Настанови щодо нагляду за варіантами SARS-CoV-2

Тимчасові настанови

9 серпня 2021 року

[*Логотип: Всесвітня організація охорони здоров’я]*

Ключові тези

* Ризик відомих і нових варіантів, що становлять інтерес (VOI), та варіантів, що викликають занепокоєння (VOC) для громадського здоров’я можна розділити на п’ять основних сфер: підвищена трансмісивність; більша тяжкість клінічного перебігу; неможливість виявлення за допомогою діагностичних аналізів; «вислизання» від природного імунітету чи імунітету, отриманого в результаті вакцинації, та знижена чутливість до лікування.
* Рутинне генетичне секвенування є критично важливим для відстеження появи та впливу VOI та VOC. Країнам, які мають обмежені спроможності проведення секвенування, настійно рекомендується вживати заходів для спрощення доступу до регіональних і міжнародних партнерств із секвенування або нарощувати свої власні спроможності за рахунок наявних систем секвенування або лабораторних мереж.
* При відборі зразків для генетичного секвенування, за можливості, потрібно розглядати всі зазначені нижче підходи:
* рандомізована вибірка, репрезентативна для географічного та демографічного розподілу випадків інфікування SARS-Cov-2;
* цільова вибірка, зосереджена на специфічних підмножинах випадків, пов’язаних із ризиками у сфері громадського здоров’я: неможливість діагностики, випадки захворювання у вакцинованих осіб, випадки повторного інфікування, випадки захворювання в людей із ослабленим імунітетом;
* спалахи, тривожні та незвичайні події.
* Неочікувані тенденції або сигнали, виявлені за результатами рутинного епіднагляду (або отримані з інших джерел), такі як зростання тенденцій у перебігу епідемії з високим впливом на громадське здоров’я, можуть бути ознакою потенційних VOI або VOC.
* Для всіх повідомлених послідовностей повинен бути забезпечений мінімальний набір інформації, що зветься «метадані» та ключові деталі. За можливості вони повинні включати описові метадані та метадані для характеристики.
* Щоб точно і швидко охарактеризувати ризики для громадського здоров’я, пов’язані з варіантами SARS-CoV-2, необхідне поєднання лабораторних досліджень, даних щодо клінічних проявів та ретельних епідеміологічних досліджень.
* Своєчасний обмін інформацією про геномні послідовності варіантів SARS-CoV-2 у загальнодоступних базах даних є невід’ємною частиною глобального розуміння та контролю SARS-CoV-2.

# Мета документа

Цей документ має на меті описати мінімальний набір заходів із нагляду, рекомендованих на національному рівні для виявлення та моніторингу відносної поширеності варіантів SARS-CoV-2, а також окреслити набір заходів для характеристики й оцінювання ризиків, пов’язаних із такими варіантами. Також у ньому міститься набір індикаторів для стандартизації моніторингу циркуляції варіантів та публічного повідомлення про неї.

Цей документ призначений у першу чергу для національних та субнаціональних органів влади у сфері громадського здоров’я та партнерів, які підтримують впровадження нагляду за варіантами SARS-CoV-2. Також були опубліковані додаткові рекомендації для лабораторій щодо [діагностичного тестування](https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2)  [на SARS-CoV-2](https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2) та [секвенування для цілей громадського здоров’я,](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1) а також [посібник із впровадження секвенування SARS-CoV-2.](https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440)

# Загальна інформація

SARS-CoV-2 — це оболонковий вірус із одноланцюговою РНК позитивної полярності, геномна послідовність якого містить 30 тисяч пар нуклеотидів, і який, як і всі віруси, з часом накопичує нуклеотидні мутації. Такі мутації призводять до формування окремих ліній вірусу. Із часу його характеристики (1) геномне секвенування SARS-CoV-2 проводиться для ідентифікації мутацій та будь-яких відповідних замін амінокислот. Попри те, що поява нових варіантів вірусу є очікуваною і в більшості випадків не має жодного впливу на його поведінку, деякі мутації можуть призводити до змін у фенотипі.

Ризики для громадського здоров’я, пов’язані з наявними і новими варіантами вірусу, можна умовно розподілити за п’ятьма основними сферами:

* підвищена трансмісивність внаслідок збільшення виділення вірусу, підвищення здатності зв’язуватися з клітинами господаря або стабільності вірусу;
* атиповий клінічний перебіг захворювання (більша тяжкість, атипові ознаки і симптоми);
* неможливість діагностики: зниження ефективності деяких лабораторних інструментів діагностики, зокрема молекулярних аналізів, таких як метод ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) (2) та затверджених швидких діагностичних тестів на антиген;
* зменшення дієвості природного імунітету та імунітету в результаті вакцинації: здатність варіанта частково «вислизати» від антитіл організму господаря і, потенційно, збільшення ймовірності повторного інфікування чи інфікування після вакцинації;
* зниження чутливості до терапії: потенційна здатність нового варіанта «вислизати» з-під дії лікування антитілами викликає занепокоєння (3) і призвела до змін у рекомендаціях щодо використання деяких терапевтичних засобів.

Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) класифікує варіанти вірусу як «варіанти, що становлять інтерес» (VOI) чи «варіантів, що викликають занепокоєння» (VOC) відповідно до глобального впливу зазначених факторів. Станом на 9 липня 2021 року ВООЗ були визначені сім VOI та чотири VOC (4).

Глобальний геномний нагляд за SARS-CoV-2 — критична функція у сфері громадського здоров’я, першочерговим завданням якої є забезпечення інформації для ухвалення рішень щодо заходів у сфері громадського здоров’я та соціальних заходів (PHSM), діагностики, терапії та вакцинації на національному та міжнародному рівнях. Нагляд за варіантами може здійснюватися на основі геномного нагляду, а також за допомогою виявлення епідеміологічних сигналів та неочікуваних тенденцій. Ці два ланцюжки доказів повинні своєчасно поєднуватися для забезпечення широкого розуміння еволюції вірусу і його потенційного впливу на контроль захворювання та, як результат, спрямування заходів із реагування у сфері громадського здоров’я у потрібне русло.

Попри занепокоєння, яке викликають фенотипи відомих VOI та VOC, ВООЗ і надалі рекомендує впроваджувати та коригувати PHSM для контролю передавання інфекції, як описано в [наявних настановах ВООЗ.](https://www.who.int/publications/i/item/considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19-interim-guidance) При цьому має бути забезпечений ретельний моніторинг впливу наявних варіантів на ефективність PHSM.

Рекомендації щодо діагностичного тестування на SARS-CoV-2 можна знайти [тут,](https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2) а специфічні рекомендації щодо використання швидких діагностичних тестів на антиген — [тут.](https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays)

Припущення щодо зниження захисного ефекту вакцин при специфічних варіантах можна зробити за результатами геномних та структурних біологічних досліджень, досліджень на тваринах та нейтралізаційного тестування *in-vitro.* Однак більш переконливими є докази щодо зниження захисного ефекту вакцин проти інфікування варіантом і захворювання у людей. Епідеміологічні дані щодо ефективності вакцин проти нових варіантів будуть отримані в першу чергу за результатами обсерваційних досліджень ефективності вакцин; див. [«Додаток до оцінювання ефективності вакцин проти COVID-19» (Addendum to Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness).](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-variants-2021.1)

Існує висока ймовірність того, що мірою передавання вірусу з’являтиметься усе більше і більше його варіантів, які можуть бути предметом селективного тиску з боку природного імунітету, застосування вакцин та терапевтичних засобів.

# Методологія

Ці тимчасові настанови ВООЗ були підготовлені Центрами США з контролю й профілактики захворювань (ЦКЗ США) спільно з Африканськими центрами з контролю й профілактики захворювань (Африканські ЦКЗ), Європейським центром з профілактики і контролю захворювань (ЄЦПКЗ) за підтримки експертних консультативних груп, таких як Технічна консультативна група ВООЗ із питань епідеміології. Ці настанови ґрунтуються на результатах огляду нових доказів щодо епідеміології варіантів та методів характеристики, що охоплюють усі регіони, з використанням пошукових систем англійською мовою. Теми пошуку включали: стратегії відбору зразків з урахуванням потреб у сфері громадського здоров’я, геномне секвенування, філогенез, геномну епідеміологію та методи нагляду, геномні метадані та управління базами даних, аналіз геномних баз даних для цілей громадського здоров’я, а також специфічні докази щодо специфічних мутацій та варіантів, що викликають занепокоєння та становлять інтерес, отримані як результат характеристики. Виявлені докази були синтезовані відповідно до тематичних розділів настанов. Додаткові джерела були вказані експертами. Також була використана інформація з наявних настановчих документів ВООЗ та інших партнерів; див. таблицю нижче. Цей документ оновлюватиметься мірою появи нових доказів та методик дослідження варіантів.

1. Нагляд за варіантами SARS-CoV-2

## Розбудова спроможностей геномного секвенування

Мірою прогресування пандемії спроможності секвенування SARS-CoV-2 істотно збільшилися. Однак такі спроможності істотно відрізняються у різних країнах і навіть у різних регіонах однієї країни. Як результат, обсяг даних генетичного секвенування, якість метаданих, що їх супроводжують та тривалість періоду від моменту взяття зразків до проведення секвенування і звітування про нього істотно відрізняються залежно від країни. Щоб допомогти у вирішенні цього питання, 8 січня 2021 року ВООЗ опублікувала два тимчасові настановчі документи щодо геномного секвенування SARS-CoV-2 для відстеження географічного поширення вірусу в динаміці та забезпечення оперативних ідентифікації й аналізу мутацій, які потенційно можуть впливати на трансмісивність, патогенність та медичні втручання: «Геномне секвенування SARS-CoV-2 для цілей громадського здоров’я» ([SARS-CoV-2 genomic sequencing](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1) [for public health goals](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1) ) та «Геномне секвенування SARS-CoV-2: посібник із впровадження для забезпечення максимального ефекту у сфері громадського здоров’я» ([Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health).](https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440) Центри США з контролю й профілактики захворювань (ЦКЗ США) також випустили документ під назвою «Інструментарій для визначення геномної епідеміології COVID-19» (COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit) (6).

Країнам, які мають обмежені спроможності проведення секвенування, настійно рекомендується вживати заходів для спрощення доступу до регіональних і міжнародних мереж і партнерств із секвенування. Країни також можуть збільшувати спроможності секвенування за допомогою наявних систем спостереження, що мають такі спроможності, таких як **Глобальна система епіднагляду та реагування на грип** (GISRS) або існуючі регіональні мережі. [Shipping Fund Project](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/logistic_activities/en/) був створений для забезпечення підтримки в транспортуванні зразків для секвенування та обміну даними. Співпраця з лабораторіями, які мають відповідний досвід, та іншими потенційними партнерами може охоплювати департаменти охорони здоров’я, неприбуткові організації, освітні центри чи комерційні організації. Окрім повного секвенування геному країни також можуть проводити скринінг на предмет відомих мутацій, використовуючи цільові аналізи для виявлення мутацій за методом ЗТ-ПЛР. Країнам рекомендовано визначати чіткі процедури їх використання.

## Визначення варіантів

ВООЗ опублікувала робочі визначення випадків варіантів SARS-CoV-2, що становлять інтерес та викликають занепокоєння. Вони можуть регулярно оновлюватися. Актуальні визначення, а також список найновіших VOI та VOC можна знайти на [веб-сторінці ВООЗ щодо варіантів](https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/).

## Тригери оповіщення щодо варіантів

Неочікувані тенденції або сигнали за результатами рутинного епіднагляду (або з інших джерел), які вказують за збільшення впливу пандемії на громадське здоров’я, можуть бути ознакою потенційних VOI або VOC.

### Рутинний епідеміологічний нагляд

ВООЗ рекомендує охоплювати [щотижневим епідеміологічним наглядом](https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8) такий мінімальний набір змінних.

* + - * Кількість підтверджених випадків захворювання
      * Кількість імовірних випадків захворювання
      * Кількість підтверджених смертельних випадків
      * Кількість імовірних смертельних випадків
      * Кількість госпіталізованих осіб (підтверджена або ймовірна)
      * Кількість виписаних осіб (підтверджена або ймовірна)
      * Кількість інфікованих медичних працівників (підтверджених + імовірних випадків) як підмножина загальної кількості випадків захворювання
      * Кількість інфікованих медичних працівників, які померли через COVID-19 (підтверджених + імовірних випадків), як підмножина загальної кількості смертельних випадків
      * Кількість протестованих осіб
      * Кількість осіб, протестованих за методом ПЛР
      * Підтверджені + імовірні випадки захворювання за віковою групою та статтю (див. нижче)
      * Підтверджені + імовірні смертельні випадки за віковою групою та статтю (див. нижче)
      * Класифікація передавання збудника

Рекомендовано використовувати такі вікові групи (в роках): 0–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, та > 80.

На додачу до цих змінних, моніторинг заповненості ВІТ та охоплення вакцинацією цільових підгруп населення може підвищити ефективність рутинного нагляду для цілей оповіщення.

Щотижневий моніторинг епідеміологічних індикаторів із високою географічною деталізацією дозволяє своєчасно виявляти будь-які відхилення від тенденцій чи неочікувані сигнали. Це дозволяє якнайшвидше визначати цілі досліджень та забезпечити відбір зразків для секвенування. Аналіз повинен враховувати заходи у сфері громадського здоров’я та соціальні заходи, «індекс жорсткості» (7) та будь-які інші параметри, які можуть впливати на передавання збудника (напр., масові зібрання).

### Таблиця 1. Приклади індикаторів у рамках нагляду за захворюванням, а також тригерів для оповіщення

|  |  |
| --- | --- |
| Індикатори | Оповіщення |
| Кількість випадків захворювання | Збільшення/відхилення від тенденції |
| Кількість випадків захворювання, дезагрегованих за віком | Збільшення кількості випадків у специфічних вікових групах (до 18 років; до 65 років; визначається локально) |
| Кількість випадків захворювання серед медичних працівників | Збільшення/відхилення від тенденції |
| Рівень смертності | Збільшення/відхилення від тенденції |
| Рівень смертності, дезагрегований за віком | Збільшення у специфічних вікових групах |
| Кількість госпіталізацій до лікарень/ВІТ або рівень заповненості ліжок | Збільшення у специфічних вікових групах |
| Частка позитивних результатів тестів | Збільшення/відхилення від тенденції |

Зазначені тригери слід адаптувати до місцевого контексту, спроможностей дослідження та бажаної чутливості.

За відсутності систем рутинного нагляду для моніторингу госпіталізації до лікарень/ВІТ або заповненості ліжок, на різке зростання кількості тяжких випадків може вказувати показник потреб у кисні та апаратах штучної вентиляції легень, однак таке зростання може не бути обумовленим появою нового варіанта із підвищеною вірулентністю. Зазначені показники можна відстежувати за допомогою моніторингу у співпраці з постачальниками фармацевтичних та біомедичних товарів.

Аналогічно, збільшення рівня передавання за межі, яких можна було би очікувати, враховуючи рівень популяційного імунітету, також вимагає подальшого розслідування. Так, наприклад, тривале масове передавання інфекції в районах, де рівень охоплення вакцинацією або показники перенесеної в минулому інфекції є високими, може свідчити про наявність варіанта, здатного ухилятися від імунної відповіді. Див. [настанови щодо](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-variants-2021.1) [ефективності вакцин у контексті нових варіантів SARS-CoV-2.](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-variants-2021.1)

За наявності надійних протоколів розслідування випадків та відстеження контактів збільшення частки контактних осіб, які хворіють (тобто неочікувано високий рівень вторинного ураження у порівнянні з дослідженнями в подібних умовах, таких як домогосподарства), може надавати подібний сигнал.

Тенденції смертності на найнижчому доступному адміністративно-територіальному рівні можуть виявляти збільшення показників смертності в окремих популяціях, а за наявності даних нагляду на основі випадків, що охоплюють той самий період часу та географічний регіон, можна розрахувати коефіцієнт летальності (CFR) захворювання (див. [Case Fatality Ratio scientific brief](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1)). Попри те, що тенденції смертності навряд чи дозволятимуть виявляти варіант із вищим ступенем тяжкості перебігу захворювання, окрім випадків різких змін у CFR, збільшення CFR може бути підставою для проведення додаткових досліджень на основі геномної характеристики. Розрив між тенденціями смертності та захворюваності (тобто збільшення показника смертності вище за очікуваний при певній захворюваності) також може вказувати на збільшення тяжкості перебігу захворювання.

### Нагляд на основі подій

Повідомлення про швидке розповсюдження спалахів у закладах охорони здоров’я чи громадах можуть викликати побоювання щодо того, що причиною таких подій є варіант, який легше передається від людини до людини. Наявність таких повідомлень щодо населення, яке має очікувано високий рівень імунітету (через інфікування в минулому чи високий рівень охоплення вакцинацією) може свідчити про наявність варіанта, здатного ухилятися від імунної відповіді.

Спалахи, що спричиняють несподівано високий рівень тяжкості перебігу та смертності (які не можна пояснити демографічними характеристиками уражених популяцій та наявністю у них супутніх захворювань, спроможностями ведення клінічних випадків чи госпіталізації, нестачею медичних товарів чи іншими факторами), можуть бути спричинені варіантом, що викликає тяжчий перебіг захворювання.

Залежно від наявних спроможностей, отримання таких повідомлень може бути підставою для проведення досліджень на місцях. Зразки, отримані в ході таких досліджень, можуть вимагати пріоритизації для секвенування.

Повідомлення про кластери респіраторних захворювань, що відповідають визначенню підтвердженого чи ймовірного випадку COVID-19, характеризуються негативним тестом на SARS-CoV-2 і не мають альтернативного клінічного діагнозу, також можуть вимагати дослідження.

### Нагляд за довкіллям

За наявності систем нагляду, які дозволяють здійснювати моніторинг стічних вод на наявність РНК SARS-CoV-2, такі системи можуть бути використані для нагляду за варіантами. Вірусну РНК можна секвенувати безпосередньо зі стічних вод. Це може дати базове уявлення про те, чи передається відомий VOC. Існує декілька реальних прикладів геномного секвенування SARS-CoV-2 у стічних водах, за результатами якого були виявлені варіанти, що викликають занепокоєння (8,9), (10); однак для часової та кількісної прив’язки таких результатів до передавання вірусу серед населення громади потрібні додаткові дослідження (11).

## Стратегії відбору зразків

Стратегії відбору зразків варіюватимуться залежно від національних цілей нагляду за варіантами. Первинні цілі можуть включати:

1. виявлення варіантів, що циркулюють із низьким рівнем поширеності;
2. моніторинг відносної поширеності варіантів у динаміці та різних географічних зонах;
3. дослідження окремих випадків, що становлять інтерес для громадського здоров’я.

Загалом, цілей (а) та (b) можна досягнути за рахунок рутинного нагляду за рандомізованою вибіркою. Досягнення цілі (c) вимагає формування цільової вибірки.

Для країн із високими спроможностями секвенування пріоритетними цілями мають бути а) виявлення варіантів; та b) моніторинг відносної поширеності варіантів. Країнам із низькими спроможностями секвенування слід зосередитися на цілі b) моніторинг відносної поширеності варіантів.

### Відбір репрезентативних зразків для рутинного нагляду

Рандомізована репрезентативна вибірка — це відбір підмножини певної цільової популяції, репрезентативної для ситуації у такій цільовій популяції. Критерії, які слід враховувати для забезпечення репрезентативного розподілу вибірки, повинні включати щонайменше вік, стать, клінічна картина та географічний розподіл.

Ключові міркування щодо систем нагляду, викладені в інших документах ВООЗ (напр., [настановах щодо GISRS](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic-sequencing-GISRS-2021.1)) залишаються застосовними, зокрема: систематичне збирання зразків, географічно релевантний та сталий відбір зразків із регулярною частотою; відбір зразків у репрезентативній популяції; та забезпечення своєчасного секвенування й аналізу зразків.

У контексті геномного спостереження важливо враховувати проміжок часу між інфікуванням та отриманням даних секвенування. Фактори, які можуть призводити до несвоєчасності, включають: затримки між взяттям зразків та отриманням їх лабораторією, що проводить секвенування; час проведення лабораторних процедур; біоінформатичний аналіз; та час, необхідний для надання даних секвенування органам влади у сфері громадського здоров’я чи їх опублікування у загальнодоступних базах даних. Слід уживати усіх можливих заходів для підвищення своєчасності дій на кожному із зазначених кроків. Регулярне рутинне збирання зразків для цілей нагляду протягом фіксованого часу забезпечуватиме регулярне оновлення несвоєчасних даних. Зважаючи на можливість швидких змін у відносній поширеності варіантів, збирання зразків рекомендовано проводити регулярно, бажано — щотижня. Це також дозволяє забезпечувати високодинамічну репрезентативність часових рядів.

Методи формування репрезентативної вибірки можуть відрізнятися залежно від країни та місцевих систем нагляду, як рутинного, так і дозорного, таких як мережа пунктів дозорного нагляду за грипоподібними захворюваннями та тяжкими гострими респіраторними інфекціями (ГПЗ/ТГРІ) GISRS. Оскільки показник захворюваності може різко змінюватися, вибірка із фіксованої кількості випадків (на противагу фіксованій частці випадків) може бути більш логічно доцільною для надання, а також прогнозування потреб у ресурсах та стандартизації протоколів лабораторіями, що проводять секвенування.

### Таблиця 2. Чутливість і специфічність стратегій секвенування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Переваги** | **Недоліки** |
| 1- Рандомізована репрезентативна вибірка | Висока чутливість | Великий розмір вибірки: спроможність як проблема |
| 2- Фіксована вибірка із пунктів дозорного епіднагляду | Операційна практичність;  за умови стабільності дозволяє відстежувати тенденції варіантів, що циркулюють | Низька чутливість  Низька репрезентативність (географічна, популяційна) |

* + - 1. *Методики відбору зразків*

Розрахунки розміру вибірки передбачають, що зразки відбирають випадковим чином, і тому вони, ймовірно, є репрезентативними. При цьому робиться припущення, що позитивні зразки самі по собі правдиво відображають відповідні рівні інфікування. Якщо діагностовані випадки є репрезентативною вибіркою для всіх випадків COVID-19, оскільки охоплення діагностикою рівномірно розподілене по всій країні, нескоригована вибірка позитивних зразків, ідентифікованих за допомогою клінічної системи, може бути достатньою для забезпечення відповідної репрезентативності.

Однак у багатьох країнах охоплення діагностикою є нерівномірним через розбіжності у доступі до медичної допомоги та діагностики або широке використання відстеження контактів для виявлення випадків. Якщо охоплення діагностикою не є рівномірним, це можна скоригувати за рахунок зважування вибірки. Цього можна досягти, попросивши області з меншим охопленням діагностикою подавати більшу частку зразків, ніж області з безперешкодним доступом до діагностики.

Можливими варіантами для взяття репрезентативних зразків можуть бути систематична вибірка (відбір зразків через рівні проміжки часу) та випадкова вибірка (формування вибірки випадковим чином). Вибір методів має бути підтверджений на основі порівняння розподілу критеріїв репрезентативності (напр., віку, статі, клінічної картини та географічного розподілу) по вибірці.

Якщо дійсно репрезентативну вибірку отримати складно, корисною платформою можуть стати вже наявні пункти дозорного епіднагляду за ГПЗ, ГРІ та ТГРІ. Збирання стандартної кількості зразків у пунктах дозорного епіднагляду, а не орієнтація на забезпечення географічної «репрезентативності», може забезпечити більшу стабільність та покращити якість зразків і пов’язаних із ними метаданих, забезпечуючи порівнянність у динаміці й можливість моніторингу тенденцій. У той самий час, залежно від специфіки наявних пунктів дозорного епіднагляду, ця стратегія може призвести до упередженості оцінок щодо відносної поширеності варіантів та виключення з вибірки деяких популяцій чи умов.

Методологію відбору зразків слід документувати та враховувати під час аналізу і тлумачення даних.

* + - 1. *Визначення розміру вибірки*

### Рандомізована репрезентативна вибірка

Різні калькулятори розміру вибірки (12, 13) можуть допомогти уточнити кількість зразків із репрезентативної вибірки, які повинні пройти геномне секвенування, для виявлення варіантів, що циркулюють при низькому рівні поширеності, із заданим рівнем достовірності. Зважаючи на те, що спроможності секвенування істотно варіюються залежно від країни, а досяжний розмір вибірки може сильно залежати від спроможностей, можна використовувати ті ж самі калькулятори розміру вибірки для зворотного обчислення рівнів достовірності й точності наявних даних секвенування.

ЄЦПКЗ випустив [детальні настанови](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov-2-monitoring) щодо розрахунку розміру вибірки для виявлення й моніторингу частки варіантів, що циркулюють із низьким рівнем поширеності, включаючи таблиці, в яких зазначений необхідний розмір вибірки при різних ситуаціях і параметрах, а також відповідні рівняння для спрощення відтворення. Міркування, які слід враховувати при визначенні вибірки:

* + необхідний рівень точності/чутливості.
    - Виявлення варіанта, що циркулює з низькою поширеністю (напр., 1%) вимагатиме більшої вибірки, ніж виявлення варіанта, що циркулює з високою поширеністю.
    - Виявлення зміни у відносній поширеності варіанта від 2,5% до 5% вимагатиме більшої вибірки, ніж виявлення змін від 2,5% до 10%;
  + необхідний рівень достовірності (напр., ДІ 95%);
  + рівень передавання збудника всередині країни (найбільший розмір вибірки буде необхідний при високому показнику захворюваності та великій кількості інфікованих SARS-CoV-2);
  + періодичність відбору зразків (регулярно, рутинний відбір щотижня, раз на два тижні, щомісячно) є необхідною з огляду на те, що відносна поширеність ліній може швидко змінюватися.

Рішення щодо необхідної чутливості для виявлення варіантів, що циркулюють із низьким рівнем поширеності, змін у відносній поширеності ліній варіантів та рівня впевненості у результатах нагляду ухвалюють на рівні країни. Загалом, у контексті громадського здоров’я, чутливість для виявлення варіантів, що циркулюють із низьким рівнем поширеності, може бути основою для ухвалення рішень щодо розміру вибірки, оскільки виявлення варіанта, який раніше не був виявлений, може мати для громадського здоров’я значно більше значення, ніж виявлення незначної зміни у відносній поширеності певної лінії. Окрім цього, оцінювання розміру вибірки, необхідного для моніторингу відносної поширеності, ускладнюється кількістю різних ліній, що циркулюють у певній місцевості.

**Таблиця 3.** *Розміри вибірки, необхідні для виявлення істотних змін (при ДІ 95%) у відносній поширеності*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Щотижнева кількість виявлених випадків SARS-CoV-2 | Розмір вибірки на основі відмінностей у частках певного варіанта із тижня у тиждень | |
|  | **Від 2,5% до 5%** | **Від 2,5% до 10%** |
| > 100 000 | 725 | 129 |
| 10 001–100 000 | 705–720 | 129 |
| 5 001–10 000 | 676 | 128 |
| 2 501–5 000 | 634 | 126 |
| 1 000–2 500 | 563 | 123 |
| 500–1 000 | 421 | 115 |
| < 500 | 296 | 103 |

Як зазначалося вище, виявлення та секвенування дійсно випадкової вибірки є складним завданням. Однак, за умови належного розуміння можливих упереджень після отримання результатів секвенування можна провести відповідне коригування, яке дозволить отримати менш упереджену оцінку поширеності. Окрім цього, враховуючи неминучу затримку між взяттям зразків та отриманням результатів секвенування, поточний стан відносної поширеності лінії можна спроектувати за допомогою моделювання на основі наявних даних секвенування та даних про темпи зростання лінії, див. [MMWR ЦКЗ](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s_cid=mm7023a3_w) (15), а також Galloway et al. щодо появи варіанта Альфа (B1.1.7) (16).

### Вибірка фіксованого розміру

У країнах із мінімальними лабораторними спроможностями секвенування щонайменше 15 зразків на тиждень із пунктів дозорного епіднагляду забезпечує основу, від якої можна відштовхуватися [(WHO GISRS 2021).](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic-sequencing-GISRS-2021.1) Африканський ЦКЗ та Pathogen Genome Initiative (PGI) мають на меті забезпечити отримання випадкової вибірки зі щонайменше 50 позитивних зразків із кожної країни на тиждень із метою створення сталої системи рутинного отримання зразків у африканських країнах (14). У той самий час [Американське регіональне бюро ВООЗ/ Панамериканська організація охорони здоров’я](https://www.paho.org/en/documents/guidance-sars-cov-2-samples-selection-genomic-characterization-and-surveillance) [(PAHO) рекомендують](https://www.paho.org/en/documents/guidance-sars-cov-2-samples-selection-genomic-characterization-and-surveillance) країнам проводити секвенування щонайменше 50 позитивних зразків щомісяця. Це приблизно еквівалентно виявленню принаймні одного зразка варіанта, що має поширеність у 5% протягом визначеного періоду вибірки. Якщо розмір вибірки є фіксованим, рівень достовірності невиявлення специфічного варіанта може бути визначений шляхом зворотних обчислень (12).

### Цільова вибірка

Цільове секвенування зразків, які перед тестуванням мають більшу імовірність бути VOI або VOC, може бути корисним на додаток до зазначених вище стратегій.

Потенційні підстави цільового секвенування для потреб нагляду включають (див. розділ 3.3):

* + - * характеристики на рівні зразка [напр., геномне секвенування на основі результатів скринінгових аналізів, таких як аналізи для виявлення однонуклеотидного поліморфізму (SNP) на основі ПЛР];
      * характеристики на рівні осіб (напр., клінічні характеристики; пацієнти з ослабленим імунітетом та вибіркове секвенування у випадках інфікування після вакцинації);
      * екологічні характеристики (напр., докази щодо послідовностей варіантів, отримані за результатами нагляду за стічними водами).
      1. *Характеристики на рівні зразків*

Наразі доступна низка праймерів і зондів ЗТ-ПЛР, специфічних для мутацій, які часто зустрічаються у VOC (17) (18). Ці аналізи ґрунтуються на виявленні одиничних чи множинних однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), які є характерними для конкретних ліній або для декількох ліній і, як вважають, сприяють фенотипним змінам. Однак такі мутації також можуть бути присутніми і у варіантах, які не є VOC, тому для остаточного віднесення до певної лінії потрібна перевірка за допомогою геномного секвенування.

Підходи на основі ПЛР із подальшим секвенуванням цілого геному (WGS) мають низку переваг. По-перше, ЗТ-ПЛР-тестування є більш доступним і менш ресурсомістким, ніж секвенування, і тому його можна проводити на більш широкій географічній території і в більших обсягах. По-друге, результати ЗТ-ПЛР-тестування можуть надавати інформацію швидше, ніж WGS, що часто вимагає транспортування зразків до референс-лабораторії. По-третє, у разі застосування до вибірки більшого розміру, ніж WGS, попередній скринінг на основі ПЛР може дозволити виявляти лінії, що циркулюють із низькою відносною частотою.

Однак обмеження секвенування до зразків, які пройшли попередній скринінг за допомогою ЗТ-ПЛР-тестів на SNP, має свої обмеження. По-перше, ПЛР-аналізи мають упередження до мутацій, характерних для відомих VOC, і тому навряд чи забезпечать репрезентативну картину для всіх ліній, що циркулюють. Аналогічно, якщо у відомій лінії з’являються нові мутації, на які не націлений специфічний ПЛР-аналіз на SNP, що використовується, такі мутації не будуть виявлені. По-друге, якщо для оцінювання часток ліній використовуються загальнодоступні репозиторії даних сформованих на основі попереднього ПЛР-скринінгу, що характеризується упередженням, із подальшим проведенням WGS, загальнодоступні дані можуть бути суттєво викривленими. По-третє, попередній ПЛР-скринінг може затримувати отримання даних геномного секвенування. Більш того, якщо WGS проводять на підмножині зразків, які вже пройшли попередній скринінг на основі ПЛР-аналізу на SNP, а також використовувалися для виявлення та моніторингу інших варіантів, розрахунок очікуваної поширеності необхідно описати та скоригувати на упередження.

* + - 1. *Характеристики на рівні осіб*

Деякі варіанти мають фенотипні характеристики, які викликають занепокоєння з огляду на їхню здатність легше передаватися від людини до людини, спричиняти тяжчий перебіг захворювання або підривати ефект від заходів у сфері громадського здоров’я та соціальних заходів (PHSM), діагностики, терапії та вакцинації.

Фенотипні характеристики, які можуть бути визначені клініцистами та агентствами у сфері громадського здоров’я, можна використовувати для визначення пріоритетності зразків для геномного секвенування. Ідеться про зразки, взяті у:

* + - * + випадках інфікування SARS-CoV-2 людей, які були повністю вакциновані;
        + випадках інфікування SARS-CoV-2 людей, які були інфіковані в минулому;
        + випадках, коли існують неочікувані розбіжність між діагностичними тестами, наприклад, у кластерах осіб, які мають позитивний результат швидкого тесту на антиген і негативний результат ЗТ-ПЛР-тесту (або навпаки); характерне і багаторазове випадання в одному гені-мішені в багатоцільовому ПЛР-аналізі; або коли результати тестів зразків із різних відділень не збігаються (напр., із верхніх та нижніх дихальних шляхів);
        + груп пацієнтів із супутніми захворюваннями, які збільшують імовірність тривалої реплікації та виділення вірусу, наприклад пацієнтів із ославленим імунітетом (19-21);
        + кластерах випадків із незвичними клінічними проявами (напр., незвично тяжким перебігом захворювання, незвичними симптомами);
        + кластерах випадків, що свідчать про зоонозне передавання (напр., серед людей, які працюють із тваринами, схильними до інфікування SARS-CoV-2);
        + випадках із неочікувано поганою відповіддю на терапію.

Як альтернатива, для пріоритизації зразків можна зосереджуватися на епідеміологічних характеристиках, таких як історія подорожей, особливо нещодавні подорожі до районів із високими показниками захворюваності на VOC (22).

* + - 1. *Екологічні характеристики*

Виявлення послідовностей варіантів у стічних водах може вказувати на циркуляцію варіанта і допомагати у визначенні напрямків подальших досліджень та секвенування у певній географічній зоні (напр., неофіційному поселенні) або закладі (напр., в’язниці, закладі тривалого догляду, пасажирському судні), де проведення рандомізованого секвенування може бути непростим завданням.

## Метадані для геномного нагляду

Усі послідовності повинні бути пов’язані з мінімальним набором інформації, що зветься «метадані» й описується в документі ВООЗ [«Геномне секвенування SARS-CoV-2: посібник із впровадження для забезпечення максимального ефекту у сфері громадського здоров’я» (Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health).](https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440)

Окрім метаданих, описаних у згаданому вище документі, велику цінність для поглибленого епідеміологічного аналізу, характеристики варіантів та ризиків, які вони створюють для громадського здоров’я, становлять зазначені нижче змінні. Визначення цих змінних, імовірно, вимагатиме взаємодії з різними зацікавленими сторонами в різних клінічних системах та системах громадського здоров’я (напр., реєстрами медичних даних, діагностичними лабораторіями, службами вакцинації). Також існує ймовірність того, що не для всіх зразків існуватимуть усі метадані. Однак публічний обмін даними у різних системах сприятиме швидкому і всебічному оцінюванню варіантів SARS-CoV-2.

У таблиці 4 нижче описані три рівні метаданих у порядку зменшення пріоритетності:

* **Найвищий пріоритет.** Основні метадані завжди повинні включати щонайменше дату і місце збирання зразків (країна, штат чи область). Інформація про місце і час збирання зразків необхідна для відстеження поширення варіантів. Також до мінімального набору необхідних даних входить інформація про діагностичну лабораторію, з якої походять зразки, лабораторію, що проводить секвенування, та види господарів (людина чи тварина).
* **Другий пріоритет.** Метадані другого рівня — ключові для початку подальших досліджень щодо характеристики — є описовим. Вони надають уявлення про контекст інформації про геномну послідовність та цілі секвенування. Незалежно від обраної стратегії відбору зразків, другий рівень метаданих включає характеристики пацієнта (вік, стать, расу та етнічну приналежність — у відповідних випадках) та епідеміологічні характеристики (напр., дати контакту з інфекцією та виникнення симптомів), пов’язані з VOC або VOI.
* **Третій пріоритет.** Третій рівень, який є метаданими для характеристики, є найбільш корисним для аналітичної роботи для характеристики ризику певного варіанта для громадського здоров’я. Прикладами змінних на цьому рівні можуть бути: діагностичний аналіз, використаний для ідентифікації лабораторно підтвердженого випадку, значення порогового циклу (Ct), маркери клінічної тяжкості, статус вакцинації, супутні захворювання пацієнта, кількість випадків вторинного ураження на випадок, історія подорожей, зв’язок із відомим спалахом чи кластером або місце контакту з інфекцією, контакт із потенційно чи відомо інфікованими тваринами, наявність інфікування SARS-CoV-2 в анамнезі та професія медичного працівника. Такі розширені метадані можуть бути доступні не завжди, але істотно збільшують можливість характеристики ризику.

При завантаженні відповідних метаданих у загальнодоступні репозиторії даних секвенування слід бути обережними, щоб не надати загальний доступ до метаданих, які дозволять ідентифікувати осіб. У деяких випадках може бути доцільно розмістити менше даних у загальнодоступних базах даних та більше — у захищених, які адмініструють та аналізують органи влади у сфері громадського здоров’я.

### Таблиця 4.Рекомендовані стандартні метадані, які потрібно збирати для даних секвенування SARS-CoV-2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Метадані** | **Мітки** | **Деталі** | **Потенційний аналіз** |
| **Рівень 1: Основні метадані** | Ідентифікаційний номер зразка |  |  |
| Тип зразка | Приклади: «мокротиння», «кров», «сироватка», «слина», «кал», «назофарингеальний мазок», «стічні види» |  |
| Дата взяття зразка |  | Внесення та швидкість еволюції |
| Країна взяття |  | Шляхи внесення і передавання із використання BEAST (Баєсового дерева вибірки для еволюційного аналізу) |
| Штат/область взяття |  |  |
| Діагностична лабораторія походження | Лабораторія, в якій першопочатково був отриманий клінічний зразок чи ізолят вірусу |  |
| Лабораторія, що подає дані секвенування | Лабораторія, в якій були отримані дані секвенування | Аналіз спроможностей секвенування |
| Метод відбору зразків | Як частина рутинного нагляду, спеціальна вибірка, репрезентативна чи цільова вибірка |  |
| Господар | напр., людина, тварина (специфіка), довкілля, невідомо | Шляхи передавання |
| **Рівень 2: Описові метадані** | Вік |  | Фактори ризику |
| Стать | напр., чоловіча, жіноча, інша, невідома | Фактори ризику |
| Раса та/або етнічна приналежність\* |  | Фактори ризику |
| Статус медичного працівника | напр., так, ні невідомо Визначення поняття «медичний працівник» див. у [протоколі нагляду для медичних працівників](https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYWRiZWVkNWUtNmM0Ni00MDAwLTljYWMtN2EwNTM3YjQzYmRmIiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIsImMiOjh9) | Шляхи передавання, фактори ризику |
| Історія подорожей | Місце(я) і час | Шляхи внесення і передавання |
| **Рівень 3: Метадані для характеристики** | Використаний ЗТ-ПЛР-аналіз (якщо проводили) |  |  |
| Значення Ct в ЗТ-ПЛР-аналізі (якщо проводили) |  |  |
| Симптоми | напр., так, ні, невідомо | Аналіз тяжкості перебігу |
| Статус вакцинації (для людей) | Дата вакцинації (1 доза та/або 2 доза — за потреби), тип вакцини, джерело інформації (документальні докази, такі як дані з реєстру чи картки вакцинації vs відкликання) | Неефективність вакцин |
| Дата виникнення симптомів |  | Затримка між виникненням симптомів та наданням зразків для секвенування |
| Статус госпіталізації | напр., наявність госпіталізації в анамнезі, відсутність госпіталізації в анамнезі, невідомо | Аналіз тяжкості перебігу |
| Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) | напр., так, ні, невідомо | Аналіз тяжкості перебігу |
| Штучна вентиляція | напр., так, ні, невідомо | Аналіз тяжкості перебігу |
| Клінічний результат | Смерть/одужання | Аналіз тяжкості перебігу |
| Інфікування SARS-CoV-2 в анамнезі і його дата |  | Ризик повторного інфікування |
| Проведена терапія | Специфічна для COVID-19 | Неефективність терапії |
| Місце впливу інфекції/зв’язок із відомим кластером/ спалахом |  | Аналіз кластера/спалаху, шляхи передавання |
| Контакт із відомим тваринним резервуаром | напр., так, ні невідомо; та вид(и) тварин | Шляхи передавання |
| Супутні захворювання | Перелік супутніх захворювань, які підвищують тяжкість перебігу COVID-19 | Фактори ризику |

\*Цей пункт слід використовувати з урахуванням місцевого контексту та положень законодавства щодо збирання персональних даних.

1. Характеристика варіантів SARS-CoV-2

Щоб точно і швидко охарактеризувати варіанти SARS-CoV-2, необхідне поєднання лабораторних та ретельних епідеміологічних досліджень. Однак такі дослідження є ресурсомісткими і часто вимагають поєднання фінансової підтримки та технічних експертних знань, які не завжди доступні. З огляду на це, в умовах нестачі ресурсів може бути необхідно визначати пріоритетність діяльності з характеристики. Ізоляти варіантів слід швидко надсилати до референс-лабораторій, щоб забезпечити можливість їх молекулярної та вірусологічної характеристики. Своєчасний обмін результатами досліджень із характеристики з ВООЗ та громадськістю є важливим для забезпечення глобального розуміння нових варіантів.

В умовах нестачі ресурсів найвищий показник характеристики забезпечується за допомогою систем рутинного нагляду.

Спеціальні дослідження, включаючи лабораторні, можуть вивести цінні докази за межі висновків на основі даних нагляду.

У таблиці 5 нижче перераховані наявні методи спеціалізованих досліджень та характеристики варіантів, такі як аналіз нейтралізаційної активності або дослідження на моделях тварин, епідеміологічні дослідження трансмісивності в домогосподарствах та дослідження перебігу захворювання. Вона має на меті допомогти державам-членам у пріоритизації досліджень характеристик з урахуванням ризику для громадського здоров’я.

### Таблиця 5.Методи дослідження й характеристики нових варіантів та дослідження з найвищим пріоритетом виділені блакитним кольором.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сфера ризику для громадського здоров’я** | **Характеристика** | **Епідеміологічні дослідження** | | **Лабораторні дослідження** | |
|  | **Докази, отримані за результатами нагляду** | **Дослідження епідеміології** | ***In vitro*** | ***In vivo*** |
| **Трансмісивність** | Ризик інфікування | Тенденції за результатами нагляду з порівнянням варіантів (Rt); дані відстеження контактів (показник вторинного інфікування  ) | Дослідження трансмісивності в домогосподарствах | Здатність до зв’язування (АПФ-2) | Тваринні моделі |
| Тваринний резервуар\* і сприйнятливість до інфекції |  | Перші декілька Х (FFX) випадків, нагляд за тваринами та дослідження тварин |  | Тваринні моделі |
| Перебіг захворювання (інкубаційний період, виникнення симптомів, виділення вірусу, одужання, симптомний чи безсимптомний) | Відстеження контактів (час від контакту з інфекцією до виникнення симптомів/передавання) | Перші декілька Х (FFX) випадків: клінічне спостереження;  когортні дослідження | Повторне ЗТ-ПЛР-тестування під час перебігу захворювання  Вірусна культура | Тваринні моделі |
| **Клінічний перебіг** | Ознаки і симптоми (зв’язок із визначенням випадків) |  | FFX випадків: ознаки і симптоми;  чутливість і специфічність кластерів симптомів | Порівняння виявлення у зразках із верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та нижніх дихальних шляхів (ВДШ) | Тваринні моделі |
| Тяжкість | Коефіцієнт летальності, дезагрегований за віком  Коефіцієнт госпіталізації | Спостереження за першими декількома випадками: госпіталізація, CFR |  | Тваринні моделі |
| **Неспроможність підтвердження на основі лабораторної діагностики** | Виявлення на основі діагностики |  |  | Неспроможність виявлення цілі ЗТ-ПЛР-тесту чи неефективність інших засобів діагностики |  |
| **Аналіз нейтралізації** | Нейтралізація (псеудо)вірусу препаратами на основі моноклональних антитіл |  |  | Нейтралізація моноклональними антитілами та сумішшю антитіл |  |
| Нейтралізація (псеудо)вірусу моноклональними антитілами (сироваткою) |  | Дослідження ефективності вакцин (випадок-контроль із негативним результатом тесту) | Сироватка конвалесцентів; сироватка вакцинованих осіб |  |
| Тривалість дії імунітету |  | Спостереження за FFX випадками; серологічні дослідження |  |  |

Примітка: деякі з зазначених досліджень вимагатимуть налагодження партнерства між сферами охорони здоров’я та науки на інтер(національному) рівні. Не всім агентствам у сфері громадського здоров’я/лабораторіям потрібно розвивати зазначені спроможності.

\*будуть зосереджуватися на ролі тваринного резервуару в передаванні збудника людям.

* 1. **Лабораторні дослідження**

### Мутації та докази щодо пов’язаних із ними фенотипних ефектів

Активне геномне секвенування у всьому світі виявило кілька нових варіантів SARS-CoV-2, які мають спільні мутації або перехресні комбінації (тобто комбінації мутацій), які виникли незалежно одна від одної. Деякі з цих мутацій можуть надавати вірусу фенотипну перевагу, і їх незалежне виникнення може свідчити про його конвергентну еволюцію. Для відстеження та візуалізації варіантів та/або мутацій SARS-CoV-2 та їхніх ефектів було створено декілька ініціатив, інформація про які міститься в додатку 2.

Мірою відкриття нових варіантів, деякі аспекти їхніх фенотипів та пов’язаного з цим ризику для громадського здоров’я можуть визначатися на основі їхньої геномної послідовності, тобто наявності або відсутності специфічних мутацій.

Остаточне оцінювання ризику для громадського здоров’я, що його створюють варіанти, повинне передбачати ретельний огляд усіх наявних лабораторних та епідеміологічних доказів. При цьому додаткові дослідження характеристик можуть бути пріоритизовані відповідно до очікуваного впливу відомих мутацій. В додатку 3 резюмована наявна на сьогоднішні день база доказів щодо деяких мутацій та їхнього впливу на фенотип.

### Резюме лабораторних досліджень

Відповідні лабораторні дослідження зосереджуються на розумінні поведінки тих чи інших варіантів, особливо будь-яких змін у їх реплікації або виявленні імунною системою. Це включає:

1. оцінювання ефективності антитіл (в осіб, які раніше були інфіковані SARS-CoV-2 або були вакциновані проти вірусу, або в осіб, яких розглядають для терапевтичних цілей) у нейтралізації потрапляння варіанта у клітину;
2. визначення здатності варіанта зв’язуватися з рецептором АПФ-2, яка є необхідною для потрапляння вірусу у клітину і його реплікації; або
3. моніторинг кількості вірусу (вірусного навантаження) у різних типах зразків або в динаміці у процесі природного інфікування. Також спеціалізовані лабораторії можуть досліджувати реплікацію та трансмісивність вірусу, тяжкість захворювання, яке він викликає, та пов’язану з ним смертність із використанням тваринних моделей.

Насамкінець найпростішим для моніторингу є розуміння того, наскільки точними є наявні діагностичні тести у виявленні певного варіанта. Лабораторіям у сфері громадського здоров’я рекомендовано здійснювати моніторинг на предмет неспроможності виявлення цілей ЗТ-ПЛР-тестів або інших неочікуваних змін в ефективності тестування, які можуть вказувати на циркуляцію варіанта.

## Епідеміологічні докази

Основним джерелом епідеміологічних доказів є дані рутинного нагляду; і, якщо таких даних недостатньо, епідеміологічні дослідження на місцях.

### Дані рутинного нагляду

Дані рутинного нагляду, в разі їх поєднання з даними геномного нагляду, можуть дати цінну інформацію про можливий фенотип варіантів. ВООЗ рекомендує базовий набір змінних для звітування на щотижневій основі в [агрегованому форматі](https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8) як частину [нагляду за COVID-19](https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8) у сфері громадського здоров’я(див. розділ 3.3).

Окрім зазначеного агрегованого формату багато цінних епідеміологічних характеристик можуть бути відображені у повідомленнях про випадки захворювання, зокрема у [формі повідомлення ВООЗ про випадки захворювання в рамках нагляду за COVID-19](https://www.who.int/publications/i/item/case-based-reporting-form)чи [формі повідомлення ВООЗ про клінічні випадки .](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical_CRF-2020.4) Наявність і повнота відповідних даних нагляду та, як результат, здатність характеризувати нові варіанти, відрізнятимуться залежно від країни. Якщо системи нагляду регулярно фіксують рекомендовану інформацію, ці дані можна пов’язати з інформацією про послідовності. Після цього порівняння даних пацієнтів, а також клінічних та епідеміологічних даних у випадках, пов’язаних і непов’язаних із варіантами, може дозволити оцінити фенотипні характеристики.

Навіть коли інформація про лінію недоступна на рівні окремих осіб, географічні та демографічні зв’язки між захворюваністю та часткою лінії можна використати для визначення вірусних характеристик, якщо відносна поширеність різних ліній відома на популяційному рівні. Якщо відома відносна частка різних ліній, для оцінювання змін у трансмісивності й тяжкості за допомогою даних спостереження можна використати математичні моделі (35).

Зіставлення інформації про варіант із інформацією про статус вакцинації (включаючи тип вакцини) чи інфікування в минулому або цілеспрямований відбір зразків у випадках інфікування після вакцинації та повторного інфікування для порівняння інформації про лінії у різних випадках може вказати на здатність варіанта ухилятися від реакції імунної системи. Якщо використовуються і система спостереження на основі випадків, і реєстри вакцинації, такий аналіз можна провести шляхом співставлення інформації з різних джерел.

### Епідеміологічні дослідження на місцях

Попри те, що наявні системи нагляду дозволяють отримати максимально своєчасні епідеміологічні докази, епідеміологічні дослідження на місцях можуть забезпечити цінну інформацію. Існує дефіцит високоякісних польових епідеміологічних та клінічних даних про нові варіанти. Водночас такі дані є критично важливими для оцінювання їх реального впливу. Епідеміологічні дослідження варіантів слід пріоритизувати в умовах (напр., для тих варіантів чи популяцій), у яких існують значні можливості узагальнення, і, отже, висновки, ймовірно, будуть широко застосовними.

Більшість епідеміологічних досліджень для характеристики є найбільш ефективними, коли дані щодо нового варіанта SARS-CoV-2 безпосередньо порівнюють із даними щодо ліній, які циркулюють (тобто до того, як новий варіант став домінуючим), якщо останні мають переваги у розрізі виживання. Якщо дослідження для характеристики проводяться після того, як досліджуваний варіант стає домінуючим і, як наслідок, стає складно реєструвати випадки, не пов’язані з цим варіантом, для порівняння можна використовувати історичні дані, хоча вони можуть бути викривлені внаслідок змін у стратегіях у сфері громадського здоров’я (напр., у системах розслідування випадків та відстеження контактів або відмінностях у PHSM).

ВООЗ у співпраці з технічними партнерами розробила декілька стандартизованих протоколів загальних епідеміологічних досліджень, які звуться [«дослідження Unity».](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations) Такі дослідження мають на меті підтримку національних заходів у сфері громадського здоров’я та соціальних заходів, сприяння міжнародній порівнянності результатів досліджень та усунення прогалин у наявних знаннях щодо пандемії COVID-19. Кілька досліджень Unity можуть бути корисними для дослідження нових варіантів.

**Перші декілька Х (FFX) випадків**

Основними завданнями дослідження FFX серед пацієнтів та їхніх близьких контактних осіб є забезпечення опису/оцінки:

* + - * клінічної картини інфікування SARS-CoV-2 та перебігу пов’язаного з ним захворювання;
      * показника вторинного інфікування (SIR) та показника вторинного клінічного ураження SARS-CoV-2 у близьких контактних осіб;
      * розподілу послідовних інтервалів інфікування SARS-CoV-2;
      * частки пацієнтів із COVID-19, які мають симптомний перебіг захворювання (за допомогою відстеження контактів та лабораторного тестування);
      * визначення можливих шляхів передавання інфекції.

Тривалість дослідження визначається країною, що його впровадила. Вплив нових варіантів на поточні дослідження потрібно оцінювати на індивідуальних засадах. У контексті нових варіантів лабораторно підтверджені випадки можна реєструвати ретроспективно після отримання результатів WGS та підтвердження послідовності варіантів або ідентифікувати на основі результатів діагностичного тесту для характеристики (таких як неспроможність виявлення S-гена за допомогою аналізу TaqPath, що вказує на варіант Альфа (В.1.1.7), або специфічного для певного варіанту ЗТ-ПЛР-тесту за наявності). Як альтернатива, випадки можна реєструвати без знання лінії вірусу, і відносити їх до когорти варіанту після отримання результатів WGS. Відповідний [протокол можна знайти тут.](https://www.who.int/publications/i/item/the-first-few-x-cases-and-contacts-(-ffx)-investigation-protocol-for-coronavirus-disease-2019-(-covid-19)-version-2.2)

**Дослідження передавання в домогосподарствах**

Дослідження передавання вірусу в домогосподарствах — це проспективне підтверджене на основі випадків дослідження всіх виявлених побутових контактів пацієнтів із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2. Воно призначене для швидкого та раннього забезпечення інформації про клінічні, епідеміологічні та вірусологічні характеристики SARS-CoV-2. Враховуючи затримку в отриманні результатів WGS та класифікації інформації про лінії, у рамах досліджень передавання варіантів SARS-CoV-2 у домогосподарствах існує багато тих самих проблем, що і у дослідженнях FFX. Можливі варіанти їх вирішення включають попередню реєстрацію за місцем розташування із віднесенням варіанта до певної когорти після отримання результатів WGS; реєстрацію на основі результатів діагностичного тесту для характеристики; або ретроспективну реєстрацію варіантів випадків після отримання даних WGS. Окрім того, з огляду на час, необхідний для проведення такого дослідження та пов’язаного з ним геномного секвенування, воно може бути корисним для документування як механізму будь-яких фенотипних змін, так і, власне, таких змін.

Основним завданням дослідження передавання вірусу в домогосподарствах є забезпечення ключових епідеміологічних даних для доповнення та підкріплення результатів щодо FFX, включаючи дані про:

* + - * частки симптомних та безсимптомних випадків;
      * інкубаційний період COVID-19, тривалість періоду контагіозності та виділення вірусу, яке можна виявити;
      * розподіл послідовних інтервалів інфікування SARS-CoV-2;
      * показники репродукції: *R*0 та *R* SARS-CoV-2;
      * клінічні фактори ризику COVID-19, клінічний перебіг та ступінь тяжкості захворювання;
      * підгрупи населення з високим рівнем ризику;
      * показник вторинного інфікування та показник вторинного клінічного ураження SARS-CoV-2 у контактних осіб із домогосподарства;
      * моделі поведінки для звернення за допомогою.

Тривалість періоду збирання даних між включенням і закінченням досліджень згідно із загальнодоступними протоколами становить 28 днів, однак перші результати можуть бути доступні вже за кілька днів або тижнів. Початкові етапи проектування та реалізації дослідження можуть зайняти деякий час і є ресурсомісткими. Країнам рекомендується забезпечити резервні спроможності для таких досліджень домогосподарств до виявлення варіантів. Відповідний протокол можна знайти [тут.](https://www.who.int/publications/i/item/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection)

Існує опублікований приклад протоколу дослідження, який був використаний у Сполучених Штатах Америки та адаптований для Бразилії (36).

1. Повідомлення даних нагляду за варіантами SARS-CoV-2

Своєчасний обмін інформацією про варіанти SARS-CoV-2 є невід’ємною частиною глобального розуміння та контролю SARS-CoV-2. ВООЗ випустила настанови щодо повідомлення про VOC та VOI (37).

Основні заходи, яких може вжити держава-член у разі виявлення потенційного VOI включають:

* + - * Повідомлення ВООЗ із використанням визначених каналів інформування через бюро ВООЗ у країні чи регіональне бюро ВООЗ із наданням супровідної інформації щодо випадків захворювання, пов’язаних із VOI (особи, місця, часу, клінічних та інших відповідних характеристиках).
      * Надсилання даних повного секвенування геному та пов’язаних метаданих до загальнодоступної бази даних, такої як [GISAID.](https://www.gisaid.org/)
      * Проведення досліджень на місцях для покращення розуміння потенційного впливу VOI на епідеміологію COVID-19, тяжкість його перебігу, ефективність заходів у сфері громадського здоров’я та соціальних заходів чи інших відповідних характеристик.
      * Проведення лабораторних оцінювань або звернення до ВООЗ за підтримкою для проведення лабораторних оцінювань впливу VOI на методи діагностики, імунну відповідь, нейтралізаційну здатність антитіл або інші відповідні характеристики.

Основні заходи, яких має вжити держава-член у разі виявлення потенційного VOC включають:

* + - * Повідомлення ВООЗ про перші випадки/кластери, виявлені в державі-члені, пов’язані з будь-якими VOC, повинне відбуватися віз використанням механізмів, передбачених Міжнародними медико-санітарними правилами (ММСП).
      * Надсилання даних повного секвенування геному та пов’язаних метаданих до загальнодоступної бази даних, такої як GISAID.
      * За наявності відповідних спроможностей — проведення досліджень на місцях для покращення розуміння потенційного впливу VOС на епідеміологію COVID-19, тяжкість його перебігу, ефективність заходів у сфері громадського здоров’я та соціальних заходів чи інших відповідних характеристик при координації з регіональною та міжнародною спільнотами.
      * Проведення лабораторних оцінювань відповідно до наявних у країні спроможностей або звернення до ВООЗ за підтримкою для проведення лабораторних оцінювань впливу VOC на методи діагностики, імунну відповідь, нейтралізаційну здатність антитіл або інші відповідні характеристики.

Загалом, у всіх випадках проведення секвенування держави-члени повинні:

* + - * Завантажувати дані щодо геномних послідовностей до загальнодоступних баз даних (напр., GISAID).
      * Регулярно публікувати інформацію, в тому числі контекстуальну, щодо випадків.
      * Повідомляти ВООЗ щодо перших виявлених випадків/кластерів випадків, пов’язаних із VOC за допомогою механізмів, передбачених ММСП.
      * Інформувати ВООЗ про можливі нові VOI/VOC через визначені канали/мережі бюро ВООЗ у країні та регіонального бюро ВООЗ.
      * Надавати якомога детальнішу інформацію для сприяння оцінюванню (напр., щодо особи, часу, місця, клінічного перебігу та доказів щодо впливу на фенотип).

Зазначені нижче показники рекомендовано використовувати для повідомлення на національному рівні та міжнародного обміну інформацією щодо кожного VOI, VOC та варіантів національного інтересу.

### Таблиця 6. Індикатори, рекомендовані для повідомлення про VOC/VOI

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Назва** | **Опис** | **Метод** |
| **Дата повідомлення ВООЗ** | Дата повідомлення про варіант ВООЗ через офіційні канали, такі як повідомлення згідно з ММСП, Система попередження про надзвичайні ситуації та реагування на них, офіційні оголошення або неофіційний сигнал нагляду на основі події. | Відмінності у повідомленні про VOI та VOC див. вище. |
| **Дата першого випадку у країні** | Дата повідомлення про перший випадок варіанта у країні (дата виникнення симптомів — за можливості або дата підтвердження за результатами секвенування). |  |
| **Метод кількісного визначення варіанта** | Відбір зразків підмножин із повного секвенування геному або скринінг за допомогою цільового ПЛР-тесту |  |
| **Кількість варіантів у секвенованих зразках (чисельник)** | Частка варіанта в загальній кількості секвенованих зразків. | Це можна також робити за допомогою цільових ПЛР-тестів: кількість зразків, які мають позитивний результат ПЛР-тестів |
| **Кількість секвенованих зразків (знаменник)** | Кількість секвенованих зразків | У разі використання цільових ПЛР-тестів — це кількість випадків, для яких було проведено скринінг |

**Відносна поширеність кожної лінії** розраховується як **кількість послідовностей відповідної лінії (чисельник),** поділена на **загальну кількість послідовностей, отриману за результатами рутинного нагляду (знаменник),** за один і той самий проміжок часу.

Незважаючи на те, що інформація про наявність та відносну поширеність ліній вірусу із цими характеристиками має велику цінність для сфери громадського здоров’я, важливо також враховувати, наскільки вона вписується у ширший епідеміологічний контекст. Наприклад, якщо *частка* випадків захворювання, спричинених певним VOC, швидко зростає, але загальна кількість випадків зменшується, фактична популяційна захворюваність на VOC може насправді не зростати. Аналогічно, в умовах зростання загальної захворюваності, кількість випадків, спричинених VOC, може насправді зростати, навіть якщо їх частка зменшується.

Додаток 1. Наявні настанови щодо секвенування SARS-CoV-2 та нагляду за ним від різних агентств

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Автор | Назва | Ключові охоплені теми | Лаб. | Нагляд | Політика |
| ВООЗ | [«Геномне секвенування SARS-CoV-2 для цілей громадського здоров’я: тимчасові рекомендації» (SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1) [goals: Interim guidance), 8 січня 2021 року](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1) | Настанови для розробників політики та зацікавлених сторін національного рівня щодо того, як можна максимізувати переваги  геномного секвенування SARS-CoV-2 для громадського здоров’я | × | × | × |
| ВООЗ | [«Геномне секвенування SARS-CoV-2: посібник із впровадження для забезпечення максимального ефекту у сфері громадського здоров’я» (Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to](https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480) [implementation for maximum impact on public health)](https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480) | Комплексний посібник із впровадження секвенування SARS-CoV-2 для тих, хто займається впровадженням програм секвенування | × |  |  |
| ВООЗ | [«Операційні аспекти прискорення геномного секвенування як компонента епіднагляду за SARS-CoV-2 через систему GISRS» (Operational considerations to expedite genomic](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic-sequencing-GISRS-2021.1) [sequencing component of GISRS surveillance of](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic-sequencing-GISRS-2021.1) [SARS-CoV-2)](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic-sequencing-GISRS-2021.1) | Практичні настанови для Глобальної системи епіднагляду та реагування на грип (GISRS) та інших національних лабораторій для розширення діяльності за межі виявлення вірусу на геномне секвенування SARS-CoV-2-позитивних матеріалів, отриманих у рамках програм дозорного епіднагляду. | × | × |  |
| ВООЗ | [«Щотижневе епідеміологічне зведення. Спеціальний випуск:](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update) [Пропоновані робочі визначення варіантів SARS-CoV-2, що становлять інтерес, та варіантів SARS-CoV-2, що викликають занепокоєння» (Weekly Epidemiological Update-Special Edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern)](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update) | Надає робочі визначення VOI та VOC. Описує підтримку, яку ВООЗ надає державам-членам, та заходи, яких державам-членам рекомендовано вживати щодо VOI та VOC. |  | × | × |
| ЦКЗ США | [«Як ЦКЗ реагує на варіанти SARS-CoV-2 у світі» (How CDC is responding to SARS-CoV-2 variants](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/global-variant-map.html) [globally](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/global-variant-map.html)) | Містить інформацію про глобальне реагування ЦКЗ на варіанти SARS-CoV-2 із постійним оновленням даних. | × | × |  |
| ЦКЗ США | [«Нові варіанти SARS-CoV-2» (Emerging SARS-CoV-2 Variants](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html)) | Містить оновлені наукові дані щодо нових варіантів SARS-CoV-2. | × | × |  |
| ЄЦПКЗ/ Європейське регіональне бюро ВООЗ | [«Методи виявлення та ідентифікації варіантів SARS-CoV-2» (Methods for the detection and identification of](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/methods-detection-and-identification-sars-cov-2-variants) [SARS-CoV-2 variants](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/methods-detection-and-identification-sars-cov-2-variants)) | Містить інформацію про методи для виявлення варіантів. | × | × |  |
| ЄЦПКЗ | [«Секвенування SARS-CoV-2 — перше оновлення» (Sequencing of SARS-CoV-2-first update)](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sequencing-sars-cov-2) | Технічні рекомендації, що містять настанови для ухвалення рішень щодо визначення спроможностей секвенуваня. Описують технології секвенування зі стандартизованим процесом аналізу/звітування про результати. | × |  |  |
| ЄЦПКЗ | [«Спроможності для виявлення та характеристики варіантів SARS-CoV-2 у ЄС/ЄЕП» (Detection and characterization capability and](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-and-characterisation-capability-and-capacity-sars-cov-2-variants) [capacity for SARS-CoV-2 variants within the](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-and-characterisation-capability-and-capacity-sars-cov-2-variants) [EU/EEA)](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-and-characterisation-capability-and-capacity-sars-cov-2-variants) | Містить інформацію про спроможності секвенування, наявні у країнах ЄС, а також пов’язані з цим виклики та відповідні рекомендації. | × | × |  |
| ЄЦПКЗ | [«Оцінювання ризиків: Ризик, пов’язаний із новим варіантом SARS-CoV-2, що викликає занепокоєння в країнах ЄС/ЄЕП: перше оновлення» (Risk Assessment: Risk related to the spread of new](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update) [SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA-first update](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update)) | Інформація про ризики, пов’язані з варіантами SARS-CoV-2 та варіанти реагування на них із боку країн, у тому числі рекомендації щодо політики та заходів у сфері громадського здоров’я і соціальних заходів. |  | × | × |
| ЄЦПКЗ | [«Оцінювання ризиків: Збільшення циркуляції варіантів SARS-CoV-2, що викликають занепокоєння, та розгортання вакцинації в ЄС/ЄЕП, 14 оновлення» (Risk Assessment: SARS-CoV-2-increased](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021) [circulation of variants of concern and vaccine rollout](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021) [in the EU/EEA, 14th update](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021)) | Оновлення згаданого вище документа з додатковими настановами щодо заходів у сфері громадського здоров’я, соціальних заходів і розгортання вакцинації. |  | × | × |
| ЄЦПКЗ | [«Настанови щодо репрезентативного та цілеспрямованого геномного моніторингу SARS-CoV-2» (Guidance for representative and targeted genomic](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov-2-monitoring) [SARS-CoV-2 monitoring](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov-2-monitoring)) | Настанови щодо методів та розмірів вибірок |  | × |  |
| Genome Canada | [«Тимчасові рекомендації CanCOGeN щодо назв та ідентифікації варіантів SARS-CoV-2, що викликають занепокоєння, а також повідомлення про них» (CanCOGeN Interim Recommendations for Naming,](https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2021/02/CanCOGeN-Interim-Recommendations-for-Naming-Identifying-and-Reporting-SARS-CoV-2-Variants.pdf) [Identifying, and Reporting SARS-CoV-2 Variants of](https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2021/02/CanCOGeN-Interim-Recommendations-for-Naming-Identifying-and-Reporting-SARS-CoV-2-Variants.pdf) [Concern](https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2021/02/CanCOGeN-Interim-Recommendations-for-Naming-Identifying-and-Reporting-SARS-CoV-2-Variants.pdf)) | Містять інформацію щодо назв варіантів, а також порядку ідентифікації VOC та повідомлення про них. | × |  |  |
| ВООЗ-PAHO | [«Настанови РАНО щодо відбору зразків SARS-CoV-2 для геномної характеристики та нагляду» (PAHO Guidance for SARS-CoV-2 samples selection](https://www.paho.org/en/documents/guidance-sars-cov-2-samples-selection-genomic-characterization-and-surveillance) [for genomic characterization and surveillance)](https://www.paho.org/en/documents/guidance-sars-cov-2-samples-selection-genomic-characterization-and-surveillance) | Містять інформацію для країн Панамериканської організації охорони здоров’я (PAHO) щодо лабораторного реагування на SARS-CoV-2, у тому числі критеріїв відбору зразків для геномної характеристики та нагляду. | × | × |  |
| Африканський ЦКЗ | [«Нові варіанти SARS-CoV-2 в Африці» (Africa CDC New SARS-CoV-2 variants in Africa)](https://africacdc.org/download/new-sars-cov-2-variants-in-africa/) | Інформація щодо варіантів SARS-CoV-2 в Африці для африканських країн та опис того, як VOC впливають на специфічні діагностичні тести. | × |  |  |
| Асоціація лабораторій громадського здоров’я (APHL) | «Реагування на пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) «Responding to the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic» | Містить постійно оновлювану інформацію та інформації для лабораторій щодо COVID-19. | × |  |  |
| Центр охорони здоров’я Джона Хопкінса | [«Випереджаючи варіанти: Рекомендації щодо політики для визначення поточних і майбутніх варіантів, що викликають занепокоєння, та управління ними» (Staying Ahead of the Variants: Policy](https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/staying-ahead-of-the-variants) [Recommendations to Identify and Manage Current](https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/staying-ahead-of-the-variants) [and Future Variants of Concern](https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/staying-ahead-of-the-variants)) | Документ аналізує статус епіднагляду за SARS-CoV-2, його секвенування, характеристики варіантів, а також містить рекомендації щодо нарощування спроможності для реагування на VOC. |  | × | × |

Додаток 2. Трекери/ інструменти для роботи з варіантами/ мутаціями

Для відстеження та візуалізації варіантів та/або мутацій SARS-CoV-2 та їхніх ефектів, наприклад, на діагностичні аналізи, було створено декілька ініціатив.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Назва** | **Тип інформації** | **Номенклатура** | **URL** |
| **Лінії PANGO** | Глобальний звіт про гаплотипи нового коронавірусу, включаючи карти глобального поширення, частоту випадків та перше виявлення | Pango | <https://cov-lineages.org/> |
| **CoVariants** | Мутації та варіанти, що становлять інтерес/викликають занепокоєння і відповідна література | Nextstrain | <https://covariants.org/> |
| **CovMT** | Мутації та варіанти з акцентом на критичні варіанти, строки головних мутацій RBD (класифікація GISAID) | GISAID | <https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/> |
| **CoV-GLUE** | База даних про заміни, вставки та делеції амінокислот | Pango | [http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/ - /home](http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/%23/home) |
| **BV-VRC** | Відстеження варіантів, що викликають занепокоєння, та геномний пошук | Pango | <https://bv-brc.org/> |
| **COVID-19 Data**  **portal ENA** | Відповідні дані щодо необроблених послідовностей вірусної ДНК, послідовностей ДНК господаря та інше + розробляється інструмент візуалізації | Н/З | <https://www.covid19dataportal.org/> |
| **Outbreak.info Mutation Situation Reports** | Повідомлення про лінії VOC/VOI, включаючи візуалізацію мутацій геному та порівняння різних варіантів, глобального розповсюдження та щоденної поширеності | Pango | <https://outbreak.info/situation-reports> |
| **Viroscience Primer Check tool** | Інструмент для перевірки праймерів | Н/З | <https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/> |
| **Pha4ge** | Протоколи секвенування та інструменти аналізу | Н/З | <https://pha4ge.org/resources/> |

Додаток 3. Приклади поширених ключових мутацій SARS-CoV-2 у спайковому білку та докази щодо пов’язаного з ними фенотипного впливу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ключова мутація** | **Сфера ризику для громадського здоров’я** | **Фенотипові ефекти, задокументовані станом на сьогоднішній день** | **Варіант, що викликає занепокоєння/ Варіант, що становить інтерес** |
| **L452R** | *Трансмісивність* | Може підвищувати контагіозність за рахунок стабілізації взаємодії між спайком та рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2) і незалежно еволюціонувала в багатьох лініях (23) | **VOC**  Гамма  **VOI**  Йота, Каппа, Лямбда |
| *«Вислизання» від імунітету* | Зменшення нейтралізаційної здатності реконвалесцентної плазми та моноклональних антитіл (mAb); зокрема, вислизання від дії антитіл, що є основою для бамланівімабу — специфічного mAb-лікарського засобу (24). |
| **E484K** | *Трансмісивність* | Підвищення здатності зв’язуватися з рецептором АПФ-2 та можливість стабілізації зв’язків за рахунок мутації K417N. Має істотний вплив на зміщення основного місця контакту між рецептор-зв’язувальним доменом вірусу (RBD) та залишками АПФ-2; у результаті еволюції *in vitro* для визначення мутацій із найбільшою здатністю до зв’язування з рецептором АПФ-2 були відібрані мутації S:E484K, S:N501Y та S:S477N (25,26). | **VOC**  Альфа  Бета  Гамма |
|  | **VOI**  Ета  Йота |
| *«Вислизання» від імунітету* | Згідно з наявними даними мутація E484K може вислизати від моноклонального антитіла, що нейтралізує SARS-CoV-2; поєднання мутацій E484K, K417N та N501Y (виявлене у варіантах B.1.351 та P.1) включає конформаційну зміну, більшу ніж сама по собі N501Y; відібрана в результаті культивування рекомбінантного штаму вірусу везикулярного стоматиту (rVSV)/SARS-CoV-2 S у присутності mAb, утворених у результаті вакцинації (27,28). |
|  |  |  | Каппа |
| **N501Y** | *Трансмісивність* | Підвищення здатності зв’язуватися з рецептором АПФ-2. У результаті еволюції *in vitro* для визначення мутацій із найбільшою здатністю до зв’язування з рецептором АПФ-2 були відібрані мутації S:E484K, S:N501Y та S:S477N (25,26,29). | **VOC**  Альфа  Бета |
|  |  |
|  | *«Вислизання» від імунітету* | Виникнення та подальша конвергентна еволюція ліній N501Y співпадає за часом із істотним глобальним зміщенням селективного ландшафту SARS-CoV-2. Точна причина такого селективного зміщення невідома, однак підвищення показників серопозитивності та/або послаблення заходів із запобігання передаванню інфекції визначені як очевидні кандидати. Відібрана в результаті культивування рекомбінантного штаму вірусу везикулярного стоматиту (rVSV)/SARS-CoV-2 S у присутності mAb, утворених у результаті вакцинації (29). | Гамма  **VOI** |
| **K417N** | *«Вислизання» від імунітету* | За результатами дослідження карт вислизання, є однією з мутацій, яка може уникати розпізнавання антитілами; відібрана в результаті культивування рекомбінантного штаму вірусу везикулярного стоматиту (rVSV)/SARS-CoV-2 S у присутності mAb, утворених у результаті вакцинації; поєднання мутацій E484K, K417N та N501Y (виявлене у варіантах B.1.351 та P.1) включає конформаційну зміну, більшу ніж сама по собі N501Y (25,27,30,31). | **VOC**  Бета  Дельта  Гамма |
| **P681H/R** | *Трансмісивність* | Негайно приєднується до місця розщеплення фурином, ідентифікованого як місця з’єднання S1/S2. Підсилює системну інфекцію і мембранний синтез. У дослідженні функціонального аналізу спайки, що мали мутації P681H та P681R, розщеплялися більш ефективно; роль у підвищенні трансмісивності й патогенності є гіпотетичною (32,33) | **VOC**  Альфа  **Дельта**  VOI  Каппа |

Список використаних джерел: [Веб-сторінка ВООЗ щодо варіантів,](https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/) [веб-сторінка ЦКЗ: Mutations with Impact on MoABs therapeutics,](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html) [Covariants](https://covariants.org/variants/S.L452R) та [Outbreak](https://outbreak.info/situation-reports) [Info](https://outbreak.info/situation-reports)

Список використаних джерел

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet [веб-ресурс]. 2020 Feb 22 [станом на 21 квітня 2021 року];395(10224):565–74. Режим доступу: https://www.ncbi.
2. Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern - GOV.UK [веб-ресурс]. [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
3. FDA authorizes revisions to fact sheets to address SARS-CoV-2 variants for monoclonal antibody products under emergency use authorization | FDA [веб-ресурс]. [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-fact-sheets-address-sars-cov-2-variants-monoclonal-antibody-products-under>
4. Tracking SARS-CoV-2 variants [веб-ресурс]. [станом на 3 липня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. GISAID - Submission Tracker Global [веб-ресурс]. [станом на 25 травня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.gisaid.org/index.php?id=208>
6. COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit | Advanced Molecular Detection (AMD) | CDC [веб-ресурс]. [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.cdc.gov/amd/training/covid-19-gen-epi-toolkit.html>
7. COVID-19: Stay-at-Home Restrictions - Our World in Data [веб-ресурс]. [станом на 25 травня 2021 року]. Режим доступу: <https://ourworldindata.org/covid-stay-home-restrictions>
8. Crits-Christoph A, Kantor RS, Olm MR, Whitney ON, Al-Shayeb B, Lou YC, et al. Genome sequencing of sewage detects regionally prevalent SARS-CoV-2 variants. MBio [веб-ресурс]. 2021 Feb 23 [станом на 21 квітня 2021 року]; 12(1):1–9. Режим доступу: <https://doi.org/10.1128/mBio>
9. University of Malawi college of medicine. COVID-19 RESEARCH DISSEMINATION CONFERENCE. Blantyre;
10. Jahn K, Dreifuss D, Topolsky I, Kull A, Ganesanandamoorthy P, Fernandez-Cassi X, et al. Detection of SARS-CoV-2 variants in Switzerland by genomic analysis of wastewater samples. medRxiv [веб-ресурс]. 2021 Jan 9 [станом на 21 квітня 2021 року]; 2021.01.08.21249379. Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.21249379>
11. Status of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus: Scientific brief. 2020 [станом на 21 квітня 2021 року]; Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/67854?locale=en&mode=full.](https://apps.who.int/iris/handle/10665/67854?locale=en&mode=full)
12. Influenza Virologic Surveillance Right Size Sample Size Calculators [веб-ресурс]. [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/influenza/Influenza-Virologic-Surveillance-Right-Size-Roadmap/Pages/Influenza-Sample-Size-Calculators.aspx>
13. Variant Detection Calculator [веб-ресурс]. [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу: <https://covid-19.tacc.utexas.edu/dashboards/variants/>
14. Makoni M. Africa’s $100-million Pathogen Genomics Initiative. The Lancet Microbe [веб-ресурс]. 2020 Dec 1 [станом на 21 квітня 2021 року]; 1(8):e318. Режим доступу: [www.thelancet.com/microbe](http://www.thelancet.com/microbe)
15. Paul P, France AM, Aoki Y, Batra D, Biggerstaff M, Dugan V, et al. Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants Circulating in the United States, December 2020–May 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [веб-ресурс]. 2021 Jun 11 [станом на 18 червня 2021 року]; 70(23):846–50. Режим доступу: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s_cid=mm7023a3_w>
16. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [веб-ресурс]. 2021 Jan 22 [станом на 27 квітня 2021 року]; 70(3):95–9. Режим доступу:<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm?s_cid=mm7003e2_w>
17. Gand M, Vanneste K, Thomas I, Van Gucht S, Capron A, Herman P, et al. Deepening of In Silico Evaluation of SARS-CoV-2 Detection RT-qPCR Assays in the Context of New Variants. Genes (Basel) [веб-ресурс]. 2021 Apr 13 [станом на 21 квітня 2021 року]; 12(4):565. Режим доступу: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/4/565>
18. Sater FA, Younes M, Nassar H, Nguewa P, Hamze K. A Rapid and Low-Cost protocol for the detection of B.1.1.7 lineage of SARS-CoV-2 by using SYBR Green-Based RT-qPCR. [станом на 28 квітня 2021 року]; Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250048>
19. Khatamzas E, Rehn A, Muenchhoff M, Hellmuth J, Gaitzsch E, Weiglein T, et al. Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host. medRxiv [веб-ресурс]. 2021 Jan 15 [станом на 21 квітня 2021 року]; 2021.01.10.20248871. Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.20248871>
20. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. N Engl J Med [веб-ресурс]. 2020 Dec 3 [станом на 21 квітня 2021 року]; 383(23):2291–3. Режим доступу: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031364>
21. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell. 2020 Dec 23;183(7):1901-1912.e9.
22. COVID-19 diagnostic testing in the context of international travel Scientific brief [веб-ресурс]. 2020 [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-international_travel_testing-2020.1>
23. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Ikeda T, Seng Tan T, Ngare I, et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing 1 viral infectivity 2 3. bioRxiv [веб-ресурс]. 2021 Apr 5 [станом на 22 липня 2021 року]; 2021.04.02.438288. Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288>
24. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. Cell [веб-ресурс]. 2020 Sep 3 [станом на 22 липня 2021 року]; 182(5):1284-1294.e9. Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>
25. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. Cell. 2020 Sep 3;182(5):1295-1310.e20.
26. Schreiber G, Zahradník J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Chiaravalli J, et al. SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution parrots and predicts contagious mutation spread. 2021 Feb 5 [станом на 22 липня 2021 року]; Режим доступу: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-183310/v1>
27. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. Cell Host Microbe. 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9.
28. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. Elife. 2020 Oct 1;9:1.
29. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, et al. Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Inter-action between COVID-19 and its Receptor ACE2. bioRxiv [веб-ресурс]. 2021 Feb 18 [станом на 22 липня 2021 року]; 2021.02.14.431117. Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.431117>
30. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape [веб-ресурс]. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021 [станом на 22 липня 2021 року]. p. 409–

24. Режим доступу: [www.nature.com/nrmicro](http://www.nature.com/nrmicro)

1. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021;
2. Michael Rajah M, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Grzelak L, Planas D, et al. B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion. bioRxiv [веб-ресурс]. 2021 Jun 11 [станом на 22 липня 2021 року]; 2021.06.11.448011. Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.448011>
3. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Uriu K, Kosugi Y, et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. bioRxiv [веб-ресурс]. 2021 Jul 19 [станом на 22 липня 2021 року]; 2021.06.17.448820. Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>
4. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin [веб-ресурс]. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021 [станом на 21 квітня 2021 року]. p. 1347–8. Режим доступу: <https://www.nibsc.org/products/>
5. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science (80- ) [веб-ресурс]. 2021 Apr 9 [станом на 5 травня 2021 року]; 372(6538):eabg3055. Режим доступу: <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
6. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Conners EE, Gharpure R, Laws RL, et al. Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States. Clin Infect Dis [веб-ресурс]. 2020 Aug 16 [станом на 7 квітня 2021 року]; Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454394>
7. 20210225\_weekly\_epi\_update voc-special-edition [веб-ресурс]. [станом на 21 квітня 2021 року]. Режим доступу<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition.pdf?sfvrsn=1eacfa47_7>

Подяки

Цей документ було розроблено після консультацій із

Представниками Всесвітньої організації охорони здоров’я: Maya Allan, Brett Archer, Armanath Bapu, Lisa Carter, Jane Cunningham, Roger Evans, Daniel Feikin, Julia Fitzner, Masaya Kato, Biaukula Viema Lewagalu, Marco Marklewitz, Piers Mook, Minal Patel, Boris Pavlin, Richard Pebody, Emilie Peron, Mark Perkins, Olivier le Polain, Tika Ram, Lorenzo Subissi, Katelijn Vandemaele, Pushpa Ranjan Wijesinghe, Hattori Yuta, Judith Mandelbaum-Schmid

Представниками Панамериканської організації охорони здоров’я (PAHO) / Регіонального бюро ВООЗ в Америці (AMRO): Paula Couto, Lidia Redondo, Angel Rodriguez, Gaetano Marrone, Juliana Leite, Jairo Andrea Mendez Rico

Технічною консультативною групою ВООЗ із питань епідеміології

Технічною консультативною групою ВООЗ із питань еволюції вірусів

Управління конфліктами інтересів:

Усі зовнішні експерти, що брали участь у підготовці цього документа, подали офіційні декларації інтересів, як того вимагає політика ВООЗ. Не було повідомлено про жодні конфлікти інтересів.

Представниками ЦКЗ США як частини спільної технічної робочої групи: Isaac Ghinai, Adam Mac Neil, Adam L. Cohen, Chris Murrill, Keegan Rudmann

Африканським ЦКЗ: Stephanie Sayler

ЄЦПКЗ: Theresa Enkrich, Angeliki Melidou, Cornelia Adloch, Gaetano Marrone, Joana Gomes Dias, Benjamin Bluemel Фондом Білла і Мелінди Ґейтсів: Jordan Tappero, Georgina Murphy

Фінансування: Внутрішні фонди ВООЗ

ВООЗ продовжує уважно відстежувати будь-які зміни в ситуації, які можуть вплинути на ці тимчасові настанови. У разі виявлення таких змін ВООЗ видасть їх наступну оновлену версію. В іншому разі термін дії цих тимчасових настанов закінчиться через два роки після дати їх опублікування.

© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2021 рік. Деякі права захищені. Ця публікація доступна на умовах ліцензії [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo) .

Реєстраційний номер ВООЗ: WHO/2019-nCoV/surveillance/variants/2021.1