое значение показателя смертности, было

зарегистрировано в августе 2021 г. (16,9 на 100 000 населения), что на 1 месяц позднее относительно пика заболеваемости. Минимальное значение показателя было зарегистрировано в июне 2021 г. (9,4 на 100 000 населения).

Длительность четвертого периода подъема и снижения заболеваемости COVID-19 в РФ (октябрь 2021 – декабрь 2021 г.) составила 3 месяца. Максимальное значение показателя заболеваемости было зарегистрировано в ноябре 2021 г. (771,6 на 100 000 населения). В декабре 2021 наблюдалось снижение заболеваемости до 593,0 случаев на 100 000 населения. Во время четвертого периода подъема и снижения заболеваемости COVID-19 отмечался наиболее интенсивный рост смертности по сравнению с другими периодами. Максимальное значение показателя смертности было зарегистрировано в ноябре 2021 г. (25,2 на 100 000 населения). В октябре 2021 г. наблюдалось минимальное значение показателя (21,5 на 100 000 населения) [45].

Длительность пятого периода подъема и снижения заболеваемости COVID-19 составила 7 месяцев, во время которого было зарегистрировано наиболее высокое значение показателя заболеваемости с начала эпидемии COVID-19 в России (3098,0 случаев на 100 000 населения в феврале 2022 г.). Пиковое значение показателя смертности, ассоциированного преимущественно с вариантом Омикрон, было зарегистрировано в феврале 2022 г. (13,9 на 100 000 населения).

С марта по июнь 2022 г. наблюдалось снижение показателя заболеваемости COVID-19 в РФ (до 67,5 случаев на 100 000 населения), в июле произошел рост на 73,4% по сравнению с предыдущим месяцем. Однако статистически значимых отличий между показателями заболеваемости, зарегистрированными в июне и июле 2022 г. не наблюдалось ($p \geq 0,05$), в связи с чем июль 2022 г. не был включен в шестой период подъема и снижения заболеваемости.

Шестой период подъема и снижения заболеваемости составил 4 месяца с пиком в сентябре 2022 г. (994,7 на 100 000 населения). Снижение заболеваемости наблюдалось с октября 2022 г., а в ноябре было достигнуто минимальное значение показателя (110,2 на 100 000 населения). В шестой период максимальное значение

показателя смертности было зарегистрировано в октябре 2022 г. (2,0 на 100 000 населения) [71].

С первого по четвертый периоды подъема и снижения заболеваемости COVID-19 на территории РФ отмечалось возрастание показателя летальности: 1,7%, 2,6%, 3,5% и 3,4% соответственно. В пятый и шестой периоды показатели летальности характеризовались наиболее низкими значениями (0,8% и 0,3% соответственно) (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации с 2020 по 2022 гг.

Период	Длительность периода	Максимальное значение показателя заболеваемости, на 100 000 населения	Минимальное значение показателя заболеваемости, на 100 000 населения	Максимальное значение показателя смертности, на 100 000 населения	Минимальное значение показателя смертности, на 100 000 населения	Летальность, %
1	6 месяцев (март-август 2020 г.)	204,8 (май 2020 г.)	1,6 (март 2020 г.)	3,2 (июнь-июль 2020 г.)	0,0 (март 2020 г.)	1,7
2	9 месяцев (сентябрь 2020 - май 2021 г.)	590,8 (декабрь 2020 г.)	123,8 (сентябрь 2020 г.)	11,7 (декабрь 2020 г.)	2,4 (сентябрь 2020 г.)	2,6
3	4 месяца (июнь-сентябрь 2021 г.)	516,1 (июль 2021 г.)	304,1 (июнь 2021 г.)	16,9 (август 2021 г.)	9,4 (июнь 2021 г.)	3,5
4	3 месяца (октябрь-декабрь 2021 г.)	771,6 (ноябрь 2021 г.)	593,0 (декабрь 2021 г.)	25,2 (ноябрь 2021 г.)	21,5 (октябрь 2021 г.)	3,4
5	7 месяцев (январь-июль 2022 г.)	3098,0 (февраль 2022 г.)	67,5 (июнь 2022 г.)	13,9 (февраль 2022 г.)	0,8 (июль 2022 г.)	0,8
6	4 месяца (август-ноябрь 2022 г.)	994,7 (сентябрь 2022 г.)	110,2 (ноябрь 2022 г.)	2,0 (октябрь 2022 г.)	1,2 (ноябрь 2022 г.)	0,3

3.2. Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции на территориях федеральных округов Российской Федерации

На территориях всех восьми федеральных округов (ФО) Российской Федерации с 2020 г. по 2022 г. включительно были выделены 6 периодов подъема и снижения заболеваемости с использованием подхода, применявшегося для выделения периодов на территории страны в целом, аналогично. В шести ФО отмечаются сдвиги границ периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19 по сравнению с границами, установленными для территории РФ в целом в период с 2020 по 2022 гг. Границы периодов, установленные для Приволжского федерального округа (ПФО) и Дальневосточного федерального округа (ДФО) полностью совпадают с границами, установленными для территории РФ в целом.

На начальном этапе эпидемии COVID-19 в РФ (1-й и 2-й периоды подъема и снижения заболеваемости) границы периодов в РФ, Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), ПФО и ДФО совпадали. В Уральском и Сибирском федеральных округах (УФО и ДФО соответственно) длительность 1-го периода была короче на 1 месяц по сравнению с РФ в целом, в связи с чем наблюдался сдвиг границ начала 2-го периода (на 1 месяц позже). В то же время в Центральном федеральном округе (ЦФО) длительность 2-го периода также была на 1 месяц меньше, но связано это с более ранним окончанием 2-го периода и началом 3-го периода. В Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) напротив длительность 2-го периода была увеличена до 10 месяцев, что связано с более поздним окончанием 2-го и началом 3-го периодов. В Южном федеральном округе (ЮФО) 1-й период закончился на 1 месяц раньше по сравнению с РФ в целом, в связи с чем наблюдалось более раннее начало 2-го периода и увеличение его длительности на 1 месяц.

Во время распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 на территории РФ (3-й и 4-й периоды подъема и снижения заболеваемости) отличий в границах периодов практически не наблюдалось. Исключение составили ЦФО, где

наблюдался сдвиг начала 3-го периода на 1 месяц, СФО, в котором длительность 4-го периода составила 4 месяца за счет более позднего начала 5-го периода, и СКФО, где 3-й период начался на 1 месяц позже, за счет чего сократился на данный срок.

В 5-й и 6-й периоды подъема и снижения заболеваемости, ассоциированные с распространением варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ, также были выявлены сдвиги границ периодов на уровнях ФО. В ЦФО, СЗФО и УФО длительность 5-го периода была меньше на 1 месяц по сравнению с РФ в целом, что связано с более ранним началом 6-го периода (июль 2022 г.). Длительность 6-го периода в ЦФО и СЗФО составила 5 месяцев в то время, как в УФО его длительность не отличалась от РФ. Это было связано с тем, что конец 6-го периода в РФ в целом пришелся на ноябрь 2022 г., т.к. в декабре 2022 г. наблюдался рост заболеваемости COVID-19, в то время как в УФО продолжалось снижение заболеваемости (-4,1%). Также в декабре 2022 г. продолжалось снижение заболеваемости COVID-19 в ЮФО (-1,3%), а в СФО и СКФО в данный месяц был выявлен прирост заболеваемости по сравнению с прошлым месяцем (+7,9% и +31,0% соответственно), но показатели заболеваемости, зарегистрированные за ноябрь и декабрь 2022 г. в этих ФО не имели статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$).

При анализе помесечной динамики смертности от COVID-19 в РФ с 2020 по 2022 гг. было установлено, что наиболее часто превышение среднероссийского уровня показателей наблюдалось в ЦФО и СЗФО – регионах, где также регистрировались наиболее высокие уровни заболеваемости COVID-19 в РФ.

На протяжении всех периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19 на территории РФ с 2020 по 2022 гг., показатели заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в ЦФО превышали среднероссийский уровень, за исключением июля 2020 г., февраля и октября 2022 г. Наиболее высокое значение показателя заболеваемости COVID-19 на территории ЦФО за анализируемый период было зарегистрировано в феврале 2022 г. (2 774,8 на 100 000 населения), наиболее низкое – в марте 2020 г. (4,6 на 100 000 населения) (Рисунок 9).

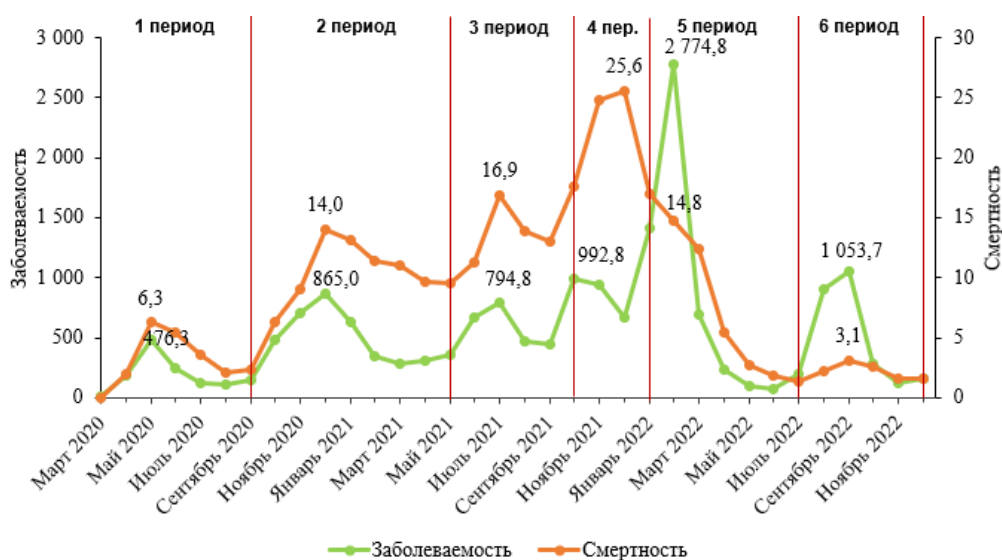


Рисунок 9 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории ЦФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

В ЦФО смертность от новой коронавирусной инфекции превышала показатели, зарегистрированные на всей территории страны в течение всего анализируемого периода, за исключением периода с августа по ноябрь 2021 г. В апреле и мае 2020 г. смертность от COVID-19 на территории ЦФО превышала уровни, зарегистрированные на территориях других ФО (2,0 и 6,3 на 100 000 населения соответственно). Минимальный уровень показателя был зарегистрирован в марте 2020 г. (0,03 на 100 000 населения), максимальный – в декабре 2021 г. (25,6 на 100 000 населения).

В СЗФО с июня 2020 г. по декабрь 2022 г. ежемесячно регистрировались уровни заболеваемости, превышающие среднероссийский. Кроме того, начиная со второго периода подъема и снижения заболеваемости на территории РФ, уровни заболеваемости COVID-19 в СЗФО были самыми высокими по сравнению с другими федеральными округами (за исключением сентября-октября 2020 г., апреля-июня 2021 г., марта и октября 2022 г.). Минимальное значение показателя было зарегистрировано в марте 2020 г. (1,3 на 100 000 населения), максимальное – в феврале 2022 г. (5 721,4 на 100 000 населения) (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории СЗФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

В период с 2020 по 2022 гг. на территории СЗФО регистрировались наиболее высокие уровни смертности от COVID-19 как по сравнению со среднероссийским уровнем, так и с показателями, зарегистрированными на территориях других ФО. Превышение среднероссийских показателей смертности не наблюдалось только в апреле и мае 2020 г., а превышение значений, зарегистрированных в других ФО – в марте, апреле, мае 2020 г. и сентябре, октябре 2021 г. Максимальное значение показателя смертности в СЗФО было зарегистрировано в июле 2021 г. (30,4 на 100 000 населения), минимальное – в марте 2020 г. (0,02 на 100 000 населения).

На территории ЮФО в период с 2020 по 2022 гг. ежемесячно значения показателей заболеваемости COVID-19 были ниже среднероссийского уровня (Рисунок 11). В июне и июле 2020 г. уровень заболеваемости был самым низким по сравнению с другими федеральными округами (84,3 и 73,4 на 100 000 соответственно). Наиболее высокий уровень заболеваемости COVID-19 в ЮФО был зарегистрирован в феврале 2022 г. (1933,9 на 100 000 населения).



Рисунок 11 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории ЮФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

На протяжении эпидемии COVID-19 в ЮФО отмечались периоды, в которые смертность от данной инфекции превышала среднероссийский уровень (сентябрь-октябрь 2020 г., декабрь 2020 – февраль 2021 г., апрель 2021 г., август-декабрь 2021 г.). В то же время с марта по август 2020 г., в марте 2021 г., с мая по июль 2021 г. и с января по декабрь 2022 г. смертность в ЮФО от новой коронавирусной инфекции была ниже среднероссийского уровня, причем в июле 2020 г. значение данного показателя было самым низким по сравнению с другими ФО (1,3 на 100 000 населения). Минимальный уровень смертности в ЮФО наблюдался в марте 2020 г. в связи с отсутствием зарегистрированных случаев летальных исходов заболевания (0,0 случаев на 100 000 населения), максимальный – в ноябре 2021 г. (29,4 на 100 000 населения).

В период до марта 2022 г. на территории ПФО регистрировались уровни заболеваемости ниже среднероссийского. С марта по декабрь 2022 г. заболеваемость COVID-19 в ПФО превышала среднероссийские показатели (Рисунок 12). В феврале 2022 г. был зарегистрирован наиболее высокий показатель заболеваемости в ПФО за анализируемый период (3 026, 0 на 100 000 населения), в марте 2020 г. – наиболее низкий (0,4 на 100 000 населения).



Рисунок 12 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории ПФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

Значительную часть анализируемого периода на территории ПФО регистрировались показатели смертности от COVID-19 ниже среднероссийского уровня. Исключение составил период с августа по ноябрь 2021 г. В октябре 2021 г. показатель смертности был наиболее высоким за период с 2020 по 2022 гг. в ПФО (28,3 на 100 000 населения), и превышал уровни, зарегистрированные в других ФО. Наиболее низкие уровни смертности регистрировались в ПФО в первый период подъема и снижения заболеваемости: в марте 2020 г. уровень смертности составил 0,01 на 100 000 населения (минимальное значение показателя на территории ПФО с 2020 по 2022 г.). В августе 2020 г. смертность от COVID-19 в ПФО составила 1,3 на 100 000 населения, что было самым низким значением по сравнению с другими ФО в данный месяц.

В динамике заболеваемости COVID-19 в УФО с 2020 по 2022 г. можно выделить периоды снижения заболеваемости ниже среднероссийского уровня наряду с периодами, в которые показатели достигали максимальных значений, превышая значения, зарегистрированные во всех других федеральных округах (июль 2020 г. – 233,1 на 100 000 населения и октябрь 2022 г. – 482,2 на 100 000 населения) (Рисунок 13). Максимальное значение показателя заболеваемости в период с 2020 по 2022 г. в УФО зарегистрировано в феврале 2022 г. (3 743,6 на 100 000 населения), минимальное – в марте 2020 г. (0,5 на 100 000 населения).



Рисунок 13 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории УФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

На территории УФО в анализируемый период регистрировались показатели смертности от COVID-19, преимущественно более низкие, чем на территории всей страны. Однако, в августе 2020 г., в период с августа по октябрь 2021 г., а также в декабре 2021 г. и марте 2022 г. показатели превышали среднероссийский уровень, причем в сентябре 2021 г. показатель смертности превышал уровни, зарегистрированные в других ФО, составив 20,1 на 100 000 населения. В ноябре 2021 г. было зарегистрировано максимальное значение показателя смертности на территории УФО (23,7 на 100 000 населения). Минимальное значение было зарегистрировано в марте 2020 г. (0,0 на 100 000 населения) в связи с отсутствием летальных исходов инфекции.

В СФО в течение анализируемого периода показатели заболеваемости были преимущественно ниже среднероссийского уровня, за исключением периода с июля по август 2020 г., декабря 2021 г., периода с февраля по март 2022 г. Максимальное значение показателя заболеваемости было зарегистрировано в феврале 2022 г. (3 647,2 на 100 000 населения) (Рисунок 14). Наиболее низкие значения показателя по сравнению с остальными федеральными округами и РФ в целом регистрировались в начале эпидемии (март 2020 г. – 0,2 на 100 000 населения и апрель 2020 г. – 12,9 на 100 000 населения).



Рисунок 14 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории СФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

На территории СФО с 2020 по 2022 г. значения показателя смертности от COVID-19 преимущественно превышали показатели, зарегистрированные на территории России в целом. В то же время с марта по июнь 2020 г., с марта по июнь 2021 г., с сентября по ноябрь 2021 г., в мае, августе, октябре 2022 г. смертность в СФО была ниже среднероссийского уровня. Максимальное значение показателя смертности в СФО было зарегистрировано в декабре 2021 г. (24,1 на 100 000 населения), минимальное – в марте 2020 (0,0 на 100 000 населения в связи с отсутствием зарегистрированных случаев летальных исходов заболевания).

В период с июня 2020 г. по февраль 2021 г. показатели заболеваемости COVID-19 на территории ДФО превышали среднероссийский уровень, причем в августе-сентябре 2020 г. они были наиболее высокими по сравнению с остальными федеральными округами. В июле-сентябре 2021 г., ноябре-декабре 2021 г., феврале-июне 2022 г. и в августе 2022 г. также наблюдалось превышение среднероссийских показателей в ДФО, причем заболеваемость в марте 2022 г. превышала показатели, зарегистрированные в других федеральных округах. В феврале 2022 г. было зарегистрировано самое высокое значение показателя в ДФО за весь период наблюдения (3 488,2 на 100 000 населения), самое низкое – в марте 2020 г. (0,7 на 100 000 населения) (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории ДФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

В анализируемый период в ДФО отмечались одни из самых низких уровней смертности от COVID-19 среди ФО Российской Федерации. Превышение среднероссийского уровня смертности от инфекции наблюдалось только в ноябре 2020 г. (10,1 на 100 000 населения). В августе 2020 г., с августа 2021 г. по декабрь 2021 г., а также в июле 2022 г. показатели смертности были ниже зарегистрированных в других ФО. Максимальное значение показателя смертности от COVID-19 в анализируемый период на территории ДФО было зарегистрировано в ноябре 2021 г. (15,9 на 100 000 населения), минимальное – в марте 2020 (0,0 на 100 000 населения в связи с отсутствием зарегистрированных случаев летальных исходов заболевания).

На протяжении почти всего периода эпидемии с 2020 по 2022 г. на территории СКФО регистрировались самые низкие показатели заболеваемости COVID-19 по сравнению с другими ФО РФ. Исключение составляют период с марта по июль 2020 г. и сентябрь 2020 г. В феврале 2022 г. заболеваемость COVID-19 в СКФО достигла пикового значения (934,9 на 100 000 населения), но также оставалась значительно ниже уровня других ФО и РФ в целом (Рисунок 16).

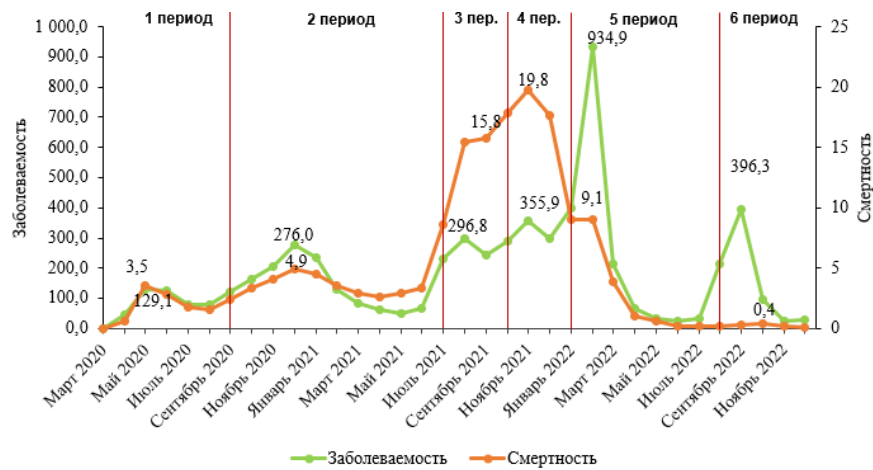


Рисунок 16 – Динамика заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции на территории СКФО, 2020-2022 гг. (на 100 000 населения)

На территории СКФО с 2020 по 2022 г. регистрировались преимущественно низкие уровни смертности от COVID-19 относительно других ФО и территории РФ в целом. В периоды с декабря 2020 г. по июль 2021 г., с января 2022 г. по июнь 2022 г., и с августа 2022 г. по декабрь 2022 г. регистрируемые показатели были самыми низкими по сравнению с другими ФО. Однако, в начальный период эпидемии (май-июнь 2020 г., сентябрь 2020 г.) смертность от COVID-19 в СКФО была выше среднероссийского уровня (3,5, 2,8 и 2,4 на 100 000 населения соответственно). Максимальное значение показателя смертности в СКФО было зарегистрировано в ноябре 2021 г. (19,8 на 100 000 населения), минимальное – в марте 2020 (0,0 на 100 000 населения в связи с отсутствием зарегистрированных случаев летальных исходов заболевания).

3.3. Динамика вакцинации против COVID-19 взрослого населения в Российской Федерации и оценка влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на заболеваемость, смертность и летальность от новой коронавирусной инфекции

По состоянию на декабрь 2021 г. охват вакцинацией против COVID-19 населения РФ в возрасте 18 лет и старше составлял 63,9%. Количество завершенных курсов вакцинации против COVID-19 было наиболее высоким в июле

2021 г. (9 852,3 случаев на 100 000 возрастной группы), что на 1 месяц позже начала 3-го периода подъема и снижения заболеваемости COVID-19 на территории РФ, и совпадает с месяцем регистрации пикового значения заболеваемости в данный период. В ноябре 2021 года вновь наблюдался резкий рост количества вакцинаций против COVID-19, так же спустя месяц после начала нового периода подъема и снижения заболеваемости (Рисунок 17).

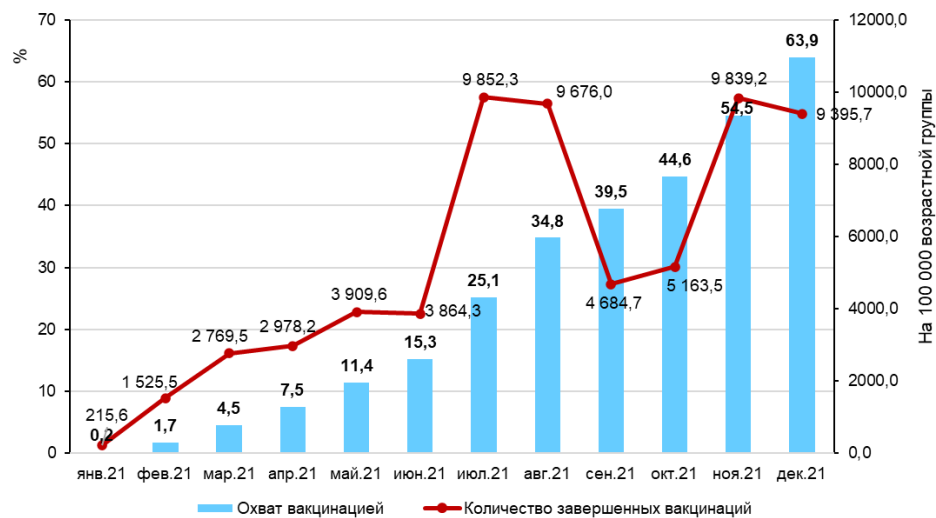


Рисунок 17 – Динамика вакцинации и охвата взрослого населения Российской Федерации вакцинацией против COVID-19 в 2021 г.

По состоянию на декабрь 2021 г. в структуре всех лиц в возрасте 18 лет и старше, вакцинированных против COVID-19, преобладали иммунизированные вакциной Гам-КОВИД-Вак (66,3%). Доля лиц, вакцинированных вакциной Спутник Лайт составила 29,7%, ЭпиВакКорона – 2,9%, КовиВак – 1,1%.

С целью определения наличия взаимосвязи между уровнем охвата взрослого населения вакцинацией против COVID-19 и показателями летальности, смертности и заболеваемости от данной инфекции в субъектах Российской Федерации с наиболее высокой плотностью населения был проведен корреляционный анализ.

По результатам анализа во всех субъектах, включенных в исследование, выявлена прямая корреляционная связь между показателями заболеваемости/смертности и охватом вакцинацией взрослого населения (Таблица

б). Связь высокой силы ($R=0,7-0,9$) обнаружена в Московской и Кемеровской областях.

Таблица 6 – Оценка влияния уровней охвата вакцинацией против COVID-19 на показатели заболеваемости, смертности и летальности COVID-19 среди взрослого населения в субъектах РФ, 2021 г.

Федеральный округ	Субъект	Летальность	Смертность	Заболеваемость	Плотность населения
		R	R	R	
ЦФО	г. Москва	-0,235	0,224	0,329	5134,6
ЦФО	Московская область	-0,62	0,706	0,755	195,2
СЗФО	г. Санкт-Петербург	-0,634	0,168	0,462	3989,9
СЗФО	Калининградская область	-0,28	0,524	0,573	68,4
ЮФО	г. Севастополь	-0,364	0,476	0,552	649,7
ЮФО	Краснодарский край	-0,587	0,608	0,692	77,3
ПФО	Чувашская Республика	-0,19	0,734	0,615	63,6
ПФО	Республика Татарстан	0,011	0,476	0,524	59,0
УФО	Челябинская область	-0,21	0,636	0,566	38,4
УФО	Свердловская область	-0,123	0,664	0,538	21,7
ДФО	Приморский край	-0,168	0,699	0,671	11,0
ДФО	Сахалинская область	-0,21	0,573	0,427	5,3
СФО	Кемеровская область	-0,601	0,734	0,72	26,6
СФО	Новосибирская область	-0,642	0,622	0,629	15,7

Корреляционная связь средней силы ($R=0,5-0,7$) между смертностью и охватом вакцинацией взрослого населения установлена в ряде регионов, в том числе – в Краснодарском крае, Челябинской, Свердловской, Новосибирской областях, сильная корреляционная связь – в Московской и Кемеровской областях, Чувашской Республике.

Учитывая то, что в анализируемый период в РФ рост охвата вакцинацией совпадал с ростом показателей заболеваемости и смертности, вероятнее всего

полученные показатели в анализируемых субъектах РФ обусловлены ростом активности населения в отношении вакцинации против новой коронавирусной инфекции в периоды подъема заболеваемости COVID-19.

По результатам проведенного анализа взаимосвязи между охватом населения вакцинацией и показателем летальности была обнаружена обратная корреляционная связь во всех субъектах Российской Федерации, за исключением Республики Татарстан. В 5 субъектах (Московской области, г. Санкт-Петербург, Краснодарском крае, Кемеровской и Новосибирской областях) установлена корреляционная связь средней силы ($R=0,5-0,7$) (Таблица 6).

В субъектах, включенных в исследование, уровень охвата населения в возрасте 18 лет и старше завершенным курсом вакцинации против COVID-19 по состоянию на декабрь 2021 г. варьировал от 57,1% в Приморском крае до 71,9% в Республике Татарстан (Таблица 7).

Таблица 7 – Уровни охвата вакцинацией против COVID-19 населения субъектов РФ в возрасте ≥ 18 лет (с нарастающим итогом), 2021 г.

Субъект	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь
г. Москва	1,0	4,5	7,1	10,2	13,3	16,1	32,4	41,9	45,4	49,3	56,0	61,5
Московская область	0,1	1,3	4,4	7,5	10,8	13,7	22,7	33,4	38,6	45,8	56,4	68,6
г. Санкт-Петербург	0,3	2,4	6,6	10,0	13,2	16,4	23,4	33,9	39,9	45,9	56,3	68,3
Калининградская область	0,1	1,4	4,1	7,1	11,7	15,7	23,8	33,5	38,9	45,9	56,7	66,6
г. Севастополь	0,3	0,9	3,9	7,2	14,1	18,0	26,3	31,3	34,0	40,4	55,0	63,6
Краснодарский край	0,2	1,1	3,6	6,1	10,0	13,8	25,1	37,5	43,1	47,1	55,4	66,5
Чувашская Республика	0,1	0,9	3,0	5,3	8,8	12,9	20,8	28,6	32,6	38,7	49,0	59,4
Республика Татарстан	0,1	0,7	3,1	5,6	8,8	13,3	21,7	29,3	33,6	39,7	60,9	71,9

Продолжение Таблицы 7

Челябинская область	0,1	1,2	4,0	6,7	10,0	13,2	20,5	28,0	32,2	38,0	52,3	62,8
Свердловская область	0,2	1,7	5,3	8,0	12,5	15,7	22,6	31,5	36,0	42,8	55,4	67,7
Приморский край	0,0	1,0	3,1	5,0	7,5	11,3	17,7	23,2	26,5	30,2	42,6	57,1
Сахалинская область	0,3	4,7	7,8	11,8	16,9	21,1	31,9	40,6	43,8	47,3	55,8	63,6
Кемеровская область	0,1	1,5	3,9	6,4	9,9	13,9	24,9	34,2	38,5	41,8	47,6	57,6
Новосибирская область	0,1	1,0	3,6	6,1	10,8	15,2	22,8	28,5	32,3	37,4	46,3	59,9

По состоянию на декабрь 2021 г. среди населения в возрасте 65 лет и старше только в 4 субъектах РФ из 14 включенных в анализ охват вакцинацией против COVID-19 составлял $\geq 80\%$. В одном из субъектов уровень охвата не превышал 59% (Таблица 8).

Таблица 8 – Уровни охвата вакцинацией против COVID-19 населения субъектов РФ в возрасте ≥ 65 лет (с нарастающим итогом), 2021 г.

Месяц	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь
г. Москва	1,8	8,3	12,5	17,6	22,4	25,0	30,9	36,1	41,6	48,4	59,2	67,3
Московская область	0,1	4,4	10,4	19,9	26,7	31,0	40,0	47,6	52,5	59,5	70,7	80,3
г. Санкт-Петербург	0,3	4,6	12,2	19,0	24,1	27,5	31,7	37,2	43,2	49,6	60,5	72,6
Калининградская область	0,0	2,8	8,9	16,1	26,2	33,1	40,4	45,3	52,2	59,4	73,6	87,3
г. Севастополь	0,1	0,6	7,3	15,2	26,3	32,4	40,1	43,9	47,3	55,1	69,9	80,3
Краснодарский край	0,1	2,2	8,0	13,8	21,6	26,3	33,1	39,8	46,1	52,6	62,8	76,3
Чувашская Республика	0,1	1,8	6,8	12,6	21,1	28,6	33,9	38,8	43,8	49,2	60,7	74,5
Республика Татарстан	0,1	1,4	5,9	10,8	15,4	19,3	24,6	28,3	32,1	37,6	54,8	68,6

Продолжение Таблицы 8

Челябинская область	0,1	2,4	8,1	14,0	20,7	24,8	31,1	35,7	40,3	46,1	59,5	72,3
Свердловская область	0,1	2,1	8,0	13,4	21,9	26,1	31,9	37,1	42,6	48,9	61,0	75,7
Приморский край	0,0	2,1	6,5	10,4	14,9	18,8	25,4	29,2	32,8	37,4	46,8	59,9
Сахалинская область	0,2	10,4	16,5	24,5	33,4	38,8	46,9	52,1	54,8	62,1	75,5	84,2
Кемеровская область	0,0	3,0	8,2	13,5	20,0	25,9	33,4	38,6	42,2	47,7	56,4	67,8
Новосибирская область	0,0	1,7	7,7	13,6	22,7	28,6	36,3	40,5	45,1	51,6	61,5	77,4

Как и среди лиц в возрасте 18 лет и старше, среди населения ряда субъектов в возрасте 65 лет и старше обнаружена прямая корреляционная связь между охватом вакцинацией и заболеваемостью или смертностью (Таблица 9). Установлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнями охвата вакцинацией против COVID-19 и показателями заболеваемости среди взрослого населения Краснодарского края, Чувашской Республики, Свердловской области, Приморского края (Таблица 9). Сильная корреляционная связь между данными показателями выявлена в Московской и Кемеровской областях. Прямая корреляционная связь средней силы между охватом вакцинацией взрослого населения и смертностью выявлена в Республике Татарстан и Новосибирской области, высокой силы – в Московской, Калининградской, Челябинской, Свердловской, Сахалинской, Кемеровской областях, г. Севастополе, Краснодарском крае, Чувашской Республике.

Таблица 9 – Оценка влияния уровней охвата вакцинацией против COVID-19 на показатели заболеваемости, смертности и летальности COVID-19 в субъектах РФ (население ≥ 65 лет), 2021 г.

Федеральный округ	Субъект	Летальность	Смертность	Заболеваемость	Плотность населения
		R	R	R	
ЦФО	г. Москва	-0,014	0,538	0,266	5134,64

Продолжение Таблицы 9

ЦФО	Московская область	-0,161	0,832	0,706	195,16
СЗФО	г. Санкт-Петербург	-0,462	0,455	0,266	3989,85
СЗФО	Калининградская область	0,147	0,825	0,573	68,36
ЮФО	г. Севастополь	-0,098	0,769	0,469	649,74
ЮФО	Краснодарский край	-0,58	0,748	0,685	77,27
ПФО	Чувашская Республика	0,049	0,839	0,601	63,62
ПФО	Республика Татарстан	0,636	0,697	0,378	59
УФО	Челябинская область	0,238	0,762	0,573	38,36
УФО	Свердловская область	0,182	0,776	0,608	21,73
ДВФО	Приморский край	0,259	0,825	0,601	10,97
ДВФО	Сахалинская область	0,133	0,73	0,322	5,25
СФО	Кемеровская область	-0,063	0,832	0,748	26,61
СФО	Новосибирская область	-0,224	0,699	0,524	15,69

Корреляционная связь между охватом вакцинацией и летальностью в группе ≥ 65 лет была отрицательной в 7 субъектах РФ: г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Севастополь, Краснодарский край, Московская, Кемеровская, Новосибирская области.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

4.1. Эпидемиологические и клинические особенности пациентов с COVID-19 на раннем этапе эпидемии в Российской Федерации

Медиана возраста взрослых пациентов с COVID-19 в период первого подъема и снижения заболеваемости в РФ составляла 50 [37-62] лет, 55,5% из них были женщины. Наибольшая часть пациентов была представлена возрастной группой 50-59 лет (20,5%), наименьшая – 18-29 лет (11,1%) (Таблица 10).

Таблица 10 – Демографические и клинические характеристики пациентов в первый и второй периоды подъема и снижения заболеваемости COVID-19 в России

Показатель	1-й период подъема и снижения заболеваемости (с марта по август 2020 г.)	2-й период подъема и снижения заболеваемости (с сентября 2020 г. по май 2021 г.)	p
Пол (мужской/женский), %	44,5/55,5	39,9/60,1	≤0,001
Возраст заболевших, медиана, лет	50,0 [37-62]	52,0 [39-64]	<0,05
Возрастные группы заболевших, %			≤0,001
18-29 лет	11,1	9,4	
30-39 лет	18,5	17,6	
40-49 лет	18,9	18,3	
50-59 лет	20,5	19,4	
60-69 лет	17,8	20,5	
≥70 лет	13,1	14,9	
Тяжесть течения заболевания, %			≤0,001
Легкая	63,0	74,4	
Среднетяжелая	29,0	20,1	
Тяжелая	4,9	3,5	
Крайне тяжелая	3,1	2,1	
Сопутствующие заболевания, %	25,8	20,0	≤0,001
Респираторные	3,6	2,4	
Сердечно-сосудистые	18,3	15,0	
Эндокринные	6,5	5,7	
Онкологические	2,0	1,3	

Продолжение Таблицы 10

Туберкулез	0,1	0,1	
ВИЧ-инфекция	0,2	0,1	
Другие	5,4	4,9	
Длительность периода от появления симптомов до установления диагноза, медиана, дней	4,0 [1-8]	4,0 [2-7]	$\geq 0,05$
Длительность заболевания (от установления диагноза до исхода), медиана, дней	16,0 [12-21]	13,0 [10-17]	$< 0,05$
Длительность госпитализации, дней	15,0 [12-20]	13,0 [10-18]	$< 0,05$
Частота госпитализаций, %	48,4	25,6	$\leq 0,001$
Пол госпитализированных, мужской /женский, %	47,1/52,9	43,4/56,6	$< 0,05$
Возраст госпитализированных, медиана, лет	56,0 [42-67]	64,0 [54-72]	$< 0,05$
Доля пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, %	7,8	10,3	$\leq 0,001$
Частота переводов на ИВЛ, %	5,6	7,7	$\leq 0,001$
Пол умерших, мужской/женский, %	51,2/48,8	50,6/49,4	$\geq 0,05$
Возраст умерших, медиана, лет	73 [64-83]	73 [66-82]	$\geq 0,05$
Сопутствующие заболевания у умерших, %	75,3%	77,5%	$\geq 0,05$

При анализе распределения пациентов по полу наиболее выраженные отличия наблюдались в возрастной группе старше 70 лет ($p < 0,05$) (Рисунок 18).

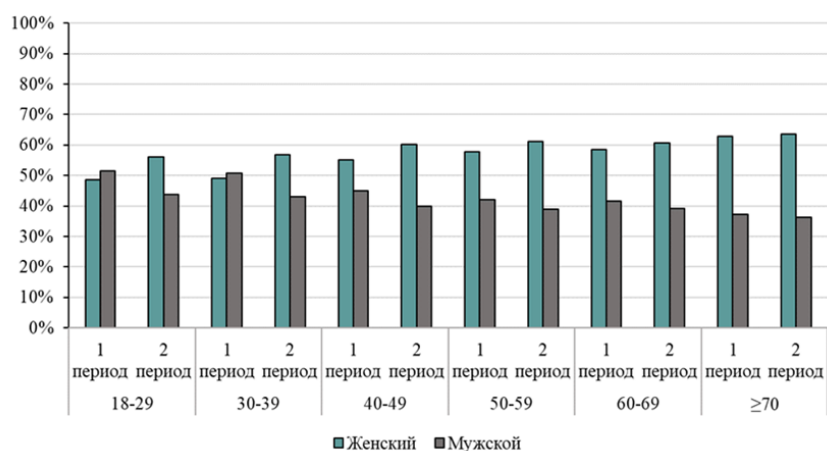


Рисунок 18 – Распределение по полу пациентов с COVID-19, выявленных в первый и второй периоды подъема и снижения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Распределение пациентов с COVID-19 по полу в возрастных группах 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 и ≥ 70 лет, выявленных в 1-й и 2-й периоды подъема заболеваемости инфекцией, и населения РФ в 2020 г. в аналогичных возрастных группах было сопоставимым (Рисунок 19).

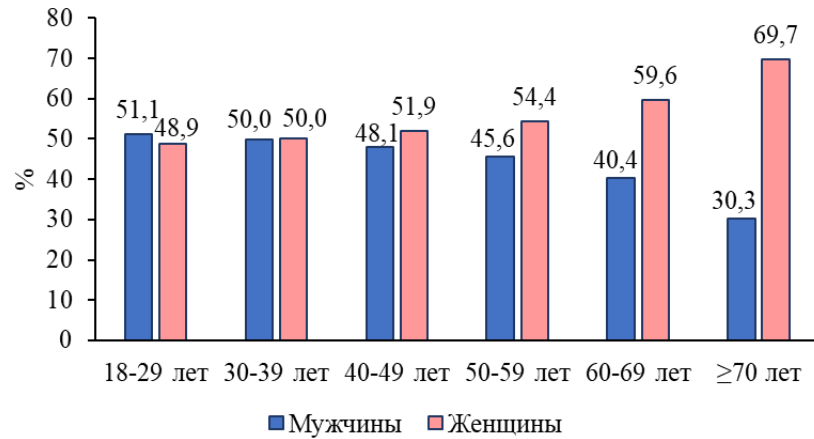


Рисунок 19 – Возрастно-половая структура взрослого населения Российской Федерации в 2020 г.

У большинства (63,0%) пациентов заболевание протекало в легкой форме. В наиболее молодой возрастной группе (18-29 лет) доля пациентов с легкими формами заболевания составляла 81,6%, а у 0,1% пациентов из данной возрастной группы заболевание протекало в крайне тяжелой форме. Однако в более старших возрастных группах наблюдалось увеличение частоты тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания (Рисунок 20). Среди пациентов мужского пола частота крайне тяжелого течения заболевания была выше, чем среди лиц женского пола (3,5% и 2,7% соответственно, $p < 0,05$).

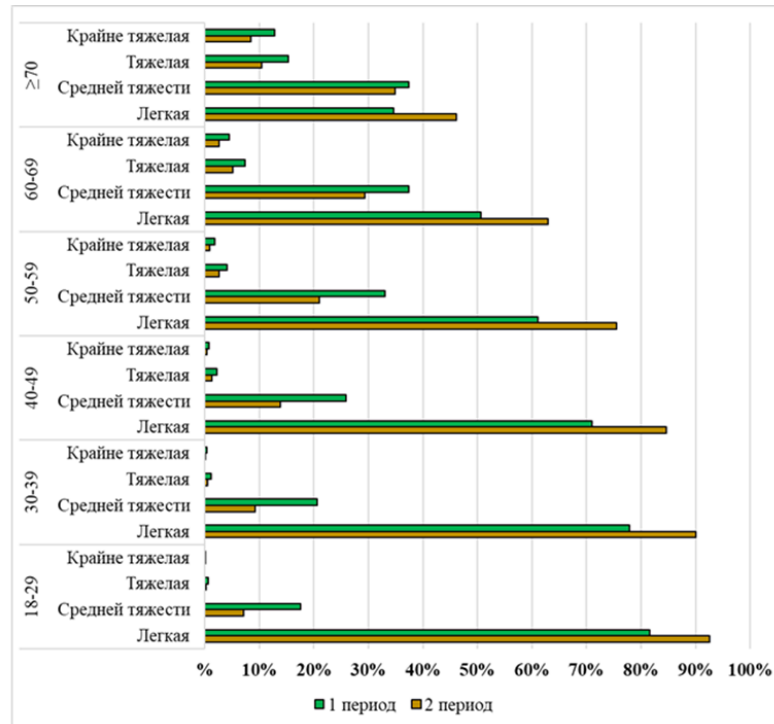


Рисунок 20 – Тяжесть течения COVID-19 в различных возрастных группах в первый и второй периоды подъема и снижения заболеваемости в России (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Медиана длительности течения заболевания с момента установления диагноза до наступления исхода составляла 16 [12-21] дней. Медиана длительности периода с момента возникновения симптомов до установления диагноза составляла 4 [1-8] дня.

Частота госпитализаций находилась на уровне 48,4%. Медиана длительности периода госпитализации составляла 15 [12-20] дней. Среди лиц, проходящих лечение COVID-19 в стационарных условиях, 53,1% были представлены группой пациентов со среднетяжелым течением заболевания (Рисунок 21). Большая часть госпитализированных пациентов имела возраст от 60 до 69 лет (22,0%), меньшая – от 18 до 29 лет (7,9%) ($p < 0,05$), медиана возраста госпитализированных составила 56 [42-67] лет.

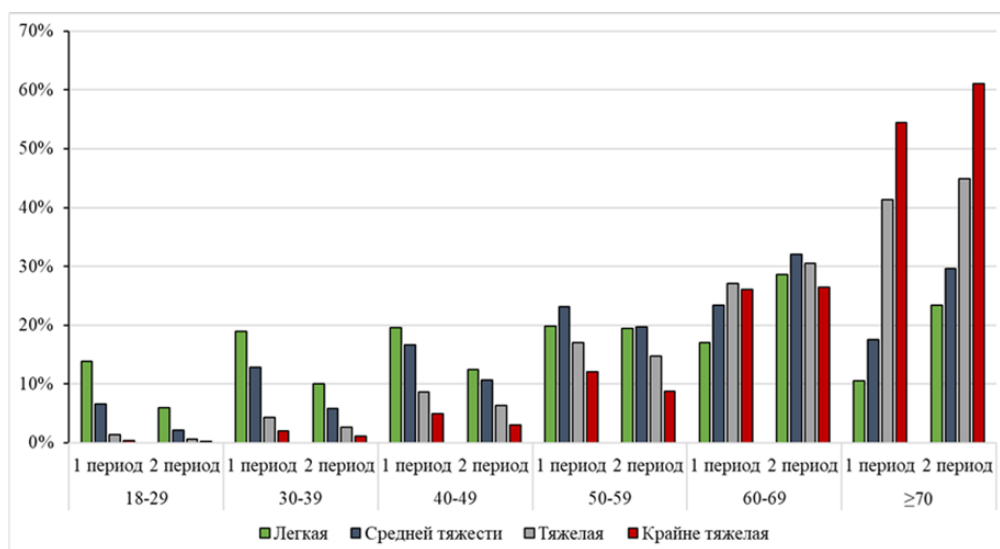


Рисунок 21 – Тяжесть течения COVID-19 в различных возрастных группах госпитализированных пациентов в первый и второй периоды подъема и снижения заболеваемости в России (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Доля пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 7,8%. Чаще в ОРИТ поступали мужчины (51,4%, $p < 0,05$; ОШ=1,2; 95% ДИ:1,2-1,3) и лица ≥ 70 лет (55,0%, $p < 0,05$). Доля пациентов с 1 и более сопутствующими патологиями среди лиц, проходивших лечение в ОРИТ, составила 77,9% (ОШ=5,6; 95% ДИ:5,3,0-5,9). Наиболее высокая частота переводов в ОРИТ наблюдалась среди пациентов с онкологическими, эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (20,9%, 19,2%, 16,4% соответственно, $p < 0,05$).

Доля пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), составила 5,6%. Среди лиц мужского пола частота перевода на ИВЛ была выше (6,1% по сравнению с 5,1%, $p < 0,05$), ОШ= 1,2; 95% ДИ:1,2-1,3. Лица в возрасте 70 лет и старше составляли 52,8% пациентов, подключенных к аппарату ИВЛ, $p < 0,05$. У 80,1% имелось одно и более сопутствующее заболевание ($p < 0,05$), ОШ=6,2; 95% ДИ=5,9-6,6. В группах пациентов с онкологическими, эндокринными, сердечно-сосудистыми заболеваниями доля пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, была наиболее высокой (15,3%, 15,2% и 12,2% соответственно, $p < 0,05$).

Удельный вес пациентов с наличием хотя бы одного сопутствующего заболевания в структуре заболевших COVID-19 в первый период подъема и

снижения заболеваемости составил 25,8%. Из числа пациентов с сопутствующими заболеваниями 78,4% были госпитализированы (частота госпитализаций среди пациентов без сопутствующих заболеваний составляла 38,1%, $p < 0,05$). Наиболее часто госпитализировали пациентов с сердечно-сосудистыми (30,5%) и эндокринными заболеваниями (11,5%).

Медиана возраста умерших составила 73 [64-83] года. В структуре умерших преобладали пациенты в возрасте 70 лет и старше (59,8%), наименьшая доля была представлена возрастной группой 18-29 лет (0,4%) ($p < 0,05$). У 57,5% умерших пациентов заболевание протекало в крайне тяжелой форме. Вероятность летального исхода была выше у лиц мужского пола (ОШ=1,3; 95% ДИ:1,3-1,4; $p < 0,05$). Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 представлена на Рисунке 22. У пациентов с сопутствующими заболеваниями вероятность летального исхода была значительно выше по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний (ОШ=10,2; 95% ДИ:9,8-10,6; $p < 0,05$). Среди умерших пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, наиболее высокая частота летальных исходов наблюдалась в группе с сердечно-сосудистыми и эндокринными патологиями (64,5% и 26,2% соответственно).

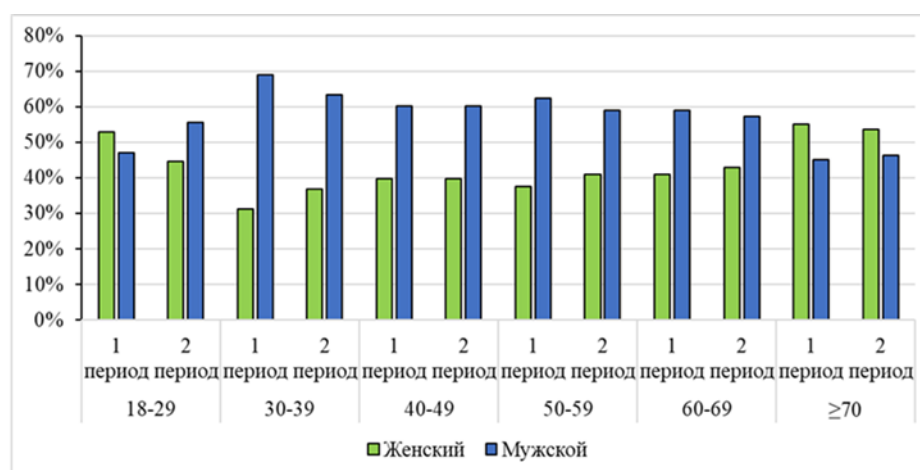


Рисунок 22 – Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 в первый и второй периоды подъема и снижения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Во второй период подъема и снижения заболеваемости COVID-19 в РФ медиана возраста взрослых пациентов составила 52 [39-64] года, доля женщин в структуре заболевших – 60,1%. Наибольшая частота выявления заболевания наблюдалась среди лиц в возрастной группе 60-69 лет (20,5%), наименьшая – 18-29 лет (9,4%). В пределах всех возрастных групп заболевание чаще регистрировалось среди женщин: от 56,2% в группе 18-29 лет до 63,7% в группе 70 лет и старше ($p < 0,05$) (Рисунок 18).

У большей части пациентов (74,4%) заболевание протекало в легкой форме, крайне тяжелая форма наблюдалась у наименьшего количества пациентов (2,1%) (Таблица 10). Тяжесть течения заболевания увеличивалась с возрастом: доля лиц с крайне тяжелым течением заболевания возрастала с 0,1% в группе 18-29 лет до 8,4% среди пациентов в группе 70 лет и старше ($p < 0,05$). И наоборот, в возрастной группе 18-29 у большинства пациентов (92,5%) заболевание протекало легко, в то время как среди пациентов в возрасте 70 лет и старше только 46,2% перенесли заболевание в легкой форме ($p < 0,05$) (Рисунок 22).

Медиана длительности заболевания с момента установления диагноза до наступления исхода составляла 13 [10-17] дней. Длительность периода с момента возникновения симптомов до установления диагноза составляла 4 [2-7] дня.

Во второй период подъема и снижения заболеваемости было госпитализировано 25,6% от общего числа пациентов с COVID-19, у 61,9% из них наблюдалось среднетяжелое течение заболевания (Рисунок 21). Медиана периода госпитализации составляла 13 [10-18] дней. Среди госпитализированных большая доля пациентов была представлена возрастной группой ≥ 70 лет (33,1%), меньшая (2,4%) группой 18-29 лет ($p < 0,05$). Медиана возраста госпитализированных составила 64 [54-72] года.

Доля пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, в данный период составила 10,3%, из них 50,6% были мужчины (ОШ=1,4; 95% ДИ:1,3-1,4) и 60,5% - лица в возрасте ≥ 70 лет (60,5%, $p < 0,05$). Среди пациентов, переведенных в ОРИТ, 80,6% имели одну и более сопутствующую патологию (ОШ=4,0; 95% ДИ:3,9-4,1). Наиболее высокая частота госпитализаций в ОРИТ наблюдалась среди пациентов

с онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и эндокринными заболеваниями (21,1%, 17,5%, и 17,3% соответственно, $p < 0,05$).

Доля пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, составила 7,7%. Среди них 50,8% были мужского пола (ОШ=1,4; 95% ДИ:1,3-1,4). В структуре пациентов, переведенных на ИВЛ, наибольший удельный вес приходился на возрастную группу ≥ 70 лет (59,5%, $p < 0,05$). Одно и более сопутствующее заболевание наблюдалось у 81,7% пациентов на ИВЛ (ОШ=4,2; 95% ДИ=4,0-4,3). В группах пациентов с онкологическими и эндокринными заболеваниями доля пациентов на ИВЛ была наиболее высокой (15,8% и 13,6% соответственно, $p < 0,05$).

Во второй период подъема и снижения заболеваемости доля пациентов, у которых имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание, составляла 20,0% (Таблица 10). Среди пациентов с сопутствующими заболеваниями большинство (68,9%) были госпитализированы, в отличие от пациентов без них (14,9%) ($p < 0,05$). Частота госпитализаций среди пациентов с COVID-19, страдающих сердечно-сосудистыми или эндокринными заболеваниями, составляла 43,0% и 17,6% соответственно ($p < 0,05$).

Медиана возраста умерших составила 73 [66-82] года. В структуре умерших преобладали лица в возрасте 70 лет и старше (63,7%) ($p < 0,05$). Во всех возрастных группах, за исключением 70 лет и старше, больший удельный вес отмечался среди лиц мужского пола (Рисунок 22). Стоит отметить, что среди умерших пациентов с COVID-19 в первый и второй периоды подъема заболеваемости в возрастных группах 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 лет преобладали лица мужского пола в то время, как среди населения РФ в данных возрастных группах в 2020 г. преобладали лица женского пола (Рисунок 19).

Среди умерших наименьшая доля (1,1%) приходилась на пациентов с легким течением заболевания, наибольшая (58,8%) – на пациентов с крайне тяжелым течением ($p < 0,05$). Шансы наступления летального исхода были значительно выше у пациентов с наличием одного и более сопутствующих заболеваний (ОШ=16,0; 95% ДИ:15,7-16,3; $p < 0,05$) и лиц мужского пола (ОШ=1,6 (95% ДИ:1,54-1,59). У

69,0% и 29,6% умерших пациентов имелись сопутствующие сердечно-сосудистые или эндокринные заболевания [58].

4.2. Эпидемиологические и клинические особенности пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации

Медиана возраста пациентов с COVID-19, выявленных в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ, составила 49 [36-63] лет. Наибольшая доля пациентов была представлена возрастной группой 30-39 лет (21,0%), наименьшая – 18-29 лет (12,1%).

Удельный вес женщин в структуре заболевших составил 61,1%, увеличиваясь от 57,8% в возрастной группе 18-29 лет до 68,7% в возрастной группе 70 лет и старше (Рисунок 23).

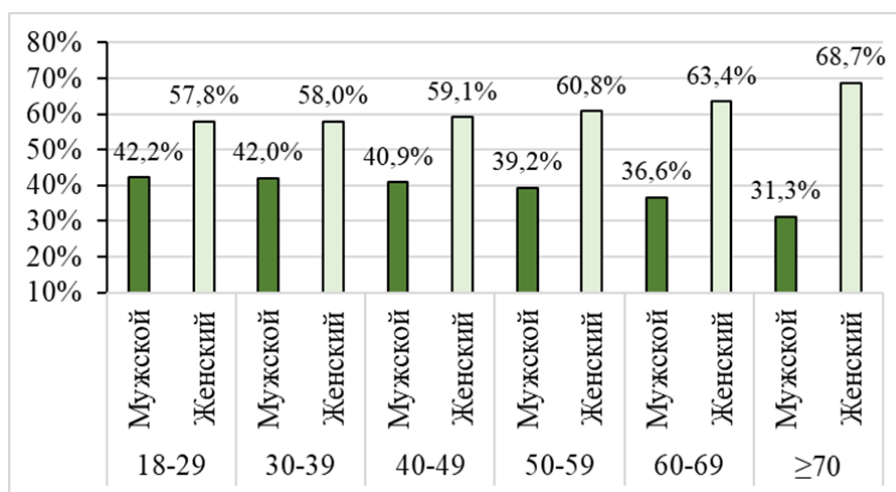


Рисунок 23 – Возрастно-половая структура пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

В то время, как доля лиц женского пола среди заболевших COVID-19 значительно превышала долю лиц мужского пола во всех возрастных группах, анализ распределения населения РФ по полу в 2021 г. показал, что в возрастных

группах 18-29 и 30-39 лет удельный вес мужчин и женщин был сопоставим (Рисунок 24).

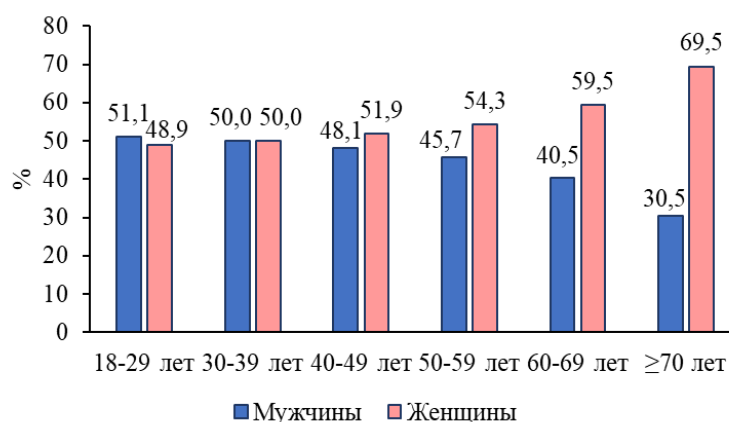


Рисунок 24 – Возрастно-половая структура взрослого населения Российской Федерации в 2021 г.

В анализируемый период у 75,4% пациентов заболевание протекало в легкой форме. Тяжелое и крайне тяжелое течение наблюдалось у 5,8% заболевших COVID-19. Удельный вес пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания увеличивался с возрастом: от 0,3 и 0,1% соответственно в возрастной группе 18-29 лет до 10,6% и 10,2% в группе 70 лет и старше (Рисунок 25).

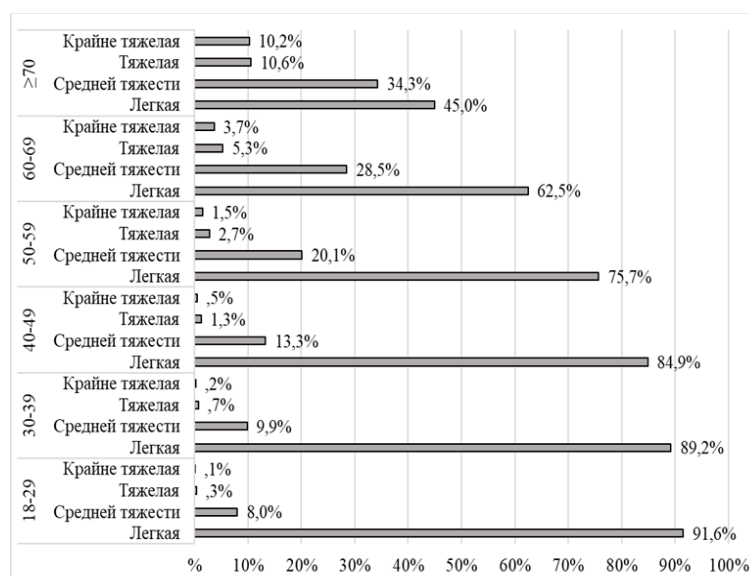


Рисунок 25 – Тяжесть течения COVID-19 в различных возрастных группах в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

У 16,9% пациентов имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание. В их структуре преобладали заболевания сердечно-сосудистой (12,8%) и эндокринной (4,6%) систем.

На стационарном лечении находились 23,7% пациентов с COVID-19, из них 62,1% – женщины. Медиана возраста госпитализированных составила 64 [53-73] года, наибольший удельный вес приходился на возрастную группу 70 лет и старше (34,1%) (Рисунок 26).

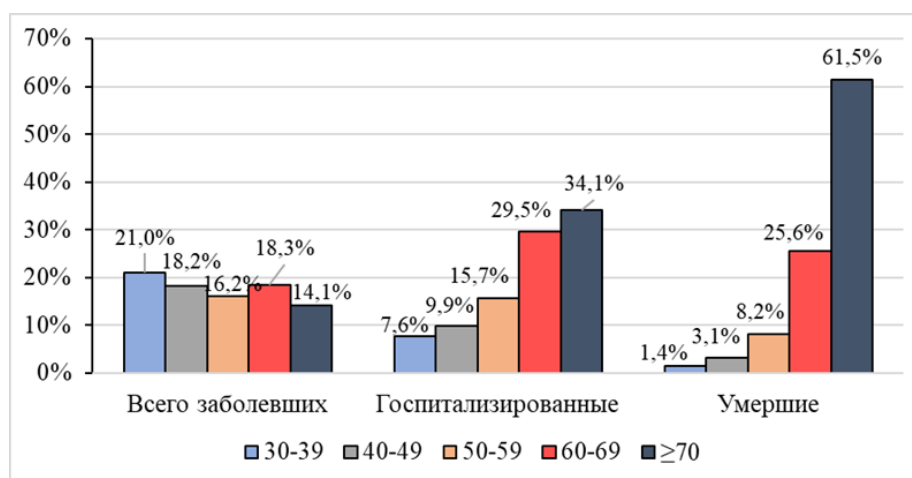


Рисунок 26 – Возрастная структура пациентов с COVID-19, госпитализированных и умерших пациентов, в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Более, чем у половины пациентов, проходивших лечение стационарно, заболевание протекало в среднетяжелой форме (62,0%). У 72,8% госпитализированных пациентов имелось одно и более сопутствующее заболевание. Отношение шансов (ОШ) госпитализации у пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание и более, и пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, составило 16,5 (95% ДИ: 16,4-16,7). Сердечно-сосудистые заболевания были у 41,4% пациентов, эндокринные – у 16,8%, респираторные – у 5,7%, онкологические – у 3,4%, ВИЧ-инфекция – у 0,3%, туберкулез – у 0,2%.

Удельный вес пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, составил 12,9%, из них 59,3% – женщины. Респираторная поддержка (ИВЛ) потребовалась 9,8% пациентов, 59,5% из которых женщины. Наибольшая доля пациентов как проходивших лечение в ОРИТ, так и подключенных к аппарату ИВЛ, была представлена возрастной группой ≥ 70 лет (56,5% и 55,3% соответственно), наименьшая – 18-29 лет (по 0,4%). У 78,5% пациентов в ОРИТ и 79,9% пациентов на ИВЛ имелось одно и более сопутствующее заболевание (ОШ 3,9; 95% ДИ: 3,8-4,0 и ОШ 4,1; 95% ДИ: 4,0-4,2 соответственно). Пациенты с онкологическими и эндокринными заболеваниями чаще остальных проходили лечение в ОРИТ и нуждались в ИВЛ (23,0% и 18,3%; 22,8% и 18,2% соответственно).

Медиана возраста умерших пациентов составила 73 [65-82] года. Удельный вес возрастной группы 70 лет и старше в структуре летальных исходов составил 61,5%, в то время как доля пациентов 18-29 лет составила 0,3%. Среди умерших преобладали пациенты женского пола (59,1%). Однако в более молодых возрастных группах преобладали мужчины или отличия были незначительны. Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 представлена на Рисунке 27.

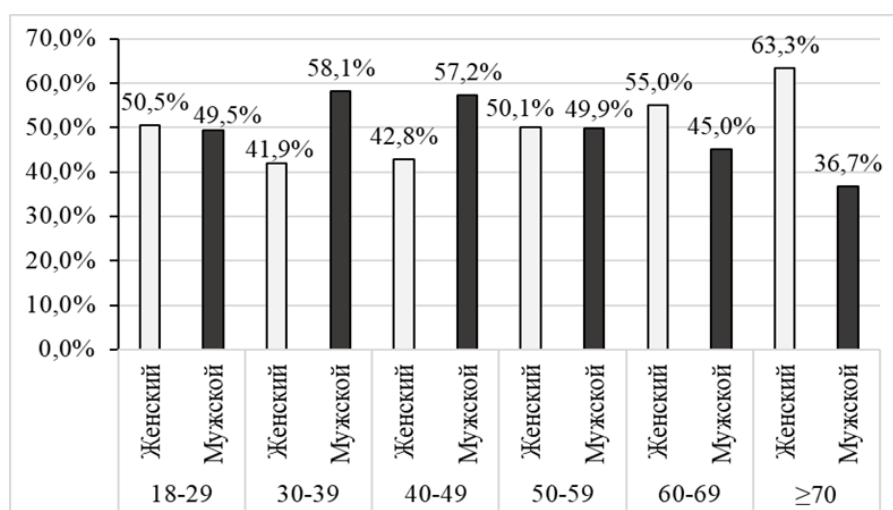


Рисунок 27 – Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Среди умерших пациентов в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет доля мужчин значительно превышала долю женщин, однако в возрастно-половой структуре взрослого населения РФ в 2021 г. в данных возрастных группах распределение было сопоставимо (Рисунок 24).

У 73,9% умерших имелось по меньшей мере одно сопутствующее заболевание. Наличие сопутствующих заболеваний увеличивало вероятность наступления летального исхода COVID-19 (ОШ 17,1; 95% ДИ: 16,8-17,3). В структуре умерших 66,5% и 28,8% пациентов имели сердечно-сосудистые или эндокринные заболевания соответственно, 8,3% – респираторные заболевания, 6,1% – онкологические заболевания, 0,4% – ВИЧ-инфекцию и 0,2% – туберкулез [45].

4.3. Эпидемиологические и клинические особенности пациентов с COVID-19 в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации

Медиана возраста заболевших составила 49 [36-62] лет. При анализе возрастной структуры было установлено, что наибольшее количество пациентов регистрировалось в группах 30-39 и 40-49 лет (по 19,2% в каждой группе). Наименьшая доля пациентов выявлена в возрастной группе 18-29 лет (12,3%).

Удельный вес женщин в структуре заболевших составил в среднем 62,7%, увеличиваясь с 58,8% в возрастной группе 18-29 лет до 66,9% среди пациентов возрасте 70 лет и старше. Доля заболевших мужчин, напротив, снижалась с увеличением возраста (Рисунок 28).

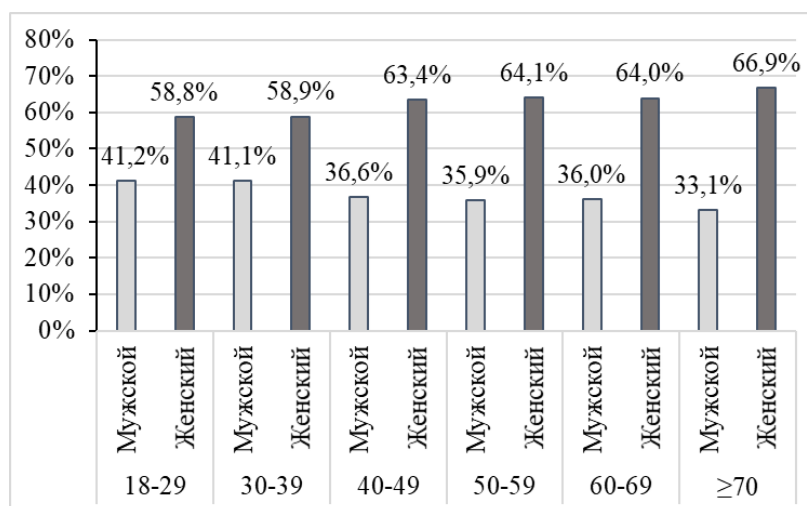


Рисунок 28 – Возрастно-половая структура заболевших COVID-19 в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Удельный вес лиц женского пола в структуре населения РФ в 2022 г. в возрастных группах 18-29, 30-39, 40-49, 50-59 лет был значительно выше по сравнению с пациентами с COVID-19, зарегистрированными в ранний период распространения варианта Омикрон (Рисунок 29).

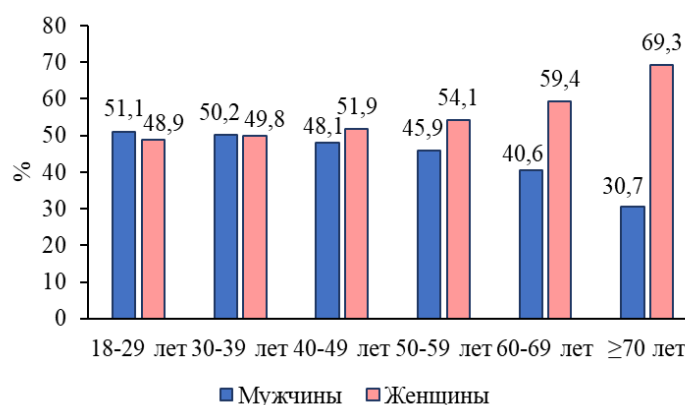


Рисунок 29 – Возрастно-половая структура взрослого населения Российской Федерации в 2022 г.

У большинства пациентов (90,0%) заболевание протекало легко. Среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания наблюдалось в 8,5%, 0,9% и 0,6% случаев соответственно. Наиболее высокая частота тяжелой и крайне тяжелой форм заболевания была выявлена в возрастной группе 70 лет и

старше (3,8% и 3,1% соответственно), легкая форма в данной возрастной группе наблюдалась у 72,8% пациентов (Рисунок 30).

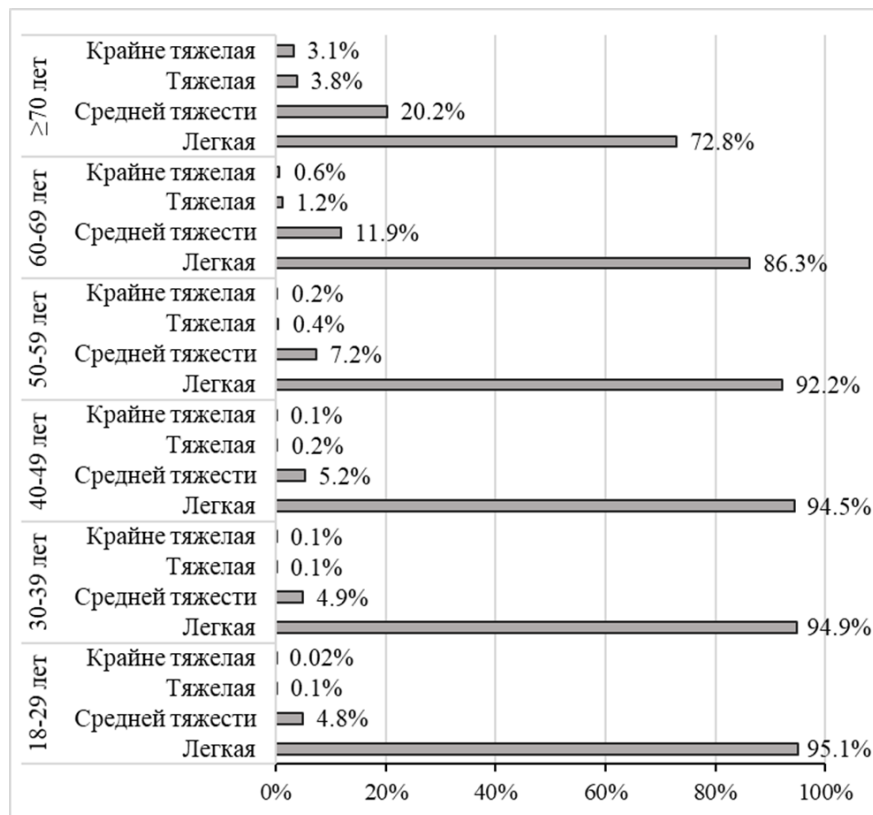


Рисунок 30 – Тяжесть течения COVID-19 в различных возрастных группах в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

Доля пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание или более, составила 8,7%. При этом у 6,3% заболевших COVID-19 пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания, тогда как другие заболевания выявлялись значительно реже.

В анализируемый период в связи с COVID-19 были госпитализированы 7,6% пациентов. Медиана возраста госпитализированных составляла 67 [56-75] лет, доля пациентов в возрасте 70 лет и старше составила 43,3%. Удельный вес женщин среди госпитализированных составил 58,9% (Рисунок 31).

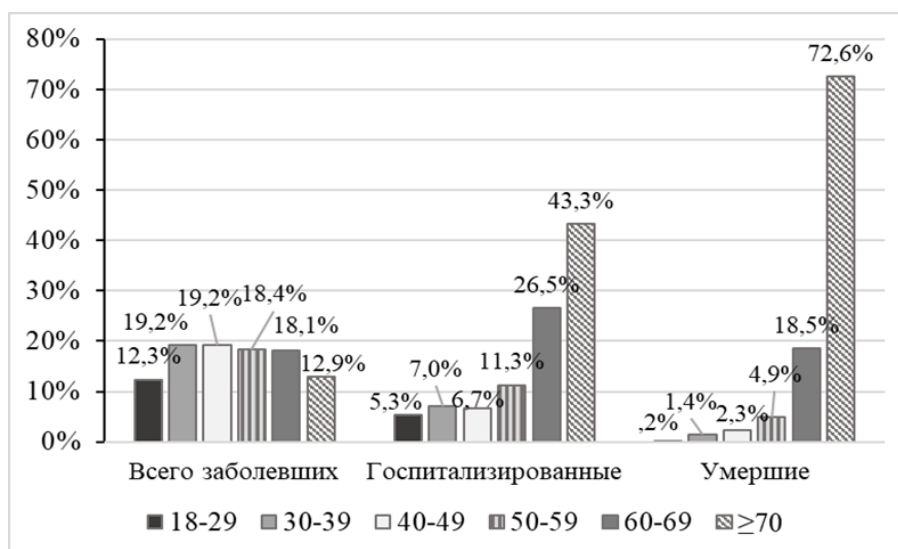


Рисунок 31 – Возрастная структура всех заболевших COVID-19, госпитализированных и умерших пациентов, в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

У 70,3% госпитализированных пациентов наблюдалось среднетяжелое течение заболевания, у 11,1% – легкое, также у 11,1% – тяжелое, у 7,6% – крайне тяжелое. Более, чем у половины пациентов (55,8%) имелось одно или более сопутствующее заболевание. ОШ госпитализации у пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание и более, и пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, составило 24,5 (95% ДИ: 24,3-24,7). У 44,7% госпитализированных наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, у 16,7% – эндокринные, у 7,2% – респираторные, у 4,0% – онкологические, у 0,5% – ВИЧ-инфекция и у 0,5% – туберкулез.

Доля пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, составила 9,5% от госпитализированных, нуждающихся в ИВЛ – 6,7% от госпитализированных. Удельный вес лиц женского пола в ОРИТ составлял 50,8%, среди пациентов на ИВЛ – 50,7%. Среди пациентов в ОРИТ наибольшая доля пациентов была представлена лицами в возрасте 70 лет и старше (69,8%), наименьшая – в возрасте 18-29 лет (0,4%). Аналогичные результаты были получены в результате анализа среди лиц, подключенных к аппарату ИВЛ (69,8% и 0,3% соответственно). У 78,9% пациентов в ОРИТ и 80,7% пациентов на ИВЛ имелось одно и более

сопутствующее заболевание (ОШ 3,2; 95% ДИ: 3,1-3,3 и ОШ 3,5; 95% ДИ: 3,4-3,6 соответственно). Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдалась наиболее высокая частота поступления в ОРИТ (71,2%) и перевода на ИВЛ (73,1%).

Медиана возраста умерших в общей выборке пациентов составила 77 [69-84] лет. Наиболее высокая доля умерших наблюдалась среди лиц в возрасте 70 лет и старше (72,6%), наименьшая – в возрастной группе 18-29 лет (0,2%). Доля лиц женского пола в структуре умерших пациентов составила 50,8%, однако доля мужчин была выше в возрастных группах 18-29, 30-39, 40-49 и 50-59 лет (Рисунок 32). Стоит отметить, что доля лиц мужского пола в структуре населения РФ в 2022 г. в возрастных группах 18-29 и 30-39 лет была сопоставима с долей лиц женского пола, а в группах 40-49, 50-59, 60-69 лет преобладали женщины, что не соответствует возрастно-половой структуре умерших пациентов с COVID-19 в ранний период распространения варианта Омикрон в РФ.

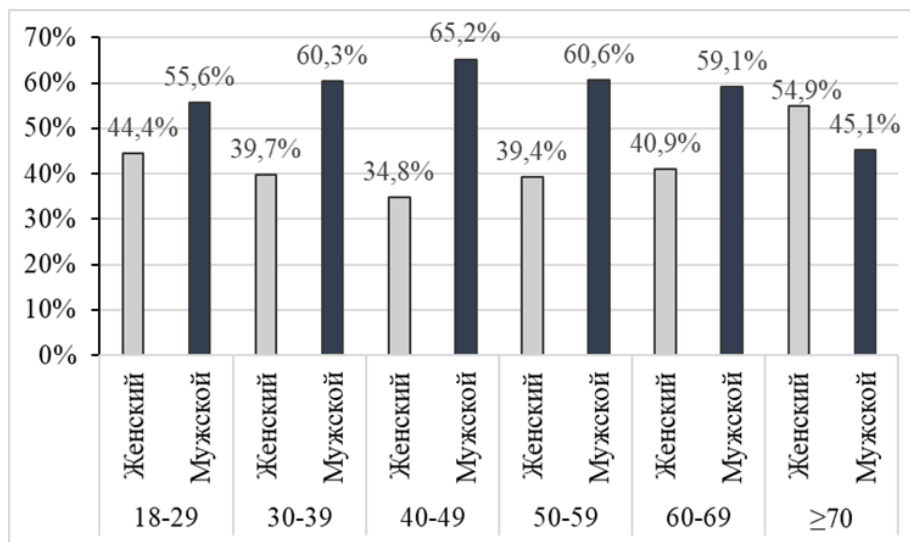


Рисунок 32 – Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$)

У 75,8% умерших пациентов имелось одно или более сопутствующее заболевание. Вероятность наступления летального исхода у лиц с сопутствующими заболеваниями была выше в 35,8 раз по сравнению с теми, у кого сопутствующие

заболевания не наблюдались (ОШ=35,8; 95% ДИ: 34,9-36,7). У 68,2% умерших имелись сердечно-сосудистые заболевания, у 23,9% – эндокринные, у 10,3% – респираторные, у 7,2% – онкологические, у 0,8% – ВИЧ-инфекция, у 0,3% – туберкулез. Другие сопутствующие заболевания наблюдались у 29,4% умерших пациентов [71].

4.4. Течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в зависимости от вакцинального анамнеза

На базе инфекционного стационара г. Москвы проведено исследование с целью сравнить тяжесть течения COVID-19 и исходы заболевания среди пациентов в период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2, в зависимости от их вакцинального анамнеза. В исследование были включены 119 человек. Медиана возраста пациентов составляла 66 лет [IQR: 41-66], 58,8% были женщины. У 91,6% пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 8,4% – в тяжелой. Удельный вес пациентов с тяжелым течением заболевания составил 3,4% в основной группе и 13,3% – в контрольной ($p=0,05$).

Доля пациентов, у которых в анамнезе ранее был COVID-19, составила 16%. У 6,7% был контакт с человеком с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19.

Удельный вес лиц, вакцинированных 2 дозами вакцины Гам-КОВИД-Вак, составил 49,6% в общей выборке. Доля лиц, вакцинированных 0-3 месяца назад составила 0,0%, от 3 до 6 месяцев назад – 14,3%, от 6 до 9 месяцев назад – 57,1% и более 9 месяцев назад – 28,6%. Медиана периода от дня введения первого компонента вакцины до госпитализации составила 217 [200-287] дней.

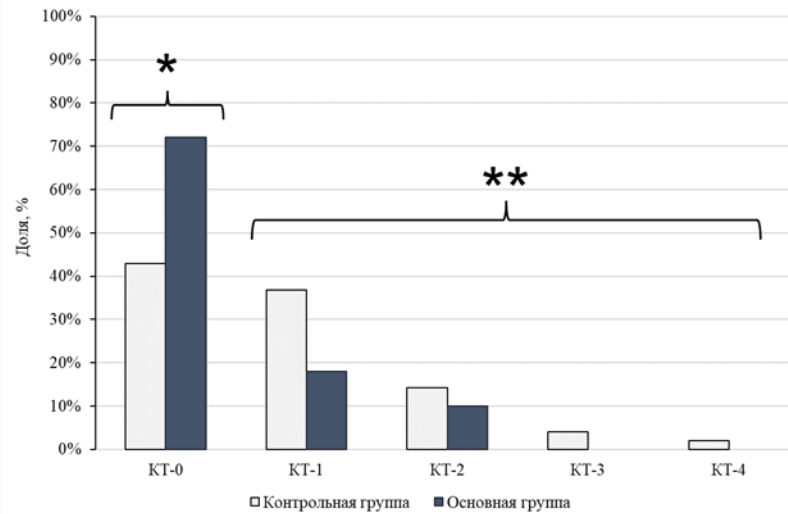
Анализ ряда показателей, проведенный в группах вакцинированных и невакцинированных пациентов продемонстрировал наличие достоверных отличий. Частота осложнений COVID-19 со стороны респираторной системы была значительно выше среди невакцинированных пациентов, и составила 63,3% по

сравнению с 32,2% в группе вакцинированных против COVID-19 ($p < 0,05$). Наиболее частым осложнением со стороны органов дыхания была вирусная пневмония (код по МКБ-10 J12.8): ее развитие наблюдалось у 46,7% пациентов из группы невакцинированных и у 18,6% из группы вакцинированных ($p < 0,05$). Результаты стандартизации групп пациентов по возрасту продемонстрировали незначительное снижение доли пациентов с наличием осложнений со стороны дыхания в группе невакцинированных (59,4%) в то время, как данный показатель в группе вакцинированных незначительно возрос до 32,9%. Стандартизация показателя по наличию сопутствующих заболеваний по возрасту не проводилась так как группы были сопоставимы по данному признаку.

В то же время статистически значимых отличий по частоте развития внелегочных осложнений между группами обнаружено не было. Среди вакцинированных пациентов внелегочные осложнения COVID-19 наблюдались у 13,6% пациентов, среди невакцинированных – у 20% ($p \geq 0,05$).

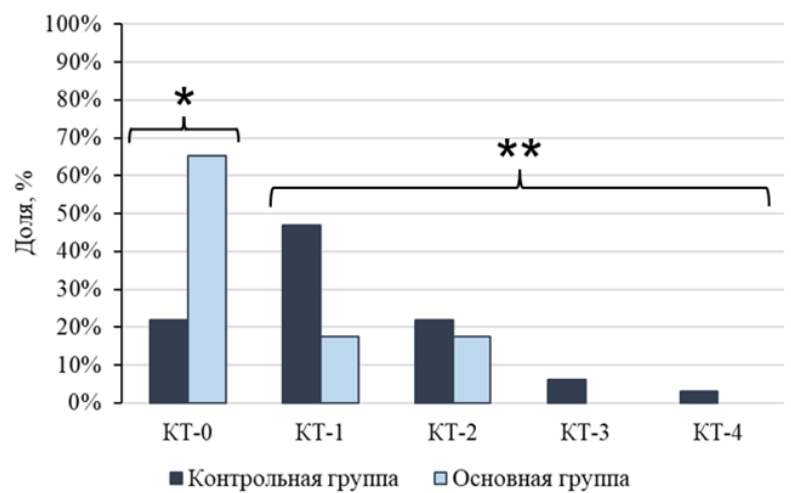
Частота развития осложнений COVID-19 со стороны дыхательной системы в подгруппе пациентов ≥ 65 лет была значительно реже среди вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными (39,3% и 84,2% соответственно, $p < 0,001$). Частота внелегочных осложнений не различалась достоверно между группами вакцинированных и невакцинированных пациентов пожилого возраста (10,7% среди вакцинированных против 26,3% среди невакцинированных $p \geq 0,05$).

Доля пациентов без поражения легких среди вакцинированных была в 2 раза выше по сравнению с невакцинированными, составив 72,0% и 42,9% соответственно. Следовательно, доля пациентов с поражением легких (КТ1–КТ4) среди вакцинированных была ниже ($p < 0,05$) (Рисунок 33).



Примечание: * критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$; ** критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$
 Рисунок 33 – Выраженность изменений в легких согласно результатам компьютерной томографии (КТ) среди пациентов с COVID-19, вакцинированных и не вакцинированных против COVID-19

Установлено, что аналогично с пациентами из общей выборки у вакцинированных пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с невакцинированными наблюдалась более низкая частота развития изменений легочной ткани в результате вирусной пневмонии по данным КТ (Рисунок 34). Доля пациентов с КТ-0 составила 65,2% и 21,9% среди вакцинированных и невакцинированных соответственно ($p=0,001$).



Примечание: * критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$; ** критерий Хи-квадрат, $p < 0,05$
 Рисунок 34 – Выраженность изменений в легких согласно данным КТ у госпитализированных пациентов с COVID-19 в возрасте ≥ 65 лет

Частота летальных исходов в общей выборке составляла 6,7%. Большинство умерших пациентов не были вакцинированы против COVID-19 ($n=7$), их доля внутри группы невакцинированных составила 11,7%, в то время как среди вакцинированных летальный исход наступил только в 1 случае (1,7% в структуре исходов данной группы) ($p<0,05$). Полного выздоровления от COVID-19 достигли 23,5% пациентов; в 37,8% случаев был осуществлен перевод пациентов на амбулаторное лечение. После стандартизации по возрасту не было обнаружено значительных изменений частоты летальных исходов в группах сравнения: 2,0% в группе вакцинированных и 10,2% в группе невакцинированных. Стандартизация по частоте сопутствующих заболеваний не проводилась, так как группы невакцинированных и вакцинированных пациентов были сопоставимы по данному признаку.

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 с завершённым первичным курсом вакцинации Гам-КОВИД-Вак, наблюдались достоверно более низкие выраженность изменений в легких по данным КТ, частота осложнений со стороны дыхательной системы и частота летальных исходов по сравнению с невакцинированными пациентами. Результаты проведенного исследования продемонстрировали клиническую эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» в предупреждении развития неблагоприятных исходов COVID-19 в период распространения подварианта BA.2 Омикрон SARS-CoV-2 в РФ [6].

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19, ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВАРИАНТА ДЕЛЬТА SARS-COV-2 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

5.1. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 в общей когорте пациентов

В общей когорте пациентов с COVID-19, выявленных в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 на территории РФ преобладали невакцинированные (69,3%). Удельный вес вакцинированных против COVID-19 первично вакциной Гам-КОВИД-Вак составлял 27,5%, вакциной Спутник Лайт – 1,3%. Доля ревакцинированных против COVID-19 составила 1,3%. Менее 1% пациентов были вакцинированы против гриппа или пневмококковой инфекции (ПИ) отдельно или в комбинации друг с другом/с вакцинацией против COVID-19.

Проведена оценка изолированного или сочетанного влияния первичной вакцинации против COVID-19, ревакцинации против COVID-19, а также вакцинации против гриппа, ПИ на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ в сравнении между группами вакцинированных, а также с невакцинированными пациентами.

С целью попарного сравнения тяжести течения заболевания между исследуемыми группами был проведен анализ удельного веса совокупных долей легкого и среднетяжелого течения, тяжелого и крайне тяжелого течения (Рисунок 35). Во всех группах вакцинированных, за исключением вакцинированных против ПИ, частота развития тяжелой и крайне тяжелой форм инфекции была ниже по сравнению с невакцинированными ($p < 0,05$).



Рисунок 35 – Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов с различным вакцинальным анамнезом в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

В группе невакцинированных наблюдалась наиболее высокая частота летальных исходов (5,6%, $p < 0,05$ (за исключением вакцинированных против ПИ)) (Рисунок 36). В группе пациентов, вакцинированных против гриппа и COVID-19, наблюдалась более низкая частота летальных исходов по сравнению с вакцинированными против COVID-19 первично вакциной Гам-КОВИД-Вак или ревакцинированными ($p < 0,05$) (Таблица 11).

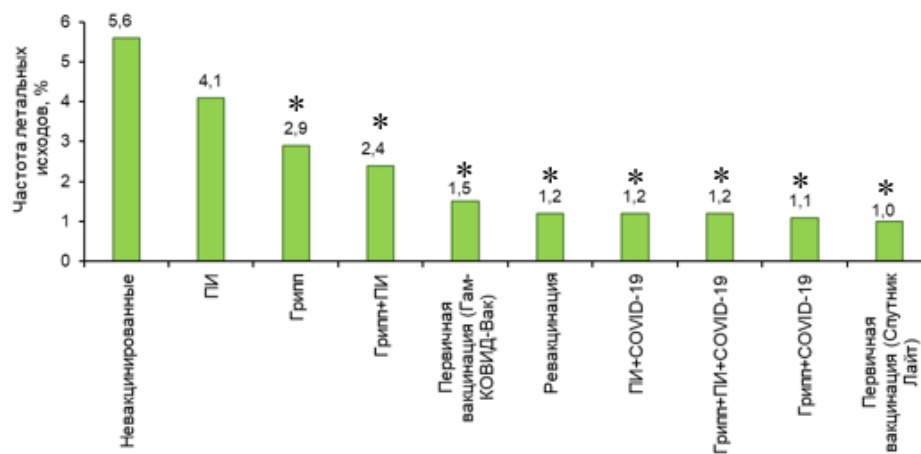


Рисунок 36 – Частота летальных исходов среди пациентов с COVID-19 с различным вакцинальным анамнезом в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Таблица 11 – Уровни значимости различий частоты летальных исходов между группами пациентов с COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза, критерий Хи-квадрат

Группы	Невакцинированные	Грипп	ПИ	COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	COVID-19 (Спутник Лайт)	Грипп+ПИ	Грипп+COVID-19	ПИ+COVID-19	Грипп+ПИ+COVID-19	Ревакцинация
Невакцинированные		p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Грипп	p<0,05		p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05
ПИ	p≥0,05	p≥0,05		p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	p<0,05	p<0,05	p<0,05		p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05
COVID-19 (Спутник Лайт)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05		p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05
Грипп+ПИ	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05		p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05
Грипп+COVID-19	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05		p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05
ПИ+COVID-19	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05		p≥0,05	p≥0,05
Грипп+ПИ+COVID-19	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05		p≥0,05
Ревакцинация	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	

Наиболее высокая вероятность летального исхода COVID-19 в группе невакцинированных пациентов наблюдалась по сравнению с вакцинированными против гриппа и пневмококковой инфекции (ОШ=2,4; 95% ДИ:1,9-3,0), вакциной Спутник Лайт (ОШ=2,9; 95% ДИ: 2,8-3,0), а также с ревакцинированными (ОШ=2,3; 95% ДИ: 2,2-2,4) (Таблица 12).

Таблица 12 – Вероятность летального исхода COVID-19 среди пациентов в зависимости от вакцинального анамнеза (общая когорта, период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в России)

Вакцина(ы)	Летальный исход (ОШ [95% ДИ])
Грипп	2,0 [1,7-2,4]
ПИ	1,4 [0,9-2,2]
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	3,9 [3,9-4,0]
COVID-19 (Спутник Лайт)	5,9 [5,3-6,6]
Грипп+ПИ	2,4 [1,4-4,0]
Грипп+COVID-19	5,3 [4,3-6,7]
ПИ+COVID-19	4,9 [2,0-11,9]
Грипп+ПИ+COVID-19	4,9 [2,7-8,8]
Ревакцинация	5,1 [4,6-5,6]

После проведения процедуры стандартизации было установлено, что такие факторы, как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, оказывали влияние на полученные значения. В частности, частота летальных исходов в группе вакцинированных первично вакциной Спутник Лайт увеличилась после стандартизации по возрасту, а в группе вакцинированных против ПИ – снижалась после стандартизации по наличию сопутствующих заболеваний. Летальность среди невакцинированных пациентов оставалась наиболее высокой по сравнению с группами вакцинированных.

5.2. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше

При попарном сравнении частоты развития тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше было установлено, что среди невакцинированных пациентов и пациентов, вакцинированных только против ПИ, совокупные доли тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19 были наиболее высокими по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), однако не отличались достоверно между собой (21,4% и 18,5% соответственно, $p \geq 0,05$) (Рисунок 37).



Рисунок 37 – Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше, с различным вакцинальным анамнезом в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Продолжение Таблицы 13

Грипп	p<0,05		p≥0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ПИ	p≥0,05	p≥0,05		p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	p<0,05	p<0,05	p<0,05		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05
COVID-19 (Спутник Лайт)	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05		p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Грипп+ПИ	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05	p≥0,05		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Грипп+COVID-19	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05		p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05
ПИ+COVID-19	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05		p≥0,05	p≥0,05
Грипп+ПИ+COVID-19	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05		p≥0,05
Ревакцинация	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	

Стоит отметить влияние наличия сопутствующих заболеваний на частоту летальных исходов среди вакцинированных против ПИ: при стандартизации показателя по данному признаку его величина снизилась в 1,5 раза. Частота летальных исходов в группе невакцинированных после стандартизации снизилась на 0,8%, и оставалась наиболее высокой по сравнению с группами сравнения.

Вероятность наступления летального исхода среди невакцинированных пациентов была в 8,3 раза выше по сравнению с ревакцинированными (ОШ=8,3; 95% ДИ:7,4-9,3), в 7,1 раз – по сравнению с вакцинированными против гриппа и COVID-19 (ОШ=7,1; 95% ДИ: 5,4-9,4), в 11,6 раз - против ПИ и COVID-19 (ОШ=11,6; 95% ДИ: 3,7-36,2) (Таблица 14).

Таблица 14 – Вероятность летального исхода COVID-19 среди пациентов в зависимости от вакцинального анамнеза (пациенты в возрасте 65 лет и старше, период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в России)

Вакцина(ы)	Летальный исход (ОШ [95% ДИ])
Грипп	2,2 [1,8-2,7]
ПИ	1,7 [1,0-3,1]
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	4,3 [4,2-4,4]
COVID-19 (Спутник Лайт)	2,5 [2,1-2,9]
Грипп+ПИ	2,3 [1,3-4,0]
Грипп+COVID-19	7,1 [5,4-9,4]
ПИ+COVID-19	11,6 [3,7-36,2]
Грипп+ПИ+COVID-19	6,6 [3,3-13,3]
Ревакцинация	8,3 [7,4-9,3]

5.3. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов, имеющих сопутствующие заболевания

В группе пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание или более (сердечно-сосудистой, респираторной, эндокринной систем, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция или туберкулез) при попарном сравнении совокупных долей тяжелых и крайне тяжелых форм инфекции было установлено, что среди невакцинированных данный показатель был достоверно выше по сравнению со всеми группами вакцинированных пациентов (27,7%, $p < 0,05$). В группе пациентов, вакцинированных против гриппа и COVID-19 удельный вес тяжелой и крайне тяжелой форм заболевания был наиболее низким по сравнению с другими группами (4,2%, $p < 0,05$, за исключением вакцинированных против ПИ и COVID-19, $p \geq 0,05$) (Рисунок 39).



Рисунок 39 – Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов с сопутствующими заболеваниями с различным вакцинальным анамнезом в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Частота летальных исходов в группе невакцинированных превышала значения данного показателя во всех группах вакцинированных пациентов, составив 21,7% ($p < 0,05$) (Рисунок 40). Наиболее низкие значения данного показателя были обнаружены в группе вакцинированных против ПИ и COVID-19,

гриппа и COVID-19, гриппа и ПИ и COVID-19 (2,0%, 2,5% и 2,5% соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 15).

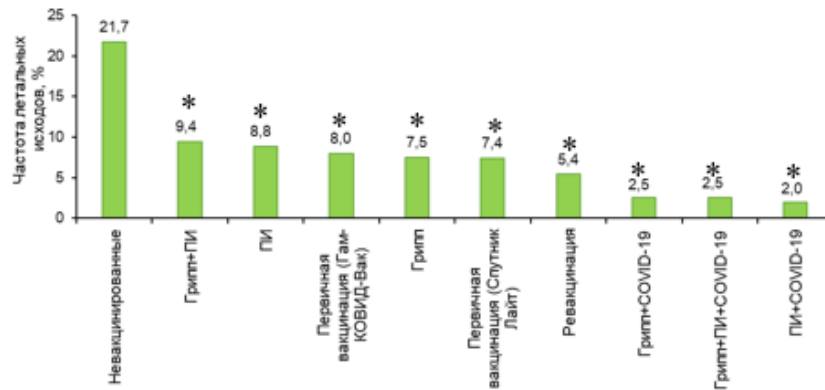


Рисунок 40 – Частота летальных исходов среди пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующие заболевания, с различным вакцинальным анамнезом в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Таблица 15 – Уровни значимости различий частоты летальных исходов между группами пациентов с COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза, критерий Хи-квадрат

Группы	Невакцинированные	Грипп	ПИ	COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	COVID-19 (Спутник Лайт)	Грипп+ПИ	Грипп+COVID-19	ПИ+COVID-19	Грипп+ПИ+COVID-19	Ревакцинация
Невакцинированные		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ПИ	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
COVID-19 (Спутник Лайт)	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп+ПИ	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$
Грипп+COVID-19	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
ПИ+COVID-19	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Грипп+ПИ+COVID-19	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$
Ревакцинация	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	

После стандартизации частоты летальных исходов по возрасту возросла на 2,8% доля умерших среди вакцинированных против COVID-19 вакциной Спутник Лайт. В других группах пациентов значительных изменений величины показателя не наблюдалось, среди невакцинированных частота летальных исходов оставалась наиболее высокой.

Значения показателя отношения шансов летальных исходов в группе невакцинированных по сравнению с группами вакцинированных пациентов представлены в Таблице 16. Наиболее высокие значения показателя наблюдались при сравнении невакцинированных с группами вакцинированных против гриппа и COVID-19, только против гриппа, вакцинированных против ПИ и COVID-19, гриппа и COVID-19, а также тремя вакцинами.

Таблица 16 – Вероятность летального исхода COVID-19 среди пациентов в зависимости от вакцинального анамнеза (пациенты с сопутствующими заболеваниями, период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в России)

Вакцина(ы)	Летальный исход (ОШ [95% ДИ])
Грипп	3,4 [2,7-4,2]
ПИ	2,9 [1,5-5,5]
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	3,2 [3,1-3,3]
COVID-19 (Спутник Лайт)	3,5 [2,9-4,1]
Грипп+ПИ	2,7 [1,1-6,8]
Грипп+COVID-19	10,7 [8,0-14,1]
ПИ+COVID-19	12,1 [5,0-29,4]
Грипп+ПИ+COVID-19	11,0 [4,5-26,6]
Ревакцинация	4,8 [4,2-5,7]

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19, ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В РАННИЙ ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВАРИАНТА ОМИКРОН SARS-COV-2 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

6.1. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 в общей когорте пациентов

В ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 на территории РФ в общей когорте пациентов с COVID-19 преобладали невакцинированные (40,4%). Доля лиц, вакцинированных первично против COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак составляла 39,4%, вакциной Спутник Лайт – 7,0%. Удельный вес пациентов, ревакцинированных против COVID-19, составлял 2,8%. Доля лиц, вакцинированных против гриппа или ПИ как по отдельности, так и в сочетании друг с другом или с вакциной против COVID-19, не превышала 1%.

Анализ, проведенных среди групп вакцинированных и невакцинированных пациентов, показал, что наибольший удельный вес лиц с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания наблюдался в группе невакцинированных пациентов (2,8%) по сравнению с группами вакцинированных, за исключением привитых против ПИ или гриппа и ПИ ($p \geq 0,05$). Наиболее низкий удельный вес пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением наблюдался в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 (0,3%, $p < 0,05$) (Рисунок 41).

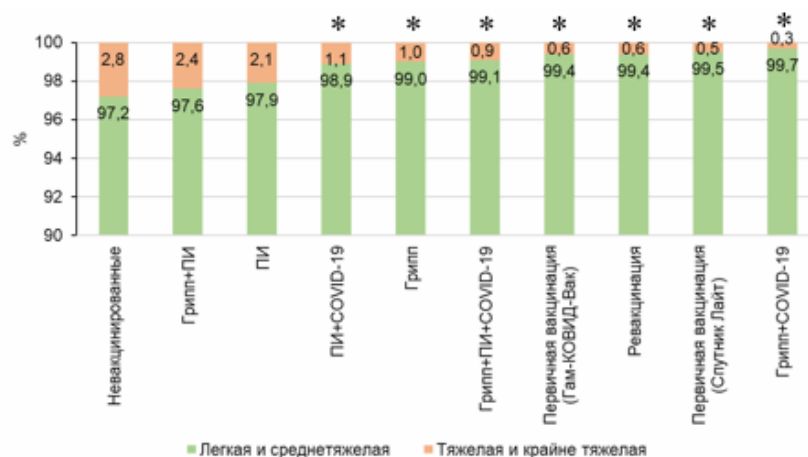


Рисунок 41 – Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов в зависимости от вакцинального анамнеза в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Частота летальных исходов была наиболее высокой в группе невакцинированных пациентов (1,9%) (Рисунок 42). Однако между группами невакцинированных и вакцинированных только против ПИ или против гриппа и ПИ статистически значимых различий обнаружено не было ($p \geq 0,05$). Наиболее низкая частота летальных исходов наблюдалась в группах вакцинированных против гриппа и COVID-19, ПИ и COVID-19 или вакцинированных против COVID-19 вакциной Спутник Лайт (0,2%). Однако статистическая значимость ($p < 0,05$) по сравнению со всеми другими группами вакцинированных наблюдалась только у вакцинированных против COVID-19 первично вакциной Спутник Лайт (Таблица 17).

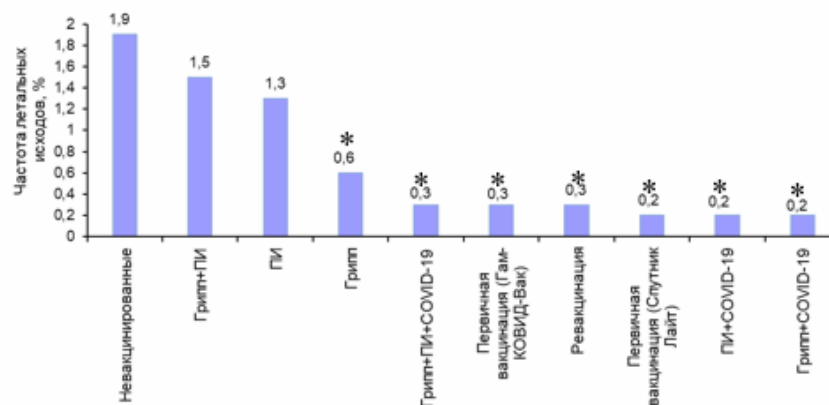


Рисунок 42 – Частота летальных исходов среди пациентов с COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Таблица 17 – Уровни значимости различий частоты летальных исходов между группами пациентов с COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза, критерий Хи-квадрат

Группы	Невакцинированные	Грипп	ПИ	COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	COVID-19 (Спутник Лайт)	Грипп+ПИ	Грипп+COVID-19	ПИ+COVID-19	Грипп+ПИ+COVID-19	Ревакцинация
Невакцинированные		$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
ПИ	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
COVID-19 (Спутник Лайт)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
Грипп+ПИ	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп+COVID-19	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
ПИ+COVID-19	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Грипп+ПИ+COVID-19	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$
Ревакцинация	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	

Следует отметить, что частота летальных исходов в группе вакцинированных против COVID-19 вакциной Спутник Лайт после стандартизации по возрасту или наличия сопутствующих заболеваний возросла до 0,5% и 0,4%, что позволяет предположить о влиянии данных факторов на значения показателя. В группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 летальность снизилась до 0,03% и 0,1% соответственно, вакцинированных против ПИ и COVID-19 – увеличилась до

0,3% после стандартизации по частоте сопутствующих заболеваний. Наблюдалось значительное снижение показателя в группах вакцинированных только против ПИ или против ПИ и гриппа (с 1,3 и 1,5% до 0,8% после стандартизации по возрасту и до 0,8% и 0,3% соответственно после стандартизации по частоте сопутствующих заболеваний, что говорит о значительном влиянии этих факторов на показатели). Частота летальных исходов снизилась до 1,6 и 1,7% соответственно, но оставалась наиболее высокой по сравнению с группами вакцинированных.

Вероятность наступления летального исхода COVID-19 была в 15,5 раз выше у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными против всех трех инфекций (Таблица 18).

Таблица 18 – Вероятность летального исхода COVID-19 среди невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными (общая когорта в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ)

Вакцина(ы)	Летальный исход (ОШ [95% ДИ])
Грипп	3,2 [2,1-5,0]
ПИ	1,5 [0,7-3,4]
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	6,7 [6,4-6,9]
COVID-19 (Спутник Лайт)	8,6 [7,9-9,4]
Грипп+ПИ	1,3 [0,5-3,2]
Грипп+COVID-19	11,3 [7,0-18,2]
ПИ+COVID-19	11,2 [1,6-79,6]
Грипп+ПИ+COVID-19	15,5 [2,2-109,9]
Ревакцинация	6,1 [5,8-6,5]

6.2. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше

Анализ распределения пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше по степени тяжести, выявленных в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2, продемонстрировал, что среди невакцинированных пациентов наблюдалась наиболее высокая совокупная доля тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19 (8,8%, $p < 0,05$), однако между данной группой и вакцинированными как только против ПИ, так и против гриппа и ПИ не было обнаружено статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$). Наиболее низкая доля тяжелой и крайне тяжелой форм

в структуре заболевших пациентов наблюдалась среди вакцинированных против гриппа и COVID-19 (1,3%) по сравнению с невакцинированными пациентами ($p < 0,05$) (Рисунок 43). Однако, при сравнении групп вакцинированных не было обнаружено статистически значимых отличий между вакцинированными против гриппа и COVID-19, ревакцинированными против COVID-19, вакцинированными против ПИ и COVID-19, а также против всех трех инфекций ($p \geq 0,05$).



Рисунок 43 – Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов в возрасте 65 лет и старше в зависимости от вакцинального анамнеза в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ (* - $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Доля умерших пациентов была наиболее высокой в группе невакцинированных пациентов (6,7%), однако между данной группой и вакцинированными против ПИ, а также против гриппа и ПИ не наблюдалось статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$) (Рисунок 44).

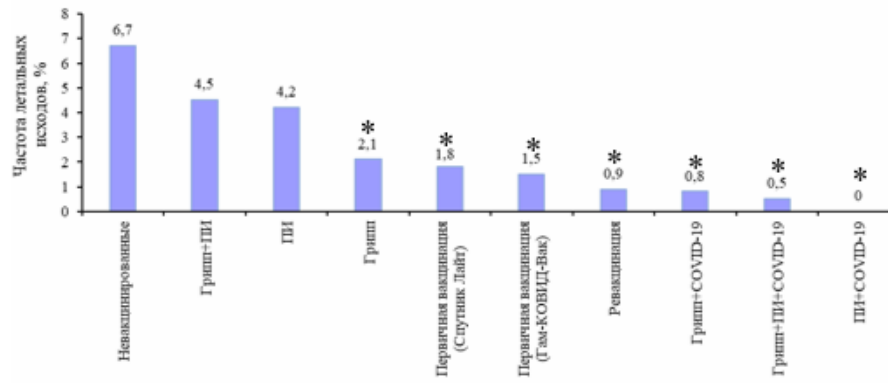


Рисунок 44 – Частота летальных исходов среди пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше в зависимости от вакцинального анамнеза в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ (* - $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Наиболее низкая частота летальных исходов, за исключением группы вакцинированных против ПИ и COVID-19, где летальные исходы не наблюдались, была выявлена в группе вакцинированных против всех трех инфекций как до, так и после стандартизации показателей с учетом наличия сопутствующих заболеваний (0,5% и 0,1% соответственно). Однако статистически значимые отличия были обнаружены только при сравнении данной группы с невакцинированными пациентами, вакцинированными против ПИ или против гриппа и ПИ ($p < 0,05$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровни значимости различий частоты летальных исходов между группами пациентов с COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза, критерий Хи-квадрат

Группы	Невакцинированные	Грипп	ПИ	COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	COVID-19 (Спутник Лайт)	Грипп+ПИ	Грипп+COVID-19	ПИ+COVID-19	Грипп+ПИ+COVID-19	Ревакцинация
Невакцинированные		$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
ПИ	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
COVID-19 (Спутник Лайт)	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
Грипп+ПИ	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп+COVID-19	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$

Продолжение Таблицы 19

ПИ+COVID-19	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05		p≥0,05	p≥0,05
Грипп+ПИ+COVID-19	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05		p≥0,05
Ревакцинация	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	

После проведения процедуры стандартизации по частоте сопутствующих заболеваний доля умерших в группе вакцинированных против ПИ возросла с 4,2% до 6,0%, сравнявшись с показателем в группе невакцинированных. В то же время доля умерших в группе привитых против гриппа и ПИ значительно снизилась (с 4,5% до 1,2%), что свидетельствует о влиянии наличия у пациентов сопутствующих заболеваний на полученные результаты.

Вероятность летального исхода в группе невакцинированных была в 13,9 раз выше по сравнению с вакцинированными против всех трех инфекций, в 8,8 раз – с вакцинированными против гриппа и COVID-19, в 7,7 раз – с ревакцинированными (Таблица 20).

Таблица 20 – Вероятность летального исхода COVID-19 среди невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными (лица в возрасте 65 лет и старше в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в России)

Вакцина(ы)	Летальный исход (ОШ [95% ДИ])
Грипп	3,4 [2,1-5,3]
ПИ	1,6 [0,7-3,7]
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	4,9 [4,7-5,0]
COVID-19 (Спутник Лайт)	4,0 [3,6-4,4]
Грипп+ПИ	1,5 [0,6-3,7]
Грипп+COVID-19	8,8 [5,2-14,8]
ПИ+COVID-19	∞
Грипп+ПИ+COVID-19	13,9 [2,0-99,4]
Ревакцинация	7,7 [7,2-8,2]

6.3. Оценка влияния вакцинации на течение и исходы COVID-19 среди пациентов с сопутствующими заболеваниями

В когорте пациентов с сопутствующими заболеваниями в ранний период распространения варианта Омикрон в России удельный вес тяжелого и крайне

тяжелого течения COVID-19 среди невакцинированных пациентов был наиболее высоким по сравнению со всем группами вакцинированных (17,2%, $p < 0,05$) (Рисунок 45). Наиболее низкая доля наблюдалась в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 по сравнению со всеми группами сравнения (0,4%, $p < 0,05$).



Рисунок 45 – Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов с сопутствующими заболеваниями в зависимости от вакцинального анамнеза в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Частота летальных исходов COVID-19 среди невакцинированных пациентов составляла 12,3%, что значительно превышало значения в группах вакцинированных ($p < 0,05$). В группе пациентов, вакцинированных против ПИ и COVID-19 не было зарегистрировано летальных исходов заболевания. Частота летальных исходов в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 (0,3%) была ниже по сравнению с другими группами вакцинированных ($p < 0,05$), за исключением привитых против всех трех инфекций и против ПИ и COVID-19 ($p \geq 0,05$) (Рисунок 46). Частота летальных исходов в группах вакцинированных только против ПИ или гриппа не отличалась значимо от групп вакцинированных против гриппа и ПИ, вакцинированных против COVID-19 первично или ревакцинированными ($p \geq 0,05$) (Таблица 21).

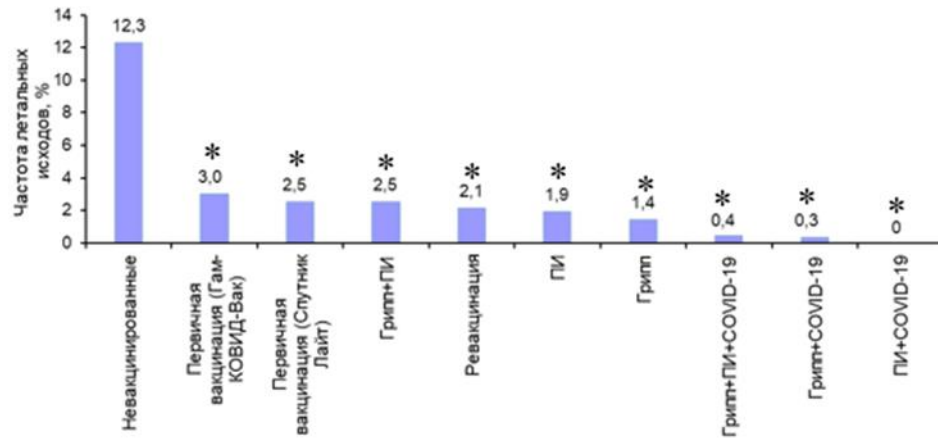


Рисунок 46 – Частота летальных исходов среди пациентов с COVID-19 с сопутствующими заболеваниями в зависимости от вакцинального анамнеза в ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в РФ (* – $p < 0,05$ по сравнению с невакцинированными, критерий Хи-квадрат)

Таблица 21 – Уровни значимости различий частоты летальных исходов между группами пациентов с COVID-19 в зависимости от вакцинального анамнеза, критерий Хи-квадрат

Группы	Невакцинированные	Грипп	ПИ	COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	COVID-19 (Спутник Лайт)	Грипп+ПИ	Грипп+COVID-19	ПИ+COVID-19	Грипп+ПИ+COVID-19	Ревакцинация
Невакцинированные		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
ПИ	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
COVID-19 (Спутник Лайт)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Грипп+ПИ	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Грипп+COVID-19	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$
ПИ+COVID-19	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Грипп+ПИ+COVID-19	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$		$p \geq 0,05$
Ревакцинация	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p < 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	

После стандартизации показателей летальности по наличию сопутствующих заболеваний в группах невакцинированных и вакцинированных пациентов не отмечалось значительных изменений в их величине, за исключением группы вакцинированных вакциной Спутник Лайт. В данной группе показатель летальности возрос с 2,5% до 4,0%, что свидетельствует о влиянии данного фактора

на полученные результаты. Отмечается, что в группе невакцинированных пациентов данный показатель летальности оставался наиболее высоким по сравнению со всеми группами вакцинированных.

В группе невакцинированных пациентов вероятность наступления летального исхода COVID-19 была выше по сравнению с вакцинированными (в 41,9 раз – по сравнению с вакцинированными против гриппа и COVID-19, в 36,6 раз – с вакцинированными тремя вакцинами, в 10,0 раз – по сравнению с вакцинированными против гриппа) (Таблица 22).

Таблица 22 – Вероятность летального исхода COVID-19 среди невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными (лица с сопутствующими заболеваниями, ранний период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 в России)

Вакцина(ы)	Летальный исход (ОШ [95% ДИ])
Грипп	10,0 [5,8-17,2]
ПИ	7,1 [2,3-22,3]
COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак)	4,5 [4,3-4,7]
COVID-19 (Спутник Лайт)	5,5 [4,8-6,2]
Грипп+ПИ	5,5 [1,7-17,1]
Грипп+COVID-19	41,9 [21,8-80,6]
ПИ+COVID-19	∞
Грипп+ПИ+COVID-19	36,6 [5,1-260,9]
Ревакцинация	6,5 [6,0-7,1]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования проведена оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ, расширены и подтверждены на большом массиве данных сведения о клинико-эпидемиологических характеристиках взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией, эффективности вакцинации (ревакцинации) против COVID-19, а также о влиянии вакцинации против гриппа и ПИ отдельно или в комбинации с вакцинацией против COVID-19 на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. Изучена взаимосвязь между охватом вакцинацией против COVID-19 в субъектах РФ с наиболее высокой плотностью населения и такими показателями, как заболеваемость, смертность, летальность.

В результате анализа динамики заболеваемости COVID-19 на территории РФ в рамках данного исследования было выделено 6 периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19 с 2020 по 2022 гг. Ряд авторов исследовали проявления эпидемического процесса на территории РФ, однако не все результаты согласуются с полученными в данной работе результатами, что обусловлено отличиями в подходах к анализу данных. Так, Карповой Т.А. и соавт. определены 6 периодов подъема заболеваемости COVID-19 в России с 2020 по 2022 г. и один межэпидемический период летом 2022 г., причем границы периодов отличаются от выделенных в данном диссертационном исследовании [31]. Границы периодов эпидемии COVID-19 в России, определенные Платоновой Т.А. и соавт., сопоставимы с определенными в настоящем диссертационном исследовании, за исключением 5-го и 6-го периодов [77].

Наиболее интенсивный рост заболеваемости наблюдался во время 5-го периода, ассоциированного с распространением варианта Омикрон SARS-CoV-2. В то же время наиболее высокие значения показателя смертности от COVID-19 было зарегистрировано в 4-й период (25,2 на 100 000 населения), связанный с распространением варианта Дельта SARS-CoV-2. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [31, 44, 77].

Динамика эпидемического процесса COVID-19 в отдельных территориях РФ характеризовалась наличием отличий. В шести ФО из восьми наблюдалось смещение границ эпидемических периодов по сравнению с определенными на

территории России в целом. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от COVID-19 преимущественно наблюдались в СЗФО, что подтверждается результатами исследований, проведенных другими авторами [44, 31]. Субъекты, входящие в состав ФО РФ, имели свои особенности. В частности, наблюдалось изменение количества эпидемических периодов, что можно продемонстрировать на примере субъектов, входящих в состав СЗФО. Так, в Мурманской области с 2020 по 2022 гг. наблюдалось 7 периодов подъема и снижения заболеваемости COVID-19, что превышало количество периодов, выделенных на территории РФ в целом и в СЗФО. В Архангельской области – наоборот, количество периодов сократилось до 5, в Ненецком АО – до 4. Варьировались значения показателей заболеваемости и смертности от COVID-19 в различных субъектах, входящих в состав одного ФО.

Полученные нами данные подтверждаются результатами других исследований [70, 44, 11]. Анализ эпидемиологических особенностей COVID-19 в ДФО в зимне-весенний период 2022 г. также продемонстрировал неравномерность территориального распределения показателей заболеваемости и смертности в регионах, кроме того, были выявлены различия в структуре циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 [70]. Отмечается, что отличия в динамике эпидемического процесса и величине показателей заболеваемости и смертности могут быть связаны с половозрастным составом населения, доступностью медицинской помощи, климатогеографическими особенностями регионов, ограничительными мероприятиями, национальными и религиозными особенностями местных жителей, миграционными процессами [61, 31, 70, 32].

Период распространения варианта Омикрон стал первым с начала эпидемии COVID-19 в России, во время которого не наблюдалось подъема смертности на фоне роста заболеваемости, что может быть связано как с более низкой вирулентностью варианта Омикрон, так и накоплением среди населения достаточной большой доли лиц с наличием постинфекционного, поствакцинального и гибридного иммунитета к SARS-CoV-2 [71, 182, 192, 81].

Проведенный в настоящем исследовании анализ динамики вакцинации населения РФ против COVID-19 показал, что к концу декабря 2021 г. 63,9% лиц в возрасте 18 лет и старше завершили курс вакцинации против COVID-19. В общей

структуре привитых более 66% приходилось на лиц, вакцинированных вакциной Гам-КОВИД-Вак, 29,7% – вакциной Спутник Лайт, менее 5% – вакцинами КовиВак или ЭпиВакКорона.

Результаты исследований, проведенных рядом авторов, продемонстрировали наличие статистически значимой связи между охватом населения РФ вакцинацией против COVID-19 на национальном уровне [50, 25]. Прямая корреляционная связь средней силы между заболеваемостью и охватом вакцинацией и обратная корреляционная связь между смертностью и вакцинацией была установлена в результате анализа данных показателей за период с января 2021 г. по июль 2022 г. [25]. Также показано наличие обратной корреляционной связи с заболеваемостью, смертностью и летальностью по состоянию на 15.12.2021 г. в странах с очень высоким уровнем индекса человеческого развития, к которым относится РФ [50].

По результатам данного диссертационного исследования установлено, что в 13 из 14 субъектов РФ с наиболее высокой плотностью населения, включенных в анализ, выявлена обратная корреляционная связь между охватом взрослого населения (≥ 18 лет) вакцинацией против COVID-19 и летальностью от данного заболевания. В возрастной группе ≥ 65 лет обратная связь между данными показателями наблюдалась только в 7 субъектах РФ, что может объясняться влиянием большим количеством факторов риска, в том числе хронических соматических заболеваний.

Полученные в результате данного диссертационного исследования результаты указывают на то, что вакцинация против COVID-19 оказала влияние на клиническое течение заболевания, но не влияла на эпидемиологическую ситуацию – как среди населения в возрасте 18 лет и старше, так и среди лиц пожилого возраста выявлена прямая корреляционная связь между охватом вакцинацией против COVID-19 и заболеваемостью или смертностью от данной инфекции. Стоит отметить, что наличие корреляционной связи не всегда свидетельствует о причинно-следственной связи. Полученные результаты вероятнее всего обусловлены особенностями эпидемического процесса – в течение анализируемого периода (12 месяцев 2021 г.) наблюдалось чередование периодов подъема и снижения заболеваемости, обусловленные распространением новых штаммов SARS-CoV-2 на территории страны. В декабре 2021 г. продолжался период

подъема заболеваемости и, соответственно, смертности от COVID-19, и рост охвата вакцинацией населения против данной инфекции, что также повлияло на полученные результаты. Кроме того, в июле и ноябре 2021 г. в РФ зарегистрированы пиковые значения заболеваемости COVID-19 и охвата вакцинацией против данной инфекции, что связано с ростом активности населения в отношении вакцинации против новой коронавирусной инфекции на фоне ухудшения эпидемической ситуации.

Таким образом результаты данного исследования позволяют предположить, что темпы и охват вакцинацией против COVID-19 взрослого населения РФ в 2021 г. были недостаточными для того, чтобы оказать значимое влияние на заболеваемость и смертность от новой коронавирусной инфекции, однако отмечается снижение летальности с ростом уровня охвата вакцинацией взрослого населения. В данном исследовании установлено, что в субъектах ДФО с наиболее высокой плотностью населения (Приморский край и Сахалинская область) между охватом вакцинацией и летальностью от COVID-19 в 2021 г. наблюдалась обратная корреляционная связь. В исследовании, проведенном Троценко О.Е. и соавт., также выявлена обратная корреляционная связь между долей привитых среди заболевших COVID-19 и уровнем летальности в период распространения варианта Омикрон [70]. В публикации Каиры А.Н. и Мурзиной А.А., выявлена обратная корреляционная связь между вакцинацией и смертностью, в отличие от полученных нами данных, что обусловлено различием в подходах к анализу (различные периоды исследований и территории). Однако, авторы также заключают о незначительном влиянии вакцинации на уровни заболеваемости [25]. Также, как ранее было справедливо отмечено Смирновой Т.М. и соавт. [50], на эффективность вакцинации могут оказывать влияние ряд социально-экономических факторов, что является ограничением исследования и указывает на необходимость проведения дальнейших исследований с использованием углубленного многофакторного анализа.

Результаты проведенного исследования подтвердили ранее имеющиеся данные о снижении тяжести течения и частоты неблагоприятных исходов COVID-19 в период распространения варианта Омикрон по сравнению с предшествующими вариантами (Таблица 23).

Таблица 23 – Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с COVID-19 в различные периоды эпидемии на территории Российской Федерации

Показатель	1-й период подъема и снижения заболеваемости (01.04.2020-30.06.2020)	2-й период подъема и снижения заболеваемости (01.11.2020-31.01.2021)	Период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 (01.09.2021-30.11.2021)	Период распространения варианта Омикрон SARS-CoV-2 (01.02.2022-14.03.2022)
Пол (мужской/женский), %	44,5/55,5	39,9/60,1	38,9/61,1	37,3/62,7
Возраст заболевших, медиана, лет	50,0 [37-62]	52,0 [39-64]	49 [36-63]	49 [36-62]
Возрастные группы, %				
18-29 лет	11,1	9,4	12,1	12,3
30-39 лет	18,5	17,6	21	19,2
40-49 лет	18,9	18,3	18,2	19,2
50-59 лет	20,5	19,4	16,2	18,4
60-69 лет	17,8	20,5	18,3	18,1
≥70 лет	13,1	14,9	14,1	12,9
Тяжесть течения заболевания, %				
Легкая	63,0	74,4	75,4	90,0
Среднетяжелая	29,0	20,1	18,8	8,5
Тяжелая	4,9	3,5	3,3	0,9
Крайне тяжелая	3,1	2,1	2,5	0,6
Сопутствующие заболевания, %	25,8	20,0	16,9	8,7
Сердечно-сосудистые	18,3	15,0	12,8	6,3
Эндокринные	6,5	5,7	4,8	2,1
Респираторные	3,6	2,4	2,1	1,1
Онкологические	2,0	1,3	1,1	0,6
Туберкулез	0,1	0,1	0,1	0,05
ВИЧ-инфекция	0,2	0,1	0,1	0,04
Другие	5,4	4,9	4,6	2,6
Длительность заболевания (от постановки диагноза до исхода), медиана, дней	16,0 [12-21]	13,0 [10-17]	13,0 [10-16]	8 [6-10]
Длительность периода от появления симптомов до постановки диагноза, медиана, дней	4,0 [1-8]	4,0 [2-7]	3,0 [1-6]	2,0 [1-3]

Продолжение Таблицы 23

Длительность госпитализации, дней	15,0 [12-20]	13,0 [10-18]	12,0 [9-17]	10 [7-14]
Частота госпитализаций, %	48,4	25,6	23,7	7,6
Пол госпитализированных, мужской /женский, %	47,1/52,9	43,4/56,6	37,9/62,1	41,1/58,9
Возраст госпитализированных, медиана, лет	56,0 [42-67]	64,0 [54-72]	64,0 [53-73]	67 [56-75]
Частота госпитализаций в ОРИТ, %	7,8	10,3	12,9	9,5
Частота ИВЛ, %	5,6	7,7	9,8	6,7
Пол умерших, мужской/женский, %	51,2/48,8	50,6/49,4	40,9/59,1	49,2/50,8
Возраст умерших, медиана, лет	73 [64-83]	73 [66-82]	73 [65-82]	77 [69-84]
Сопутствующие заболевания среди умерших, %	75,3	77,5	73,9	75,8
Примечание: $p < 0,05$, за исключением следующих показателей: длительность периода от появления симптомов до постановки диагноза (1-й и 2-й периоды), пол умерших (1-й и 2-й периоды), возраст умерших (1-й и 2-й периоды, 1-й и 3-й периоды), сопутствующие заболевания среди умерших (все периоды)				

Полученные нами результаты показали, что вариант Омикрон вызывал преимущественно неосложненное течение COVID-19, протекающего в форме ОРВИ, что подтверждает результаты других исследований [77, 111]. В исследуемой нами выборке у большинства пациентов наблюдалось легкое и среднетяжелое течение заболевания (90,0%, и 8,5% соответственно), а доля пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением, составила только 1,5%.

Необходимо отметить, что на полученные результаты оказало существенное влияние накопление в РФ к началу 2022 г. достаточно большой доли взрослого населения с наличием поствакцинального и(или) постинфекционного иммунитета к SARS-CoV-2 [67]. К началу января 2022 г. в РФ было зарегистрировано 10,6 млн случаев заболевания COVID-19, а полный курс вакцинации против COVID-19 прошло более 75 млн взрослых [5]. Поскольку в исследование были включены пациенты без учета вакцинального анамнеза и данных эпидемиологического анамнеза о наличии ранее перенесенной COVID-19, для установления

особенностей клинического течения у привитых и непривитых пациентов необходимо проведение исследований с учетом результатов вакцинального и эпидемиологического анамнеза [71].

Полученные данные подтверждают результаты других исследований, где пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний относят к факторам риска тяжелого течения COVID-19 [26, 215, 214]. Также некоторыми исследователями отмечается, что к факторам риска развития неблагоприятных исходов инфекции можно отнести мужской пол [214]. Результаты проведенного нами исследования показали, что несмотря на преобладание женщин во всех возрастных группах заболевших, среди умерших преобладали мужчины (от 55,6 до 65,2%), за исключением группы ≥ 70 лет, что, по-видимому, связано с особенностями демографической структуры населения РФ. Проведенный нами сравнительный анализ возрастно-половой структуры пациентов с COVID-19 и населения РФ продемонстрировал, что в данной возрастной группе населения страны наблюдается выраженный дисбаланс со значительным преобладанием лиц женского пола во все периоды наблюдения (2020-2022 гг). В то же время стоит отметить, что несмотря на преобладание лиц женского пола в структуре населения РФ и пациентов с COVID-19, в структуре умерших лица мужского пола преобладали во всех возрастных группах взрослых младше 70 лет (за исключением 18-29 лет в 1-й период подъема и снижения заболеваемости и в период распространения варианта Дельта).

Ранее исследователями была продемонстрирована эффективность иммунизации против COVID-19 вакцинами Спутник Лайт и Гам-КОВИД-Вак в предотвращении развития тяжелого течения заболевания и летальных исходов [51, 236, 142]. Анализ, проведенный в ходе настоящего диссертационного исследования среди взрослых пациентов с COVID-19, позволил на большом массиве данных подтвердить положительное влияние двухкомпонентной (вакциной Гам-КОВИД-Вак) и однокомпонентной (вакциной Спутник Лайт) схем вакцинации против COVID-19, а также ревакцинации против данной инфекции на течение и исходы COVID-19 как в период распространения варианта Дельта, так и в ранний период

распространения варианта Омикрон в РФ. Как в общей когорте пациентов, так и среди лиц с сопутствующими заболеваниями, иммунизация вакциной Спутник Лайт приводила к достоверно более низкой частоте развития тяжелого и крайне тяжелого течения и летальных исходов по сравнению с невакцинированными в оба периода ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что частота развития тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19, а также летальных исходов у пациентов, иммунизированных вакциной Спутник Лайт, была достоверно ниже по сравнению с иммунизированными вакциной Гам-КОВИД-Вак ($p < 0,05$, за исключением тяжести течения заболевания в период распространения варианта Дельта у пациентов с сопутствующими заболеваниями). Это может объясняться влиянием вмешивающихся факторов, так как медиана возраста и частота сопутствующих заболеваний среди иммунизированных вакциной Спутник Лайт были ниже по сравнению с иммунизированными Гам-КОВИД-Вак. Данная гипотеза была подтверждена после проведения процедуры стандартизации.

Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше частота развития тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания, а также летальных исходов была ниже среди вакцинированных двумя дозами вакцины Гам-КОВИД-Вак по сравнению с вакцинированными Спутник Лайт. Это, вероятно, обусловлено особенностями иммунного ответа у пациентов старшего возраста [19], и указывает на то, что для более выраженной защиты в данной группе была предпочтительна вакцинация более, чем одной дозой вакцины. Ревакцинация против COVID-19 в данной группе приводила к наиболее выраженному снижению тяжести течения заболевания и частоты неблагоприятных исходов COVID-19 по сравнению с первичной вакцинацией как в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2, так и в ранний период распространения варианта Омикрон. Аналогичные результаты в отношении ревакцинации были получены в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Вакцинация против других респираторных инфекций (грипп или ПИ) отдельно или в комбинации с вакцинацией против COVID-19 также приводила к

снижению частоты развития тяжелого и крайне тяжелого течения, летальных исходов у взрослых пациентов с COVID-19 в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон в Российской Федерации. Стоит отметить, что статистически значимые отличия по тяжести течения и летальности COVID-19 между вакцинированными против ПИ и невакцинированными наблюдались только среди пациентов с сопутствующими заболеваниями. Отсутствие статистически значимых отличий в общей когорте пациентов и среди лиц пожилого возраста, вероятно, обусловлено влиянием вмешивающегося фактора (коморбидности).

Сочетанная вакцинация против гриппа и ПИ приводила к снижению тяжести течения заболевания и частоты летальных исходов в общей выборке пациентов и среди пациентов из групп риска в период распространения варианта Дельта. В период распространения варианта Омикрон достоверные отличия между невакцинированными и вакцинированными против гриппа и ПИ наблюдались только в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями. Также стоит отметить, что сочетанная вакцинация против гриппа и ПИ не продемонстрировала значимых преимуществ по сравнению с вакцинацией только против одной из данных инфекций в оба периода. В то же время, среди лиц, вакцинированных комбинациями вакцин против COVID-19 и гриппа или против COVID-19 и ПИ, наблюдались одни из наиболее низких показателей тяжести течения и летальных исходов новой коронавирусной инфекции.

Как в период распространения варианта Дельта, так и в ранний период распространения варианта Омикрон на территории РФ, среди пациентов, вакцинированных комбинацией вакцин против гриппа и COVID-19 отмечалась более низкая частота развития тяжелого и крайне тяжелого течения и летальных исходов новой коронавирусной инфекции по сравнению с вакцинацией только против гриппа или ПИ, а также только против COVID-19 во всех анализируемых когортах. Более низкая частота неблагоприятных исходов COVID-19 у вакцинированных против гриппа в сочетании с COVID-19 по сравнению с вакцинированными только против гриппа может объясняться формированием специфического иммунитета к COVID-19 в случае сочетанной вакцинации. Однако

более низкая частота неблагоприятных исходов COVID-19 в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 по сравнению с вакцинированными COVID-19 первично свидетельствует о преимуществе сочетанной вакцинации, которая может быть обусловлена неспецифическим влиянием вакцинации против гриппа на иммунитет.

Также следует отметить, что эффективность сочетанной вакцинации против гриппа и COVID-19 в отношении тяжести и летальности COVID-19 была сопоставима с ревакцинацией против COVID-19 ($p \geq 0,05$) в общей когорте пациентов в период распространения варианта Дельта в России, и среди лиц в возрасте ≥ 65 лет в оба изучаемых периода. В ранний период распространения варианта Омикрон доля пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и с летальным исходом инфекции была в 1,5 и 3 раза ниже соответственно в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 по сравнению с ревакцинированными ($p < 0,05$). Среди пациентов с сопутствующими заболеваниями частота развития тяжелой и крайне тяжелой форм новой коронавирусной инфекции и ее летальных исходов в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 была значительно ниже по сравнению с ревакцинированными против COVID-19 (в 2,0 и в 2,7 раз соответственно в период распространения варианта Дельта, в 10,25 и в 7,0 раз в период распространения варианта Омикрон, $p < 0,05$). Таким образом, вакцинация против гриппа и COVID-19 обладала преимуществом по сравнению с ревакцинацией против COVID-19 в общей когорте пациентов в ранний период распространения варианта Омикрон и среди пациентов с сопутствующими заболеваниями как в период распространения варианта Дельта, так и в ранний период распространения варианта Омикрон в РФ.

Различия в частоте летальных исходов между группам вакцинированных против COVID-19 и гриппа, против COVID-19 и ПИ, а также против всех трех инфекций в общей когорте и среди лиц из групп риска (с сопутствующими заболеваниями или в возрасте ≥ 65 лет) не были статистически значимыми как в период распространения варианта Дельта, так и в ранний период распространения варианта Омикрон в РФ ($p \geq 0,05$). Доля пациентов с тяжелым и крайне тяжелым

течением COVID-19 среди вакцинированных против гриппа и COVID-19 была достоверно ниже по сравнению с вакцинированными против ПИ и COVID-19 в общей когорте в оба периода, а также среди лиц с сопутствующими заболеваниями в ранний период распространения варианта Омикрон. Статистически значимых отличий между группами вакцинированных против ПИ и COVID-19 и вакцинированных против гриппа, ПИ и COVID-19 не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что как в общей когорте пациентов с COVID-19, так и в группах риска вакцинация против всех трех инфекций не имела преимуществ по сравнению с комбинированной вакцинацией против COVID-19 и гриппа или против COVID-19 и ПИ, а одной из наиболее эффективных комбинаций является сочетание вакцинации против гриппа и COVID-19.

Механизмы влияния вакцинации против гриппа и ПИ на течение COVID-19 до сих пор малоизучены, однако предполагается, что наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены «мимикрией антигена», перекрестной реактивностью антител, эффектом тренированного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов в поствакцинальный период и другими неспецифическими механизмами [155].

В научной литературе описаны случаи коинфекции респираторными патогенами среди пациентов с COVID-19, однако оценки ее распространенности значительно отличаются. По данным систематического обзора и мета-анализа, проведенных в 2021 г., у 19% пациентов с COVID-19 была выявлена коинфекция респираторными патогенами, из них 10% вирусной этиологии и 4% – бактериальной [199]. Результаты другого систематического обзора свидетельствуют о том, что частота коинфекций составляла 0,7%, из них 74,4% связаны с инфицированием вирусом гриппа А [113]. Значительные отличия могут объясняться различными подходами к лабораторной диагностике, особенностями территорий, где проводились исследования, в частности климатическими, группами включенных пациентов, периодом пандемии COVID-19. Однако, данные научной литературы согласуются в том, что коинфекция у пациентов с COVID-19

ассоциирована с более высоким риском тяжелого течения и неблагоприятных исходов заболевания [113, 199, 212]. Таким образом, благоприятное влияние вакцинации против гриппа или ПИ на течение COVID-19 может быть обусловлено специфическим действием вакцин. Учитывая, что наиболее выраженное влияние вакцинация против гриппа или ПИ оказывала на пациентов из групп риска, которые в том числе наиболее подвержены заболеванию респираторными инфекциями и развитию их осложнений, имеются основания предполагать, что часть пациентов переносила COVID-19 легче благодаря снижению частоты или тяжести коинфекций в результате вакцинации против гриппа или ПИ.

В исследовании, проведенном Костиновым М.П. и соавт. показано, что среди медицинских работников с сочетанной вакцинацией против гриппа и ПИ наблюдалась более низкая частота заболеваемости COVID-19 по сравнению с невакцинированными [8]. Также Костиновым М.П. и соавт. было показано, что среди медицинских работников с пневмонией, ранее вакцинированных против гриппа и ПИ, доля среднетяжелого и тяжелого течения была достоверно ниже по сравнению с невакцинированными (0% и 57% соответственно). Среди вакцинированных только против гриппа или ПИ также наблюдалась более низкая частота среднетяжелого и тяжелого течения, но отличия не были статистически значимы [4]. Однако диагноз COVID-19 у пациентов в данном исследовании не был подтвержден, в связи с чем результаты носят предварительный характер.

Немногочисленное количество участников в группах вакцинированных только против ПИ или против гриппа и ПИ может обуславливать отсутствие статистически значимых отличий между ними и невакцинированными пациентами. Кроме того, отмечается влияние вмешивающихся факторов (возраст, сопутствующие заболевания) на частоту летальных исходов среди пациентов, вакцинированных против ПИ. Описанные обстоятельства можно отнести к ограничениям исследования. К ограничениям исследования также можно отнести то, что было невозможно установить был ли ранее пациент инфицирован SARS-CoV-2, что также могло оказывать влияние на полученные результаты.

Таким образом, данные, полученные в результате настоящей диссертационной работы, позволяют получить комплексную картину трех лет эпидемии COVID-19 в Российской Федерации на национальном уровне. Периоды, ассоциированные с различными доминирующими штаммами SARS-CoV-2, имели существенные отличия по уровням показателей заболеваемости и смертности, структуре пациентов, клиническому течению заболевания. Учитывая ключевую роль вакцинации в борьбе с пандемией, был проведен анализ влияния иммунизации против COVID-19 и таких респираторных инфекций, как грипп и ПИ на течение и исходы COVID-19, что позволило подтвердить на больших данных ее положительный эффект в различные периоды эпидемии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены отличия в проявлениях эпидемического процесса между федеральными округами Российской Федерации в шести установленных периодах подъема и снижения заболеваемости COVID-19 с 2020 по 2022 год включительно. В субъектах с наиболее высокой плотностью населения в 2021 году установлена прямая корреляционная связь между охватом вакцинацией против COVID-19 взрослого населения и показателями заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции и обратная корреляционная связь с показателями летальности от COVID-19 в 2021 году.

2. Установлено, что в структуре заболевших COVID-19 в Российской Федерации в 1-й и 2-й периоды подъема и снижения заболеваемости преобладали лица старше 50 лет, тогда как в период распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 – лица моложе 50 лет. Медиана возраста умерших пациентов в 1-й и 2-й периоды и в период распространения варианта Дельта составила 73 года, а в период распространения варианта Омикрон – 77 лет ($p < 0,05$). Частота сопутствующих заболеваний в указанные периоды достоверно снижалась среди заболевших COVID-19 (25,8, 20,0, 16,9 и 8,7% соответственно, $p < 0,05$), но не имела статистически значимых отличий в группе умерших (75,3, 77,5, 73,9 и 75,8% соответственно, $p \geq 0,05$).

3. У невакцинированных пациентов с COVID-19, выявленных в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон в Российской Федерации, частота тяжелого и крайне тяжелого течения, а также летальных исходов была значительно выше по сравнению с вакцинированными только против COVID-19 или в комбинации с другими респираторными инфекциями (грипп или пневмококковая инфекция), а также по сравнению с вакцинированными только против гриппа ($p < 0,05$). Среди лиц с сопутствующими заболеваниями, вакцинированными только против пневмококковой инфекции, наблюдалась значительно более низкая частота тяжелого и крайне тяжелого течения и летальных исходов по сравнению с невакцинированными ($p < 0,05$).

4. Среди вакцинированных пациентов с COVID-19 в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон в Российской Федерации наиболее низкая частота тяжелого и крайне тяжелого течения и летальных исходов наблюдалась при использовании комбинации вакцин от COVID-19 и гриппа по сравнению с привитыми только против COVID-19 (первично), гриппа или пневмококковой инфекции ($p < 0,05$). Вакцинация против трех инфекций (COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции) не обеспечивала достоверного снижения частоты летальных исходов по сравнению с вакцинацией против COVID-19 и гриппа или против COVID-19 и пневмококковой инфекции ($p \geq 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом значимого влияния возникающих вариантов SARS-CoV-2 на эпидемический процесс COVID-19 необходимо продолжить мониторинг заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции, а также циркулирующих геновариантов вируса.
2. С целью формирования приверженности населения к вакцинации против острых респираторных инфекций рекомендуется использовать полученные в работе данные о протективном влиянии первичной вакцинации и ревакцинации против COVID-19, а также вакцинации против гриппа или пневмококковой инфекции на течение и исходы новой коронавирусной инфекции.
3. Для повышения уровня информированности медицинских работников рекомендуется внедрять в программу подготовки информацию о ключевых клинико-эпидемиологических характеристиках пациентов с новой коронавирусной инфекцией, принципах вакцинопрофилактики и преимуществах вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 в Российской Федерации после перехода SARS-CoV-2 в группу сезонных респираторных инфекций.
2. Анализ клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с COVID-19 с учетом эволюции SARS-CoV-2.
3. Оценка влияния изолированной или сочетанной вакцинопрофилактики COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции на клиническое течение и исходы COVID-19 в зависимости от различных хронических заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИ – пневмококковая инфекция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

СРБ – С-реактивный белок

ФО – федеральный округ

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

IgM – иммуноглобулины класса М

IgG – иммуноглобулины класса G

SARS-CoV-2 – новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амлаев, К.Р. Информационно-коммуникационные технологии в медицине / К.Р. Амлаев, С.А. Бакунц // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – Т.30. – №4. – С. 629-638.
2. Балльная оценка риска заражения COVID-19 по социально-гигиеническим и поведенческим показателям / Т.С. Исютина-Федоткова, Д.Ю. Казиева, В.А. Сухов, О.В. Митрохин // Анализ риска здоровью. – 2021. – №4. – С. 17-25.
3. Беляков, В.Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции) / В.Д. Беляков // Паразитология. – 1986. – Т.20. – №4. – С. 249-255.
4. Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых / М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева, А.Е. Власенко [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22. – №4. – С. 56-66.
5. Вариант омикрон вируса SARS-CoV-2: способность вызывать заболевание у лиц, имеющих иммунитет против COVID-19, сформированный в результате вакцинации или ранее перенесенного заболевания / Т.Е. Сизикова, О.В. Чухраля, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич // Вестник войск РХБ защиты. – 2022. – Т.6. – №1. – С. 44-55.
6. Влияние вакцинации против COVID-19 на течение и исходы новой коронавирусной инфекции: ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических и лабораторных показателей у госпитализированных пациентов / А.А. Фомичева, Н.Н. Пименов, А.Э. Цыганкова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – Т.29. – №1. – С.18-28.
7. Влияние вакцинации против гриппа на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 у детей / Ю.В. Пономарева, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т.18. – №3. – С. 88-94.
8. Влияние вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и SARS-CoV-2 на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 у медицинских работников

отдельного учреждения (эпидемиологические исследования) / М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева, Н.Ф. Никитюк [и др.] // Инфекционные болезни. – 2024. – Т.22. – №2. – С. 40-51.

9. Влияние комбинированной вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции на смертность при коронавирусной инфекции / А.М. Осадчук, А.С. Шпигель, И.А. Золотовская [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т.116. – №1. – С. 36-40.

10. Возрастная структура пациентов с COVID-19 в динамике эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции в Ростовской области / Т.И. Твердохлебова, А.Г. Суладзе, А.А. Рындич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т.21. – №1. – С. 49-58.

11. Возрастные особенности заболеваемости населения в условиях пандемии COVID-19 / М.В. Кизеев, А.В. Лазарев, В.В. Валеев [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – №30(спецвыпуск). – С. 1023-1026.

12. Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 80 с .

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2022. – 260 с.

14. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный эпиднадзор за случаями инфекции человека, вызванной новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации 31 января 2020 г. 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. – Текст : электронный.

15. Всемирная организация здравоохранения. Механизмы передачи вируса SARS-CoV-2 и их значение для выбора мер профилактики. 2020. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333114/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-rus.pdf. – Текст : электронный.

16. Всемирная организация здравоохранения. Определения случая COVID-19, ВОЗ. – URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. – Текст : электронный.
17. Всемирная организация здравоохранения. Эпидемиологический надзор за COVID-19. Временное руководство, 22 июля 2022 г. 2022. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360580/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2022.2-rus.pdf>. – Текст : электронный.
18. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №3. – С. 27-35.
19. Гендерно-возрастные особенности формирования гуморального иммунного ответа на вакцинацию от COVID-19 / В.В. Шустов, А.Н. Цибин, В.А. Гуцин [и др.] // Лабораторная служба. – 2022. – Т.11. – №3. – С. 17-23.
20. Годков, М.А. Динамика и гендерно-возрастные особенности эпидемического процесса COVID-19 в городе Москве (итоги скринингового обследования за 1,5 года) / М.А. Годков, В.В. Шустов, Е.А. Кашолкина // Лабораторная служба. – 2021. – Т.10. – №4. – С. 30-37.
21. Гольдштейн, Э.М. Факторы, влияющие на смертность от новой коронавирусной инфекции в разных субъектах Российской Федерации / Э.М. Гольдштейн // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т.97. – №6. – С. 604-607.
22. Гуцин, В.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дис. ... д-ра биол. наук: 3.2.2.; 1.5.10 / Гуцин Владимир Алексеевич. - М., 2022. - 303 с.
23. Заседание президиума Координационного совета при Правительстве по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации. – URL: <http://government.ru/news/41349/>. – Текст : электронный.

24. Иванов, А.В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств / А.В. Иванов // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. – 2021. – Т.1. – №1. – С. 10-15.
25. Каира, А.Н. Некоторые особенности проявления эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации на этапе продолжающейся пандемии / А.Н. Каира, А.А. Мурзина // Санитарный врач. – 2022. – №12. – С. 881-893.
26. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, С.В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2022. – Т.99. – №3. – С. 287-299.
27. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.61. – №2. – С. 4-14.
28. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А.В. Молочков, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Огнева, [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т.48. – С. 1-10.
29. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А.Л. Вёрткин, А.Р. Аскарров, О.В. Зайратьянц, М.А. Рудницкая // Лечащий врач. – 2022. – №7-8(25). – С. 10-13.
30. Коронавирусная инфекция у детей, вакцинированных против респираторных инфекций / И.Н. Черезова, Н.Х. Габитова, Ю.А. Шарифуллина, А.Ф. Мустафина // Практическая медицина. – 2022. – Т.20. – №3. – С. 55-59.
31. Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (в 2022–2023 гг.) / Л.С. Карпова, М.Ю. Пелих, Н.М. Поповцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2024. – Т.23. – №2. – С. 36-49.

32. Корхмазов, В.Т. Результаты использования кластерного анализа для оценки различий между субъектами Российской Федерации по уровню смертности от COVID-19 / В.Т. Корхмазов, В.И. Перхов // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – №1. – С. 65-71.
33. Лисицын, Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник – 2-е изд. / Ю.П. Лисицын ; Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.: ил.; ISBN 978-5-9704-1403-3. – Текст : непосредственный.
34. Махова, В.В. Особенности эпидемического процесса и эпидемические риски COVID-19 в субъектах Северного Кавказа / В.В. Махова, О.В. Малецкая, А.Н. Куличенко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22. – №1. – С. 74-81.
35. Мероприятия по снижению рисков заболевания COVID-19 сотрудников и пациентов противотуберкулезных медицинских учреждений в период пандемии: методические рекомендации № 48 / Сост.: Е.М. Богородская, И. В. Ноздреватых, Е.А. Котова [и др.]. – М.: ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 2024. – 66 с.
36. Методические рекомендации МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 30 марта 2020 г.). – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73764248/?ysclid=mc80eb187y4609868> 19. – Текст : электронный.
37. Морозова, Ю.А. Цифровая трансформация российского здравоохранения как фактор развития отрасли / Ю.А. Морозова // Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2020. – №2. – С. 36-47.
38. Мурзина, А.А. Оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников медицинских организаций Московской области : психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы: дис. ... канд. мед. наук: 3.2.7.; 3.2.2 / Мурзина Алёна Андреевна. - М., 2024. - 175 с.

39. О расширении сети лабораторий для тестирования на новую коронавирусную инфекцию. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23841. – Текст : электронный.
40. Об исследовании коронавирусов у летучих мышей. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15233. – Текст : электронный.
41. Общая характеристика непараметрических методов оценки статистической связи / В.А. Андреева, А.В. Будлянская, М.О. Елфимова, О.С. Кошевой // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2013. – Т.7. – №3. – С. 221-225.
42. Опыт использования популяционного регистра родов для оценки распространенности инфекций, передаваемых половым путем / В.А. Постоев, Л.И. Меньшикова, Т.А. Воробьева [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – №2. – С. 190-206.
43. Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в начальный период пандемии COVID-19 / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т.20. – №3. – С. 8-18.
44. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л.С. Карпова, А.Б. Комиссаров, К.А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22. – №2. – С. 23-36.
45. Особенности эпидемического процесса COVID-19 и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в период распространения варианта дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации. / А.А. Фомичева, Н.Н. Пименов, С.В. Комарова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2024. – Т.16. – №3. – С.45-55.
46. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 / Т.А.

Семенов, В.Г. Акимкин, Е.И. Бурцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21. – №4. – С. 4-15.

47. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – №4. – С. 99-105.

48. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т.150. – №6. – С. 18-22.

49. Оценка специфического Т-клеточного иммунного ответа к SARS-CoV-2 при коронавирусной инфекции COVID-19 и вакцинопрофилактике Гам-КОВИД-Вак / Н.Г. Плехова, Т.С. Ситдикова, А.А. Дубий [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т.25. – №3. – С. 267-274.

50. Оценка эпидемиологических эффектов вакцинации от COVID-19 в странах мира: поперечное исследование / Т.М. Смирнова, В.Н. Крутько, О.В. Митрохин, Н.И. Брико // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22. – №5. – С. 20-32.

51. Оценка эффективности вакцинации Спутником V от COVID-19 сотрудников ОАО «Российские железные дороги» / Н.А. Костенко, Е.А. Жидкова, А.А. Горяев [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21. – №5. – С. 29-37.

52. Оценка эффективности иммунизации населения Санкт-Петербурга против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / М.Г. Дарьина, А.В. Любимова, Ю.С. Светличная [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21. – №5. – С. 21-28.

53. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов – Москва : Издательство РАМН, 2000.

54. Попова, А.Ю.. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 / А.Ю. Попова, А.А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т.11. – №4. – С. 609-616.

55. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 декабря 2020 г. № 1307н «О внесении изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н».
56. Прогностическая модель исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на продвинутых стадиях заболевания / А.Э. Цыганкова, А.Н. Герасимов, С.А. Потекаева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т.27. – №3. – С. 148-163.
57. Профилактическая эффективность отечественных вакцин против новой коронавирусной инфекции при иммунизации сотрудников медицинских организаций / И.В. Фельдблюм, Т.М. Репин, М.Ю. Девятков [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22. – №1. – С. 22-27.
58. Проявления эпидемического процесса и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в раннем периоде эпидемии COVID-19 в России / А.А. Фомичева, Н.Н. Пименов, С.В. Комарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – Т.29. – №2. – С.92-107.
59. Реальность и перспективы пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, О.В. Шаталова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21. – №5. – С. 89-97.
60. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19 / А.С. Колбин, Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балыкина [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2021. – №1. – С. 24-34.
61. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) / Л.С. Карпова, К.А. Столяров, Н.М. Поповцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21. – №2. – С. 4-16.
62. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы / В.Г. Акимкин, Т.А. Семененко, К.Ф. Хафизов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2024. – Т.101. – №2. – С. 163-172.

63. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19 / В.Г. Акимкин, Т.А. Семенов, Д.В. Дубоделов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т.79. – №1. – С. 33-41.
64. Течение Covid-19 у вакцинированных пациентов / Ю.П. Линец, С.В. Артюхов, А.Н. Казанцев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т.10. – №4. – С. 636-641.
65. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи / В.В. Тестов, С.А. Стерликов, И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т.98. – №11. – С. 6-11.
66. Характеристика эпидемиологической ситуации COVID-19 в Санкт-Петербурге / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Е.Н. Колосовская [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2021. – Т.98. – №5. – С. 497-511.
67. Характеристика эпидемического процесса COVID-19 в Москве и поиск возможных факторов, определяющих тенденции наблюдаемых изменений / В.А. Гущин, А.А. Почтовый, Д.Д. Кустова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2023. – Т.100. – №4. – С.267-284.
68. Характеристики варианта дельта (B.1.617) вируса SARS-CoV-2 – доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России / Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев, Д.А. Кутаев, С.В. Борисевич // Вестник войск РХБ защиты. – 2021. – Т.5. – №4. – С. 353-365.
69. Черкасский, Б.Л. Эпидемиологический надзор: Лекция / Б.Л. Черкасский – Москва : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. – 24 с.
70. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности инфекции COVID-19 в пятую волну пандемии в субъектах Дальневосточного федерального округа Российской Федерации / О.Е. Троценко, Т.В. Корита, В.О. Котова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. – №42. – С. 54-69.

71. Эпидемиологические особенности COVID-19 и характеристики пациентов в раннем периоде распространения варианта Омикрон SARS-COV-2 в Российской Федерации / А.А. Фомичева, Н.Н. Пименов, С.В. Комарова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2024. – Т.23. – №4. – С.116-127.
72. Эпидемиологические особенности динамики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Республике Саха (Якутия) / А.А. Борисова, Н.Д. Попова, А.И. Кычкина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т.115. – №1. – С. 84-87.
73. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции на территории Липецкой области в 2020 г. / Ю.В. Очкасова, В.В. Коротков, С.И. Савельев [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – Т.29. – №8. – С. 63-68.
74. Эпидемиологический надзор за инфекциями с разными механизмами передачи возбудителя, гельминтозами и иммунопрофилактикой : методическое пособие / Н.М. Коза, И.В., Фельдблюм, В.И. Сергевнин [и др.]. – Екатеринбург : УГМУ, 2009 – 53 с.
75. Эпидемиология: учебник: в 2 томах. Т. 1 / Н.И. Брико, Л.П. Зуева, В.И. Покровский [и др.]. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 832 с.
76. Эпидемические проявления COVID-19 в Волгоградской области в период 2020-2021 гг. / С.К. Удовиченко, Д.Н. Никитин, К.В. Жуков [и др.] // Вестник Вологоградского Государственного Медицинского Университета. – 2021. – Т.18. – №4. – С. 30-37.
77. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: детерминанты и проявления / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, С.С. Смирнова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т.12. – №3. – С. 8-17.
78. Этиологическая структура внебольничных пневмоний в период эпидемии COVID-19 / В.И. Сергевнин, М.В. Рожкова, К.В. Овчинников, Е.Ж. Кузовникова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2024. – Т.23. – №1. – С. 51-56.

79. A Comparative Retrospective Study of COVID-19 Responses in Four Representative Asian Countries / X. Wang, L. Shi, Y. Zhang [et al.] // Risk Management and Healthcare Policy. – 2022. – Vol. 15. – P. 13-25.
80. A comparison of 2020 health policy responses to the COVID-19 pandemic in Canada, Ireland, the United Kingdom and the United States of America / L. Unruh, S. Allin, G. Marchildon [et al.] // Health Policy (Amsterdam, Netherlands). – 2022. – Vol. 126. – №5. – P. 427-437.
81. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies / S. Chatterjee, M. Bhattacharya, S. Nag [и др.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – №1. – P.167.
82. A narrative review of alternative transmission routes of COVID 19: what we know so far / A. Arienzo, V. Gallo, F. Tomassetti [et al.] // Pathogens and Global Health. – 2023. – Vol. 117. – №8. – P. 681-695.
83. A single mass gathering resulted in massive transmission of COVID-19 infections in Malaysia with further international spread / N.F. Che Mat, H.A. Edinur, MKA Abdul Razab [et al.] // Journal of Travel Medicine. – 2020. – Vol. 27. – №3. – P. taaa059.
84. A Systematic Review on the Investigation of SARS-CoV-2 in Semen / D.C. Gonzalez, K. Khodamoradi, R. Pai [et al.] // Research and reports in urology. – 2020. – Vol. 12. – P. 615-621.
85. Abdollahpour, S. Do Not Neglect the Covid-19 Transmission Through Sexual Intercourse / S. Abdollahpour, A.S. Badiie, T. Khadivzadeh // J Sex Marital Ther. – 2021. – Vol. 47. – №7. – P. 731-737.
86. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires, Argentina / V. Pagotto, A. Ferloni, S.M. Mercedes [et al.] // Medicina. – 2021. – Vol. 81. – №3 – P. 408-414.
87. Akkiz, H. Implications of the Novel Mutations in the SARS-CoV-2 Genome for Transmission, Disease Severity, and the Vaccine Development / H. Akkiz // Frontiers in medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 636532.

88. Analysis of SARS-CoV-2 isolates, namely the Wuhan strain, Delta variant, and Omicron variant, identifies differential immune profiles / S. Shahbaz, N. Bozorgmehr, J. Lu [et al.] // *Microbiology spectrum*. – 2023. – Vol. 11. – №5. – P. e0125623.
89. Anosmia and Ageusia as Predictive Signs of COVID-19 in Healthcare Workers in Italy: A Prospective Case-Control Study / G. La Torre, A.P. Massetti, G. Antonelli [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9. – №9 – P. 2870.
90. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis / E. Mutiawati, M. Fahriani, S.S. Mamada [et al.] // *F1000Research*. – 2021. – Vol. 10. – P. 40.
91. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies | COVID-19 Treatment Guidelines. – URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>. – Текст : электронный.
92. Apel, J. The effect of a nighttime curfew on the spread of COVID-19 / J. Apel, N. Rohde, J. Marcus // *Health Policy*. – 2023. – Vol. 129. – P. 104712.
93. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19 / B.K. Tan, S. Mainbourg, A. Friggeri [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. – №10. – P. 970-979.
94. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19 / J. Xie, N. Covassin, Z. Fan [et al.] // *Mayo Clinic proceedings*. – 2020. – Vol. 95. – №6. – P. 1138-1147.
95. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China / A. Pan, L. Liu, C. Wang [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – №19. – P. 1915-1923.
96. Asymptomatic infection and transmission of COVID-19 among clusters / K. Ravindra, V.S. Malik, B.K. Padhi [et al.] // *Public health*. – 2022. – Vol. 203. – P. 100-109.
97. Australian Institute of Health and Welfare. Australian COVID-19 linked data set. – URL: <https://www.aihw.gov.au/reports-data/covid-linked-data-set/about>. – Текст : электронный.

98. Bacterial co-infection at hospital admission in patients with COVID-19 / E. Moreno-García, P. Puerta-Alcalde, L. Letona [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2022. – Vol. 118. – P. 197-202.
99. Beyond the Pandemic: COVID-19 Pandemic Changed the Face of Life / S.A.M. Khalifa, M.M. Swilam, A.A.A. El-Wahed [et al.] // *International journal of environmental research and public health.* – 2021. – Vol. 18. – №11. – P. 5645.
100. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta [et al.] // *BMJ evidence-based medicine.* – 2021. – Vol. 26. – №3. – P. 107-108.
101. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? / S. Katzenschlager, A.J. Zimmer, C. Gottschalk [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16. – №7. – P. e0255154.
102. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Sahranavard, A. Akhavan Rezayat, M. Zamiri Bidary [et al.] // *Archives of Iranian medicine.* – 2021. – Vol. 24. – №2. – P. 152-163.
103. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) : a systematic review and meta-analysis / Y.H. Zhao, L. Zhao, X.C. Yang, P. Wang // *Reviews in cardiovascular medicine.* – 2021. – Vol. 22. – №1. – P. 159-165.
104. CDC. Clinical Care Information for COVID-19. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html>. – Текст : электронный.
105. CDC. COVID-19 Vaccination. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>. – Текст : электронный.
106. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, 2020-2021 / S.J. Olsen, A.K. Winn, A.P. Budd [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* – 2021. – Vol. 70. – №29. – P. 1013-1019.
107. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during B.1.1.529 (Omicron) dominance compared to B.1.617.2 (Delta) in 89 German hospitals / J. Leiner, V. Pellissier, S. Hohenstein [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2022. – Vol. 22. – P. 802.

108. Characterization of the enhanced infectivity and antibody evasion of Omicron BA.2.75 / Y. Cao, W. Song, L. Wang [et al.] // *Cell host & microbe*. – 2022. – Vol. 30. – №11. – P. 1527-1539.e5.
109. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. / Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Eur Radiol*. – 2020. – Vol. 30. – №8. – P. 4381-4389.
110. Chousterman, B.G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis / B.G. Chousterman, F.K. Swirski, G.F. Weber // *Seminars in immunopathology*. – 2017. – Vol. 39. – №5. – P. 517-528.
111. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China / W. Yang, S. Yang, L. Wang [et al.] // *Virol Sin*. – 2022. – Vol. 37. – №5. – P. 704-715.
112. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review / R. da Rosa Mesquita, LC. Francelino Silva Junior, F.M. Santos Santana [et al.] // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2021. – Vol. 133. – №7-8. – P. 377–382.
113. Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses: A systematic review and meta-analysis / T.L. Dao, V.T. Hoang, P. Colson [и др.] // *Journal of Clinical Virology Plus*. – 2021. – Vol. 1. – №3. – P. 100036.
114. Comparative analysis of viral infection outcomes in human seminal fluid from prior viral epidemics and Sars-CoV-2 may offer trends for viral sexual transmissibility and long-term reproductive health implications / J.F.W. Pike, E.L. Polley, D.Y. Pritchett [et al.] // *Reproductive Health*. – 2021. – Vol. 18. – №1. – P. 123.
115. Comparison of SARS-Cov-2 omicron variant with the previously identified SARS-Cov-2 variants in Egypt, 2020-2022: insight into SARS-Cov-2 genome evolution and its impact on epidemiology, clinical picture, disease severity, and mortality / A. Kandeel, Y. Moatasim, M. Fahim [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2023. – Vol. 23. – №1. – P. 542.
116. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / Coronaviridae Study Group of the International

Committee on Taxonomy of Viruses // Nature microbiology. – 2020. – Vol. 5. – №4. – P. 536-544.

117. Coronavirus Disease Case Definitions, Diagnostic Testing Criteria, and Surveillance in 25 Countries with Highest Reported Case Counts / A.B. Suthar, S. Schubert, J. Garon [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 28. – №1. – P. 148-156.

118. Coronavirus Pandemic (COVID-19) / E. Mathieu, H. Ritchie, L. Rodés-Guirao [et al.] // SCIRP. – 2020. – URL: [https:// ourworldin data.org/coronavirus](https://ourworldindata.org/coronavirus). – Текст : электронный.

119. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies / P. Pellicori, G. Doolub, C.M. Wong [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2021. – Vol. 3. – №3. – P. CD013879.

120. COVID-19 and Respiratory Virus Co-Infections: A Systematic Review of the Literature / H.C. Maltezou, A. Papanikolopoulou, S. Vassiliu [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – №4. – P. 865.

121. COVID-19 due to the B.1.617.2 (Delta) variant compared to B.1.1.7 (Alpha) variant of SARS-CoV-2: a prospective observational cohort study / K. Kläser, E. Molteni, M. Graham [et al.] // Scientific reports. – 2022. – Vol. 12. – №1. – P. 10904.

122. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21 / COVID-19 Excess Mortality Collaborators // The Lancet. – 2022. – Vol. 399. – №10334. – P. 1468.

123. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions / S. Montazersaheb, S.M. Hosseiniyan Khatibi, M.S. Hejazi [et al.] // Virology Journal. – 2022. – Vol. 19. – №1. – P. 92.

124. COVID-19 patients' clinical profile and outcome with respect to their vaccination status: a prospective observational multicentre cohort study during third wave in Western India / A.K. Patel, D. Patel, M. Shevkani [et al.] // Indian journal of medical microbiology. – 2023. – Vol. 41. – P. 28-32.

125. COVID-19 transmission: a rapid systematic review of current knowledge / P. Mourmouris, L. Tzelves, C. Roidi, A. Fotsali // *Osong Public Health and Research Perspectives*. – 2021. – Vol. 12. – №2. – P. 54-63.
126. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А. Плоскирева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2022. – Т.99. – №3. – С.269-286.
127. CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients / L. Wang, L.M. Yang, S.F. Pei [et al.] // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2021. – Vol. 81. – №8. – P. 679-686.
128. Cucinotta, D. WHO Declares COVID-19 a Pandemic / D. Cucinotta, M. Vanelli // *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. – 2020. – Vol. 91. – №1. – P. 157-160.
129. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z.L. Shi // *Nature reviews. Microbiology*. – 2019. – Vol. 17. – №3. – P. 181-192.
130. Dessie, Z.G. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / Z.G. Dessie, T. Zewotir // *BMC infectious diseases*. – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. 855.
131. Detection and Isolation of SARS-CoV-2 in Serum, Urine, and Stool Specimens of COVID-19 Patients from the Republic of Korea / J.M. Kim, H.M. Kim, E.J. Lee [et al.] // *Osong Public Health and Research Perspectives*. – 2020. – Vol. 11. – №3. – P. 112-117.
132. Diabetes as a risk factor of death in hospitalized COVID-19 patients - an analysis of a National Hospitalization Database from Poland, 2020 / M. Kania, B. Koń, K. Kamiński [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1161637.
133. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control / R.W. Peeling, D.L. Heymann, Y.Y. Teo, P.J. Garcia // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 399. – №10326. – P. 757-768.
134. Ding, D. China's COVID-19 Control Strategy and Its Impact on the Global Pandemic / D. Ding, R. Zhang // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 857003.

135. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) / J.J.A. van Kampen, D.A.M.C. van de Vijver, P.L.A. Fraaij [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12. – №1. – P. 267.
136. Effect of changing case definitions for COVID-19 on the epidemic curve and transmission parameters in mainland China: a modeling study / T. Tsang, P. Wu, Y. Lin [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2020. – Vol. 5. – №5. – P. e289-296.
137. Effect of covid-19 vaccination on long covid : systematic review / O. Byambasuren, P. Stehlik, J. Clark [et al.] // *BMJ medicine*. – 2023. – Vol. 2. – №1. – P. e000385.
138. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants / D.W. Eyre, D. Taylor, M. Purver [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2022. – Vol. 386. – №8. – P. 744-756.
139. Effect of national and local lockdowns on the control of COVID-19 pandemic: a rapid review / S. Caristia, M. Ferranti, E. Skrami [et al.] // *Epidemiologia e prevenzione*. – 2020. – Vol. 44. – №5-6(S.2). – P. 60-68.
140. Effectiveness of COVID-19 Vaccination on Transmission: A Systematic Review / A. Oordt-Speets, J. Spinardi, C. Mendoza [et al.] // *COVID*. – 2023. – Vol. 3. – №10. – P. 1516-1527.
141. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis / S. Talic, S. Shah, H. Wild [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 375. – P. e068302.
142. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79 : a retrospective cohort study in Argentina / S. González, S. Olszewicki, M. Salazar [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 40. – P. 101126.
143. Efficacy and Safety of Tixagevimab/Cilgavimab to Prevent COVID-19 (Pre-Exposure Prophylaxis): A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Alhumaid, A. Al Mutair, J. Alali [et al.] // *Diseases*. – 2022. – Vol. 10. – №4. – P.118.

144. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – №10223. – P. 507-513.
145. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, E.S. Heilbrunn, A.E. Ssentongo [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – №1. – P. 6283.
146. Epidemiology of COVID-19 : A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D.Q. Huang, B. Zou [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93. – №3. – P. 1449-1458.
147. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-implementation-covid-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans>. – Текст : электронный.
148. European Medicines Agency. Evusheld. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld>. – Текст : электронный.
149. Evaluating COVID-19 reporting data in the context of testing strategies across 31 low- and middle-income countries / M.M. Van Gordon, K.A. McCarthy, J.L. Proctor, B.L. Hagedorn // *Int J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 110. – P. 341-352.
150. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – №6. – P. 1831-1833.e3.
151. Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy / E. I. Patterson, G. Elia, A. Grassi [et al.] // *Nature communications*. – 2020. – Vol. 11. – №1. – P. 6231.
152. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant / P. Elliott, D. Haw, H. Wang [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 374. – №6574. – P. eab19551.

153. Factors associated with the difference between the incidence and case-fatality ratio of coronavirus disease 2019 by country / J. Kim, K. Hong, S. Yum [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11. – №1. – P. 18938.
154. Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: a population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome / R. Amin, M.R. Sohrabi, A.R. Zali, K. Hannani // *BMC infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22. – №1. – P. 906.
155. Global Temporal Patterns of Age Group and Sex Distributions of COVID-19 / R. Leong, T.J. Lee, Z. Chen [et al.] // *Infectious disease reports*. – 2021. – Vol. 13. – №2. – P. 582-596.
156. Hanafy, A.S. Potential impact of combined influenza and pneumococcal vaccines on the severity of respiratory illness in COVID-19 infection among type 2 diabetic patients / A.S. Hanafy, W.M. Seleem, H.A. Elkattawy // *Clinical and experimental medicine*. – 2023. – Vol. 23. – P. 141-150.
157. Hardenbrook, N.J. A structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly / N.J. Hardenbrook, P. Zhang // *Current opinion in virology*. – 2022. – Vol. 52. – P. 123-134.
158. Harrison, A.G. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis / A.G. Harrison, T. Lin, P. Wang // *Trends in Immunology*. – 2020. – Vol. 41. – №12. – P. 1100-1115.
159. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study / K.A. Twohig, T. Nyberg, A. Zaidi [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22. – №1. – P.35-42.
160. Identification of SARS-CoV-2 variants in indoor dust / J. van Dusen, H. LeBlanc, N. Nastasi [et al.] // *PLoS ONE*. – 2024. – Vol. 19. – №2. – P. e0297172.
161. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins / T.T. Lam, N. Jia, Y.W. Zhang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 583. – №7815. – P. 282-285.
162. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19: A Systematic Review / R. Raina, Z.A. Mahajan, P. Vasistha [et al.] // *Blood purification*. – 2022. – Vol. 51. – №3. – P. 199-212.

163. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021 / F. Campbell, B. Archer, H. Laurenson-Schafer [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2021. – Vol. 26. – №24. – P. 2100509.
164. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases / A.W. Byrne, D. McEvoy, A.B. Collins [et al.] // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10. – №8. – P. e039856.
165. Influenza and pneumococcal vaccinations are not associated to COVID-19 outcomes among patients admitted to a university hospital / R. Pastorino, L. Villani, D.I. La Milia [et al.] // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39. – №26. – P. 3493-3497.
166. Influenza Vaccination and Health Outcomes in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study / P.D. Pedote, S. Termite, A. Gigliobianco [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – №4. – P. 358.
167. Institute of Medicine Forum on Microbial Threats. Infectious Disease Emergence: Past, Present, and Future / Institute of Medicine Forum on Microbial Threats // *Microbial Evolution and Co-Adaptation: A Tribute to the Life and Scientific Legacies of Joshua Lederberg: Workshop Summary*. Washington (DC) : National Academies Press (US). 2009. – PMID 20945572
168. Interaction between travel restriction policies and the spread of COVID-19 / X. Meng, M. Guo, Z. Gao, L. Kang // *Transport policy*. – 2023. – Vol. 136. – P. 209-227.
169. International Committee on Taxonomy of Viruses. Taxon Details. – URL: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202201868. – Текст : электронный.
170. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. – URL: <https://view-hub.org>. – Текст : электронный.
171. Ioannidis, J.P.A. Estimates of COVID-19 deaths in Mainland China after abandoning zero COVID policy / J.P.A. Ioannidis, F. Zonta, M. Levitt // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2023. – Vol. 53. – №4. – P. e13956.
172. Jeganathan, K. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review / K. Jeganathan, A.B. Paul // *Obstetric Medicine*. – 2022. – Vol. 15. – №2. – P. 91-98.

173. Kong, J.D. Social, economic, and environmental factors influencing the basic reproduction number of COVID-19 across countries / J.D. Kong, E.W. Tekwa, S.A. Gignoux-Wolfsohn // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – №6. – P. e0252373.
174. Kuehn, B.M. Delta Variant Wasn't Linked With More Severe Disease / B.M. Kuehn // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326. – №22. – P. 2251.
175. Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia / M.R. Gitman, M.V. Shaban, A.E. Paniz-Mondolfi, E.M. Sordillo // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – №7. – P. 1270.
176. Li, Y. Effectiveness of Localized Lockdowns in the COVID-19 Pandemic / Y. Li, E.A. Undurraga, J.R. Zubizarreta // *American Journal of Epidemiology*. – 2022. – Vol. 191. – №5. – P. 812-824.
177. Longitudinal Study after Sputnik V Vaccination Shows Durable SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Reduced Viral Variant Escape to Neutralization over Time / M.M. Gonzalez Lopez Ledesma, L. Sanchez, D.S. Ojeda [et al.] // *mBio*. – 2022. – Vol. 13. – №1. – P. e0344221.
178. Low levels of neutralizing antibodies against XBB Omicron subvariants after BA.5 infection / J. Yang, W. Hong, H. Lei [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2023. – Vol. 8. – №1. – P. 252.
179. Low risk of SARS-CoV-2 in blood transfusion / M. Owusu, A.A. Sylverken, P. El-Duah [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – №4. – P. e0249069.
180. Ludvigsson, J.F. The first eight months of Sweden's COVID-19 strategy and the key actions and actors that were involved / J.F. Ludvigsson // *Acta Paediatr*. – 2020. – Vol. 109. – №12. – P. 2459-2471.
181. Mahase, E. Covid-19: Lockdowns and masks helped reduce transmission, expert group finds / E. Mahase // *BMJ*. – 2021. – Vol. 382. – P. 1959.
182. Manathunga S.S. A comparison of transmissibility of SARS-CoV-2 variants of concern / S.S. Manathunga, I.A. Abeyagunawardena, S.D. Dharmaratne // *Virology Journal*. – 2023. – Vol. 20. – №1. – P.59.
183. Mechanisms of COVID-19-associated olfactory dysfunction / K. Chang, T. Zaikos, N. Kilner-Pontone, C.Y. Ho // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2024. – Vol. 50. – №2. – P. e12960.

184. Meekins, D.A. Natural and Experimental SARS-CoV-2 Infection in Domestic and Wild Animals / D.A. Meekins, N.N. Gaudreault, J.A. Richt // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13. – №10. – P.1993.
185. Morens, D.M. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19 / D.M. Morens, A.S. Fauci // *Cell*. – 2020. – Vol. 182. – №5. – P. 1077-1092.
186. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis / K.F. Baker, A.T. Hanrath, I. van der Schim Loeff [et al.] // *Clinical medicine*. – 2021. – Vol. 21. – №2. – P. 84-89.
187. Neurological and Head/Eyes/Ears/Nose/Throat Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Ganesh, I.R. Reis, M. Varma [et al.] // *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2021. – Vol. 49. – №4. – P. 514-531.
188. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine-Elicited Antibodies / T. Tada, H. Zhou, M.I. Samanovic [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 797589.
189. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern(VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants / V.A. Gushchin, I.V. Dolzhikova, A.M. Shchetinin [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – №7. – P. 779.
190. Nextstrain. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with subsampling focused globally since pandemic start / Nextstrain. – URL: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time?dmax=2022-12-31&dmin=2020-01-01>. – Текст : электронный.
191. No evidence of SARS-CoV-2 transmission through transfusion of human blood products: A systematic review / W.F. Mawalla, B.J. Njiro, G.M. Bwire [et al.] // *eJHaem*. – 2021. – Vol. 2. – №3. – P. 601-606.
192. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? / C. Jung, D. Kmiec, L. Koepke [et al.] // *Journal of virology*. – 2022. – Vol. 96. – №6. – P. e0207721.

193. Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant / Y. Sun, W. Lin, W. Dong, J. Xu // *Journal of biosafety and biosecurity*. – 2022. – Vol. 4. – №1. – P. 33-37.
194. Parums, D.V. Editorial: The XBB.1.5 ('Kraken') Subvariant of Omicron SARS-CoV-2 and its Rapid Global Spread / D.V. Parums // *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. – 2023. – Vol. 29. – P. e939580.
195. Poor neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron BQ.1.1 and XBB in Norway in October 2022 / E.L. Vikse, E. Fossum, M.S. Erdal [et al.] // *Influenza and other respiratory viruses*. – 2023. – Vol. 17. – №6. – P. e13144.
196. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis / A. Booth, A.B. Reed, S. Ponzo [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – №3. – P. e0247461.
197. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2 / S.J. Zost, P. Gilchuk, J.B. Case [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584. – №7821. – P. 443-449.
198. Predictors of COVID-19 epidemics in countries of the World Health Organization African Region / F. Zhang, H. Karamagi, N. Nsenga [et al.] // *Nature medicine*. – 2021. – Vol. 27. – №11. – P. 2041-2047.
199. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis / J.S. Musuuza, L. Watson, V. Parmasad [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol.16. – №5. – P. e0251170.
200. Prevention of Coronavirus Disease 2019 Among Older Adults Receiving Pneumococcal Conjugate Vaccine Suggests Interactions Between *Streptococcus pneumoniae* and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Respiratory Tract / J.A. Lewnard, K.J. Bruxvoort, H. Fischer [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 2022. – Vol. 225. – №10. – P. 1710-1720.
201. Probable Animal-to-Human Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta Variant AY.127 Causing a Pet Shop-Related Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in Hong Kong / J.F.W. Chan, G.K.H.

- Siu, S. Yuan [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 75. – №1. – P. e76-e81.
202. Prompetchara, E. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines : Lessons learned from SARS and MERS epidemic / E. Prompetchara, C. Ketloy, T. Palaga // *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. – 2020. – Vol. 38. – №1. – P. 1-9.
203. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis / A. Watanabe, M. Iwagami, J. Yasuhara [et al.] // *Vaccine*. – 2023. – Vol. 41. – №11. – P. 1783-1790.
204. Rapid global spread of variants of concern of SARS-CoV-2 / D. He, B.J. Cowling, S.T. Ali, L. Stone // *IJID regions*. – 2023. – Vol. 7. – P. 63-65.
205. Rapid review and meta-analysis of the effectiveness of personal protective equipment for healthcare workers during the COVID-19 pandemic / D. Schoberer, S. Osmancevic, L. Reiter [et al.] // *Public Health Pract*. – 2022. – Vol. 4. – P. 100280.
206. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // *Journal of virology*. – 2020. – Vol. 94. – №7. – P. e00127-20.
207. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan / X. Hao, S. Cheng, D. Wu [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584. – №7821. – P. 420-424.
208. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum / C. Liu, H.M. Ginn, W. Dejnirattisai [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184. – №16. – P. 4220-4236.e13.
209. Relationship between clinical symptom profiles and COVID-19 infection status during Delta-dominant period versus Omicron-dominant period-analysis of real-world data collected in Hiroshima Prefecture, Japan / L.M. Hujamberdieva, O. Chimed-Ochir, Y. Yumiya [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2023. – Vol. 136. – P. 92-99.
210. Reperant, L.A. AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? / L.A. Reperant, A.D.M.E. Osterhaus // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35. – №35 Pt A. – P. 4470-4474.

211. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6, and BQ.1.1 to neutralizing antibodies / D. Planas, T. Bruel, I. Staropoli [et al.] // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14. – №1. – P. 824.
212. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis / H. Krumbein, L.S. Kümmel, P.C. Fragkou [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2023. – Vol. 33. – №1. – P. e2365.
213. Resurgence of Influenza Circulation in the Russian Federation during the Delta and Omicron COVID-19 Era / A. Sominina, D. Danilenko, A. Komissarov [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14. – №9. – P. 1909.
214. Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil / M. Colnago, G.A. Benvenuto, W. Casaca [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. – 2022. – Vol. 9. – №10. – P.584.
215. Risk factors for critical COVID-19 illness during Delta- and Omicron-predominant period in Korea; using K-COV-N cohort in the National health insurance service / K.S. Lee, M.J. Go, Y.Y. Choi [et al.] // *PLoS ONE*. – 2024. – Vol. 19. – №3. – P. e0300306.
216. ROCCA cohort study: Nationwide results on safety of Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) in the Republic of San Marino using active surveillance / Z. Di Valerio, G. La Fauci, G. Soldà [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 49. – P. 101468.
217. Sabeena, S. The impact of COVID-19 pandemic on influenza surveillance: A systematic review and meta-analysis / S. Sabeena, N. Ravishankar, S. Robin // *Indian journal of public health*. – 2022. – Vol. 66. – №4. – P. 458-465.
218. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D.Y. Logunov, I.V. Dolzhikova, D.V. Shcheblyakov [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – №10275. – P. 671-681.
219. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance. – URL: <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>. – Текст : электронный.
220. SARS-CoV-2 at the human-animal interface : A review / E.A. Farag, M.M. Islam, K. Enan [et al.] // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7. – №12. –P. e08496.

221. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – №2. – P. 271-280.
222. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020 / N. Oreshkova, R. J. Molenaar, S. Vreman [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 25. – №23. – P. 2001005.
223. SARS-CoV-2 Infection in One Cat and Three Dogs Living in COVID-19-Positive Households in Madrid, Spain / G. Miró, J. Regidor-Cerrillo, R. Checa [et al.] // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2021. – Vol. 8. – P. 77934.
224. SARS-CoV-2 Omicron BA.5: Evolving tropism and evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern / A. Aggarwal, A. Akerman, V. Milogiannakis [et al.] // *eBioMedicine*. – 2022. – Vol. 84. – P. 104270.
225. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract / Y.J. Hou, K. Okuda, C.E. Edwards [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 182. – №2. – P. 429-446.e14.
226. SARS-CoV-2 routes of transmission and recommendations for preventing acquisition: joint British Infection Association (BIA), Healthcare Infection Society (HIS), Infection Prevention Society (IPS) and Royal College of Pathologists (RCPath) guidance / A. Bak, M.A. Muggleston, N.V. Ratnaraja [et al.] // *The Journal of hospital infection*. – 2021. – Vol. 114. – P. 79-103.
227. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity / L. Zhang, C.B. Jackson, H. Mou [et al.] // *Nature communications*. – 2020. – Vol. 11. – №1. – P. 6013.
228. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms / M.A. Johansson, T.M. Quandelacy, S. Kada [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – №1. – P. e2035057.
229. Second wave of COVID-19 in India: Dissection of the causes and lessons learnt / O.P. Choudhary, Priyanka, I. Singh, A.J. Rodriguez-Morales // *Travel Medicine and Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 43. – P. 102126.

230. Seesaw Effect Between COVID-19 and Influenza From 2020 to 2023 in World Health Organization Regions: Correlation Analysis / Q. Wang, M. Jia, M. Jiang [et al.] // *JMIR public health and surveillance*. – 2023. – Vol. 9. – P. e44970.
231. 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 / C. Hyams, R. Challen, R. Marlow [et al.] // *The Lancet Regional Health – Europe*. – 2022. – Vol. 25. – P. 100556.
232. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19 / D.L. Jones, M.Q. Baluja, D.W. Graham [et al.] // *Sci Total Environ*. – 2020. – Vol. 749. – P. 141364.
233. Side effects after COVID-19 vaccination: a comparison between the most common available vaccines in Iran / D. Yadegarynia, S. Tehrani, F. Hadavand [et al.] // *Iranian journal of microbiology*. – 2023. – Vol. 15. – №2. – P. 189-195.
234. Singh, D. On the origin and evolution of SARS-CoV-2 / D. Singh, S.V. Yi // *Experimental & molecular medicine*. – 2021. – Vol. 53. – №4. – P. 537-547.
235. Sociodemographic predictors and transportation patterns of COVID-19 infection and mortality / R. Pekmezaris, X. Zhu, R. Hentz [et al.] // *Journal of Public Health*. – 2021. – Vol. 43. – №3. – P. e438-e445.
236. Sputnik Light and Sputnik V Vaccination Is Effective at Protecting Medical Personnel from COVID-19 during the Period of Delta Variant Dominance / G.T. Sukhikh, T.V. Priputnevich, D.A. Ogarkova [et al.] // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10. – №11. – P. 1804.
237. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance / A.S. Shkoda, V.A. Gushchin, D.A. Ogarkova [et al.] // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10. – №6. – P. 938.
238. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 367. – №6485. – P. 1444-1448.
239. Testing and vaccination to reduce the impact of COVID-19 in nursing homes: an agent-based approach / J.P. Gómez Vázquez, Y.E. García, A.J. Schmidt [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22. – №1. – P. 477.

240. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis / W. Su, H. Wang, C. Sun [et al.] // *American journal of preventive medicine.* – 2022. – Vol. 63. – №1. – P. 121-130.
241. The daily updated Dutch national database on COVID-19 epidemiology, vaccination and sewage surveillance / E.L.P.E Geubbels, J.A. Backer, F. Bakhshi-Raiez [et al.] // *Scientific Data.* – 2023. – Vol. 10. – №1. – P. 469.
242. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential / M. Schmidt, S.A. Schmidt, J.L. Sandegaard [et al.] // *Clinical epidemiology.* – 2015. – Vol. 7. – P. 449-490.
243. The effect of age on the incidence of COVID-19 complications: a systematic review and meta-analysis / S.A. Tiruneh, Z.T. Tesema, M.M. Azanaw, D.A. Angaw // *Systematic reviews.* – 2021. – Vol. 10. – №1. – P. 80.
244. The Effect of Pneumococcal, Influenza, and COVID-19 Vaccinations on COVID-19 Hospitalization and Progression in People over 65 Years Old Living in Nursing Homes / F.K. Yilmaz, M. Cakir, H. Ikiisik, I. Maral // *Vaccines.* – 2023. – Vol. 11. – №5. – P. 943.
245. The impact of mass gatherings on the local transmission of COVID-19 and the implications for social distancing policies: Evidence from Hong Kong / P. Zhu, X. Tan, M. Wang [et al.] // *PLOS ONE.* – 2023. – Vol. 18. – №2. – P. e0279539.
246. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study / H.E. Groves, P.P. Piché-Renaud, A. Peci [et al.] // *Lancet regional health. Americas.* – 2021. – Vol. 1. – P. 100015.
247. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, F. Angeli // *European journal of internal medicine.* – 2020. – Vol. 76. – P. 14-20.
248. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19: A retrospective, observational study / Z. Yang, Q. Hu, F. Huang [et al.] // *Medicine.* – 2021. – Vol. 100. – №32. – P. e26900.

249. The rapid rise of SARS-CoV-2 Omicron subvariants with immune evasion properties: XBB.1.5 and BQ.1.1 subvariants / D. Ao, X. He, W. Hong, X. Wei // *MedComm*. – 2023. – Vol. 4. – №2. – P. e239.
250. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – №8. – P. 801-810.
251. The U.S. Food and Drug Administration. FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>. – Текст : электронный.
252. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic / W. Msemburi, A. Karlinsky, V. Knutson [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 613. – №7942. – P. 130-137.
253. The World Health Organization COVID-19 surveillance database / M. Allan, M. Lièvre, H. Laurenson-Schafer [et al.] // *Int J Equity Health*. – 2022. – Vol. 21 (S.3). – P. 167.
254. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M.L.C. Bulthuis [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 203. – №2. – P. 631-637.
255. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination : community based cohort study / D. Ayoubkhani, C. Bermingham, K.B. Pouwels [et al.] // *BMJ*. – 2022. – Vol. 377. – P. e069676.
256. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors / E.A. Meyerowitz, A. Richterman, R.T. Gandhi, P.E. Sax // *Annals of internal medicine*. – 2021. – Vol. 174. – №1. – P. 69-79.
257. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review / J. Gil-Rodríguez, J. Pérez de Rojas, P. Aranda-Laserna [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2022. – Vol. 148. – P.110156.

258. VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team. The COVID-19 Vaccine Development and Approvals Tracker. – URL: <https://covid19.trackvaccines.org/>. – Текст : электронный.
259. Wang, R. The Association between Influenza Vaccination and COVID-19 and Its Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / R. Wang, M. Liu, J. Liu // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – №5. – P. 529.
260. Westblade, L.F. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019 / L.F. Westblade, M.S. Simon, M.J. Satlin // *Trends in microbiology*. – 2021. – Vol. 29. – №10. – P. 930-941.
261. Who Headquarters. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) / Who Headquarters // World Health Organization. – 04.02.2020. – Текст : электронный.
262. Who Headquarters. WHO policy brief: COVID-19 infodemic management, 14 September 2022. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Infodemic-2022.1. – Текст : электронный.
263. Who Headquarters. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>. – Текст : электронный.
264. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. – URL: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). – Текст : электронный.
265. World Health Organization. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19) – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/331497> – Текст : электронный.
266. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 24. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200213-sitrep-24-covid-19.pdf?sfvrsn=9a7406a4_4. – Текст : электронный.
267. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 37. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200226-sitrep-37-covid-19.pdf?sfvrsn=2146841e_2. – Текст : электронный.

268. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. – Текст : электронный.
269. World Health Organization. Definition and Categorization of the Timing of Mother-to-Child Transmission of SARS-CoV-2: Scientific Brief, 8 February 2021. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339422/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1-eng.pdf>. – Текст : электронный.
270. World Health Organization. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>. – Текст : электронный.
271. World Health Organization. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>. – Текст : электронный.
272. World Health Organization. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination. – URL: <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---update-22-december-2021>. – Текст : электронный.
273. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). SITUATION REPORT - 1. 21 JANUARY 2020. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. – Текст : электронный.
274. World Health Organization. Origin of SARS-CoV-2, 26 March 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/origin-of-sars-cov-2>. – Текст : электронный.
275. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Emerging infectious diseases / World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2014.
276. World Health Organization. Remarks by Dr Michael Ryan, Executive Director, WHO Health Emergencies Program at Media Briefing on COVID-19 on 13 February 2020. – URL: <https://www.who.int/news-room/detail/13-02-2020-remarks-by-dr>

michael-ryan-executive-director-who-health-emergencies-programme-at-media-briefing-on-covid-19-on-13-february-2020. – Текст : электронный.

277. World Health Organization. SARS-CoV-2 Variants. – URL: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON305>. – Текст : электронный.

278. World Health Organization. Severity of disease associated with Omicron variant as compared with Delta variant in hospitalized patients with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051829>. – Текст : электронный.

279. World Health Organization. The true death toll of COVID-19: Estimating global excess mortality. – URL: <https://www.who.int/data/stories/the-true-death-toll-of-covid-19-estimating-global-excess-mortality>. – Текст : электронный.

280. World Health Organization. Timeline. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#event-99>. – Текст : электронный.

281. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. – URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. – Текст : электронный.

282. World Health Organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>. – Текст : электронный.

283. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 14 December 2022. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-december-2022>. – Текст : электронный.

284. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21 December 2022. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update---21-december-2022>. – Текст : электронный.

285. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 4 January 2023. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-january-2023>. – Текст : электронный.
286. World Health Organization. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern. – URL: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>. – Текст : электронный.
287. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. – URL: <https://covid19.who.int/>. – Текст : электронный.
288. Yang, H. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development / H. Yang, Z. Rao // Nature reviews. Microbiology. – 2021. – Vol. 19. – №11. – P. 685-700.