

Методика оценки базового репродуктивного числа актуальных вариантов вируса SARS-CoV-2

А. Н. Герасимов^{*1}, Е. М. Воронин¹, Ю. Р. Мельниченко¹, Р. М. Береговых¹,
К. Ф. Хафизов¹, Н. И. Брико², В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Актуальность. Высокая заразность и мутагенность SARS-CoV-2 в сочетании с относительной кратковременностью сохранения иммунного ответа означает, что проблема контроля заболеваемости COVID-19 и далее будет актуальной. Для планирования противоэпидемических мероприятий нужно знать количественную величину базового репродуктивного числа (R_0), однако имеющиеся методики позволяют оценить его только для первого варианта SARS-CoV-2. В связи с этим актуальна разработка методик оценки R_0 для актуальных вариантов возбудителя COVID-19 по скорости смены одного варианта другим. **Цель.** Количественная оценка базового репродуктивного числа (R_0) для вариантов вируса SARS-CoV-2, доминировавших в разные периоды пандемии COVID-19, а также создание методики, позволяющей оценить контактное число сменяющих друг друга вариантов других патогенов, включая как вирусы, так и бактерии. **Материалы и методы.** Используется модификация SIR-модели для двух вариантов SARS-CoV-2 и фактические данные о заболеваемости COVID-19 и результатах секвенирования вируса, выделенного в Москве. **Результаты.** Получено, что для варианта SARS-CoV-2 Дельта R_0 было около 10, а для актуальных вариантов Омикрон оно превышает 30. **Обсуждение.** В отличие от имеющихся предлагаемая методика позволяет оценивать базовое репродуктивное число в условиях проведения противоэпидемических мероприятий, а также с учетом динамики заболеваемости в популяции с коллективным иммунным и типа циркулирующего вируса патогена. **Заключение.** Предложенная методика позволяет оценить изменение базового репродуктивного числа возбудителя COVID-19 по скорости вытеснения одного варианта SARS-CoV-2 другим.

Ключевые слова: варианты SARS-CoV-2, оценка базового репродуктивного числа R_0

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Герасимов А. Н., Воронин Е. М., Мельниченко Ю. Р. и др. Методика оценки базового репродуктивного числа актуальных вариантов вируса SARS-CoV-2. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(4):12-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-12-22>

Methodology for Estimating the Basic Reproductive Number of Current Variants of the Virus SARS-CoV-2

AN Gerasimov^{**1}, EM Voronin¹, IR Melnichenko¹, RM. Beregovykh¹, KF Khafizov, NI Briko², VG. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance (CRIE)

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Abstract

Relevance. The high infectivity and mutagenicity of SARS-CoV-2, combined with the relative short duration of the immune response, means that the problem of controlling the incidence of COVID-19 will continue to be relevant. **Aims.** To plan anti-epidemic measures, you need to know the quantitative value of the basic reproductive number (R_0), however, the available methods for estimating the R_0 made it possible to estimate it only for the initial version of SARS-CoV-2. In this regard, the task was set to develop a method for estimating R_0 for current pathogen variants based on the rate of change from one variant to another, including both viruses and bacteria. **Materials and methods.** A modification of the SIR model for two variants of SARS-CoV-2 and actual data on the incidence of COVID-19 and the results of sequencing the virus SARS-CoV-2 isolated in Moscow are used. **Results.** It was found that for the SARS-CoV-2 Delta variant R_0 was about 10, and for the current Omicron variants it exceeds 30. **Discussion.** In contrast to existing methods, the proposed method allows one to estimate R_0 in the context of anti-epidemic measures, as well as by the dynamics of morbidity in a population with a collective immune status, taking into account the typical structure of the circulating

^{*} Для переписки: Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. andr-gerasimov@yandex.ru. ©Герасимов А. Н. и др.

^{**} For correspondence: Gerasimov AN, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Leading Researcher of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, +7 (495) 974-96-46. andr-gerasimov@yandex.ru. ©Gerasimov AN, et al.

SARS-CoV-2. **Conclusion.** The proposed method makes it possible to estimate the change in the basic reproductive number of the SARS-CoV-2 based on the rate of displacement of one variant by another.

Keywords: version of SARS-CoV-2, basic reproductive number
No conflict of interest to declare.

For citation: Gerasimov AN, Voronin EM, Melnichenko IR, et al. Methodology for Estimating the Basic Reproductive Number of Current Variants of the Virus SARS-CoV-2. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(4):12-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-4-12-22>

Введение

Пандемия COVID-19 стала фактором, существенно влияющим на жизнь человечества в последние годы.

В настоящий момент число умерших непосредственно от COVID-19, по официальной статистике, приближается к 7 млн человек, однако увеличение общей смертности существенно выше [1], а потери экономики оцениваются в процентах от ВВП [2].

Есть и много других негативных последствий пандемии, которые еще предстоит оценить [3].

Первоначальные надежды на то, что эпидемию COVID-19 удастся локализовать, оказались тщетными. Причины, затрудняющие контроль заболеваемости:

- достаточно высокая заразность даже первоначального варианта вируса с контактным числом около 3 [4];
- наличие бессимптомных больных COVID-19, активно распространяющих инфекции [5];
- высокая мутагенность возбудителя, благодаря которой примерно раз в полгода появляются новые, более заразные варианты возбудителя [6];
- отсутствие длительного стойкого специфического иммунитета после перенесенного заболевания или вакцинации [7].

В связи с вышеизложенным представляет чрезвычайно актуальным вопрос о прогнозировании динамики заболеваемости, в том числе на фоне проведения противоэпидемических мероприятий, для чего нужно знать количественную величину заразности актуальных вариантов возбудителя COVID-19.

К настоящему времени опробованы несколько вариантов оценки величины базового репродуктивного числа возбудителя COVID-19 – R_0 , являющегося количественной мерой активности механизма передачи возбудителя, однако все они не подходят для новых вариантов вируса SARS-CoV-2. В частности, успешно использовавшийся в начале 2020 г. метод оценки R_0 первого варианта возбудителя COVID-19 по соотношению скорости роста заболеваемости и длительности заразного периода болезни применим только при циркуляции этого варианта вируса в неиммунной популяции и при отсутствии противоэпидемических мероприятий [8].

Оценить величину R_0 по средней доле неиммунной части популяции не удастся, так как на настоящий момент нет точного понимания, какой именно

уровень специфических антител является защитным [9].

В связи с этим необходима методика, которая позволяет оценить величину базового репродуктивного числа доминирующих вариантов вируса SARS-CoV-2 по скорости смены их циркуляции.

Разработка таких методик становится возможной благодаря появлению массового секвенс-анализа, позволяющего рассматривать динамику заболеваемости на уровне конкретного варианта вируса SARS-CoV-2.

Цель исследования – количественная оценка базового репродуктивного числа (R_0) для вариантов вируса SARS-CoV-2, доминировавших в разные периоды пандемии COVID-19, а также создание методики, позволяющей оценить контактное число сменяющих друг друга вариантов других патогенов, включая как вирусы, так и бактерии.

Материалы и методы

Наиболее используемой математической моделью для анализа эпидемического процесса является компартмен-модель, или в виде исходной простейшей гомогенной модели SIR, или в виде ее модификации с введением дополнительных групп, состояний и т.д. [10,11].

В простейшей модели SIR каждый член популяции может находиться в одном из трех состояний – восприимчивый, инфицированный и невосприимчивый (иммунный). При этом считается, что все характеристики членов популяции в каждом состоянии идентичны, то есть:

- риск заражения у всех восприимчивых одинаков;
- заразность всех инфицированных одинакова, в частности, не зависит от времени после заражения;
- вероятность выздоровления не зависит от длительности времени после заражения и т.д.

Простота модели и малое количество имеющихся в ней параметров позволяет использовать ее и в случае ограниченного объема информации об изучаемой болезни. Использование более реалистичных моделей ограничивается необходимостью иметь для этого точное количественное описание. Например, даже для хорошо известных инфекционных болезней мы не можем сказать, как количественно меняется средняя заразность инфицированного с течением времени после заражения.

При этом многие нужные для практики параметры (например, скорость роста заболеваемости

при отсутствии противоэпидемических мероприятий, оценку необходимого для элиминации качества вакцины и охвата вакцинацией и пр.) даже простейшие модели определяют достаточно точно [12].

Рассмотрим математическую модель динамики эпидемического процесса для случая двух циркулирующих в популяции вариантов вируса SARS-CoV-2.

Будем считать, что все члены популяции могут находиться только в одном из следующих четырех состояний:

- восприимчивый (долю этой популяции будем обозначать как S);
- инфицированный первым вариантом вируса SARS-CoV-2 (долю этой части популяции будем обозначать как I_1);
- инфицированный вторым вариантом вируса SARS-CoV-2 (долю этой части популяции будем обозначать как I_2);
- иммунный.

Из принятых предположений следует, что если переболевший через некоторое время теряет иммунитет, то он теряет его к обоим вариантам одновременно. В этом случае динамика описывается системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} I_1 &= \frac{R_1}{T_1} S I_1 - \frac{1}{T_1} I_1 \\ \frac{d}{dt} I_2 &= \frac{R_2}{T_2} S I_2 - \frac{1}{T_2} I_2 \\ \frac{d}{dt} S &= -\frac{R_1}{T_1} S I_1 - \frac{R_2}{T_2} S I_2 + \gamma(1-S) \end{aligned} \quad (1)$$

где T_k и R_k – средняя длительность заразной фазы заболевания и R_0 для k -ого варианта вируса SARS-CoV-2, $k=1,2$, а $1/\gamma$ – среднее время сохранения специфического иммунитета, препятствующего повторному инфицированию.

Если, помимо этого, в популяции проводятся противоэпидемические мероприятия, снижающие активность механизма передачи в M раз, то система (1) приобретет вид:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} I_1(t) &= \frac{R_1}{M(t)T_1} S(t)I_1(t) - \frac{1}{T_1} I_1(t) \\ \frac{d}{dt} I_2(t) &= \frac{R_2}{M(t)T_2} S(t)I_2(t) - \frac{1}{T_2} I_2(t) \\ \frac{d}{dt} S(t) &= -\frac{R_1}{M(t)T_1} S(t)I_1(t) - \frac{R_2}{M(t)T_2} S(t)I_2(t) + \gamma(1-S(t)) \end{aligned} \quad (2)$$

Из первого и второго уравнения системы (1) получаем:

$$\frac{d}{dt} \ln I_k = \frac{R_k S / M - 1}{T_k}, k=1,2 \quad (3)$$

Проинтегрировав по времени, получим:

$$\begin{aligned} \ln I_k(t) - \ln I_k(0) &= \ln \frac{I_k(t)}{I_k(0)} = \int_0^t \frac{R_k S(\tau) - 1}{M(\tau)T_k} d\tau = \\ &= \frac{R_k}{T_k} \int_0^t \frac{S(\tau)}{M(\tau)} d\tau - \frac{t}{T_k}, k=1,2 \end{aligned} \quad (4)$$

$$\text{Откуда: } I_k(t) = I_k(0) e^{\frac{R_k}{T_k} \int_0^t \frac{S(\tau)}{M(\tau)} d\tau - \frac{t}{T_k}}, k=1,2 \quad (5)$$

Так как из (4):

$$\begin{aligned} \ln \frac{I_k(t)}{I_k(0)} + \frac{t}{T_k} &= \frac{R_k}{T_k} \int_0^t \frac{S(\tau)}{M(\tau)} d\tau, k=1,2, \text{ то} \\ \frac{\ln \frac{I_1(t)}{I_1(0)} + \frac{t}{T_1}}{\ln \frac{I_2(t)}{I_2(0)} + \frac{t}{T_2}} &= \frac{R_1 T_2}{R_2 T_1} \end{aligned} \quad (6)$$

В результате получили, что соотношение должно оставаться постоянным.

Далее для анализа были использованы данные о результатах секвенирования вируса SARS-CoV-2, загруженные на платформу VGARus по состоянию на 20 февраля 2023 г. (из которых полногеномных секвенирований материала, выделенного в Москве, было 35083, более подробно по анализируемым периодам – в тексте статьи).

Для статистического анализа заболеваемости рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (σ) и статистическая погрешность среднего (m).

Скорость темпа роста (падения) заболеваемости определялась при помощи линейной регрессии, доверительные границы к числу случаев – на основании биномиального распределения, достоверность различия частот – при помощи точного варианта критерия «хи-квадрат».

Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0.05$. При оценке статистической значимости различий при множественном сравнении использовалась поправка Бонферрони.

Результаты

При рассмотрении результатов сиквенса-анализа вируса SARS-CoV-2 в Москве [6] было получено, что число проведенных исследований существенно зависит от дня недели с 19.01.2021 по 28.11.2022 (по дате забора материала, учитывались только полные варианты анализа генома).

Так как и число проведенных анализов и число выявленных случаев заболевания зависело от дня недели, то далее при использовании соотношения (6) в качестве величины сдвига по времени t будет использоваться 7 дней.

При определении средних дат выделения разных вариантов вируса SARS-CoV-2 было получено следующее:

Таблица 1. Число заболевших и результаты сиквенс-анализа по дням недели. Москва, 19.01.2021–28.11.2022
Table 1. Number of cases and results of sequence analysis by day of the week. Moscow, 01/19/2021 – 11/28/2022

День недели Day of the week	Alpha	B.1.1.523	Delta	Omicron	Другие Other	Не идентифицировано Not identified	Всего Total	Число заболевших Number of sick people
Понедельник Monday	42	68	3270	2636	5	517	6538	243035
Вторник Tuesday	27	50	2577	2755	9	298	5716	219436
Среда Wednesday	29	49	1783	2367	6	352	4586	268422
Четверг Thursday	28	16	1505	2410	6	276	4241	315527
Пятница Friday	29	20	1632	2274	4	360	4319	296005
Суббота Saturday	17	29	1663	2176	8	261	4154	280691
Воскресенье Sunday	30	18	1995	2297	8	219	4567	260518

Таблица 2. Статистические параметры даты идентификации (по дате забора материала) вируса SARS-CoV-2 в Москве, 19.01.2021–28.11.2022
Table 2. Statistical parameters of the identification date (based on the date of material collection) of the virus SARS-CoV-2 isolated in Moscow, 01/19/2021–11/28/2022

Параметры Parameters	Alpha	B.1.1.523	Delta	Omicron	Другие Other	Всего Total
N	202	250	14425	16915	46	34120
M	02.04.2021	05.05.2021	02.11.2021	14.06.2022	02.05.2021	26.01.2022
m	2,29	2,05	0,56	0,76	9,71	1
σ	32,56	32,48	67,01	98,91	65,86	184,99
Min	28.12.2020	02.01.2021	01.03.2021	22.07.2020	19.01.2021	01.01.2020
Max	30.07.2021	12.09.2021	30.11.2021	14.06.2022	17.08.2021	30.11.2021

Примечание: N – число случаев, M – среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего, σ – среднеквадратичное отклонение (standard deviation).

Note: N – number of cases, M – arithmetic mean, m – statistical error of the mean, σ – standard deviation.

Видно, что для вариантов Alpha и B.1.1.523 среднеквадратичное отклонение составляло около месяца, для Delta – два месяца и для Omicron – три месяца. Разность между средними датами Alpha и B.1.1.523 составила около месяца, то есть вариант B.1.1.523 начал вытеснять Alpha, когда вызываемая им заболеваемость была «на высоте», а приходы Delta и Omicron были на спаде заболеваемости предыдущим вариантом.

На следующем рисунке приведена динамика распределения по вариантам вируса SARS-CoV-2.

Выделим следующие периоды:

- 1) с 24 декабря 2020 г. по 10 марта 2021 г. – появление и рост распространенности варианта вируса Альфа (до 24 декабря – недостаточное число сиквенсов для анализа);
- 2) с 10 марта по 27 апреля 2021 г. – снижение распространенности варианта Альфа, рост распространенности вируса SARS-CoV-2 B.1.1.523;
- 3) с 25 апреля по 12 июня 2021 года – вируса SARS-CoV-2 Дельта вытесняет геновариант B.1.1.523;

- 4) с 20 декабря 2021 г. по 28 января 2022 г. – Омикрон вытесняет вариант вируса Дельта.

Корректно оценить события первого периода представилось возможным. Во-первых, в этот период было проведено всего 133 сиквенса вируса, в результате которого вариант вируса SARS-CoV-2 Альфа был обнаружен в 44 случаях. Во-вторых, рост доли варианта Альфа происходил за счет снижения доли неидентифицированных вариантов вируса, что могло быть следствием еще не отработанной технологии. Так как в некоторые периоды времени число идентифицированных вариантов вируса SARS-CoV-2 Альфа было равно нулю, то, по техническим соображениям (так как логарифм нуля не определен), оно было заменено на $\frac{1}{2}$.

Исходя из числа заболевших в определенный день и распределения секвенированных по вариантам вирусов рассмотрим динамику ожидаемого количества больных по вызвавшим заболевание вариантам вируса.

На рисунке 2 пунктиром показаны разрывы в данных из-за того, что в некоторые дни

Рисунок 1. Динамика циркуляции вариантов вируса SARS-CoV-2

Picture 1. Dynamics of circulation of SARS-CoV-2 virus variants

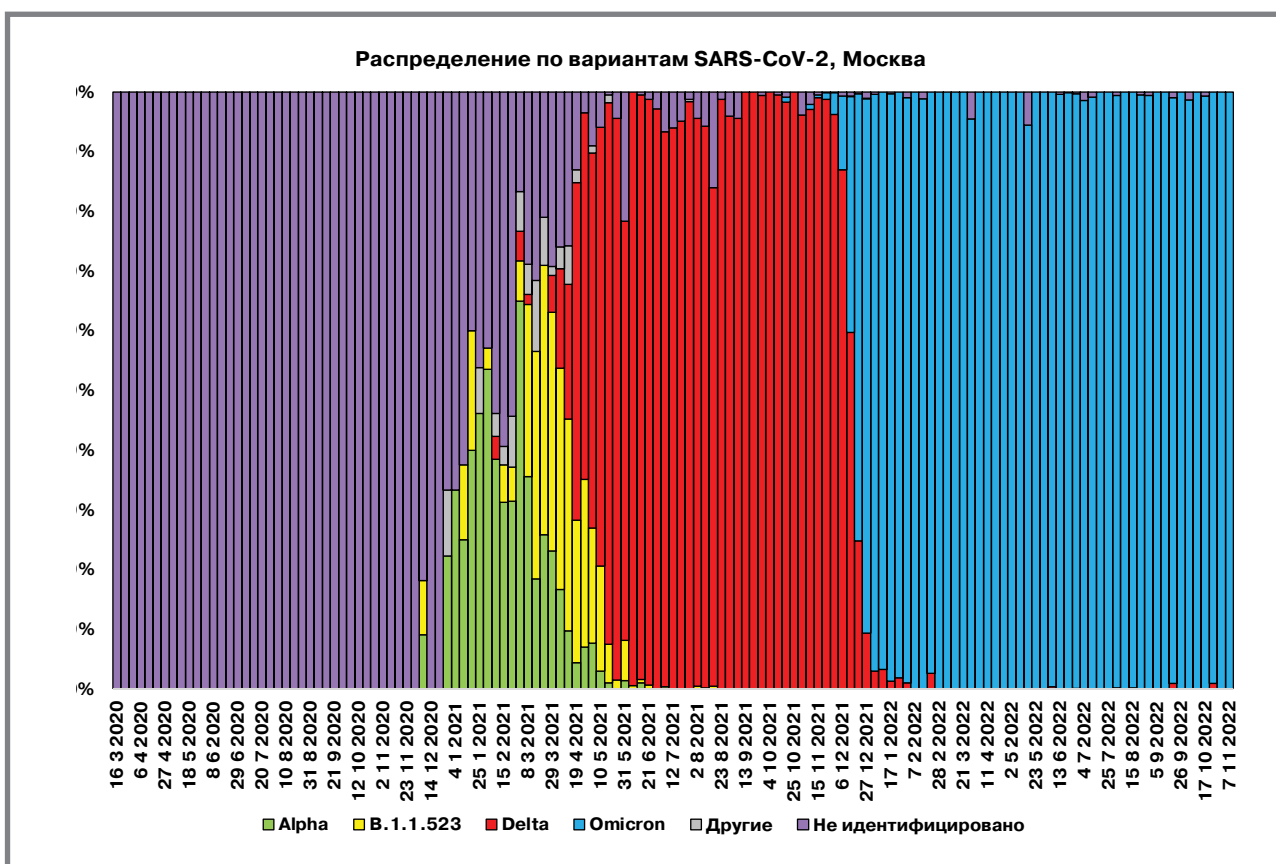
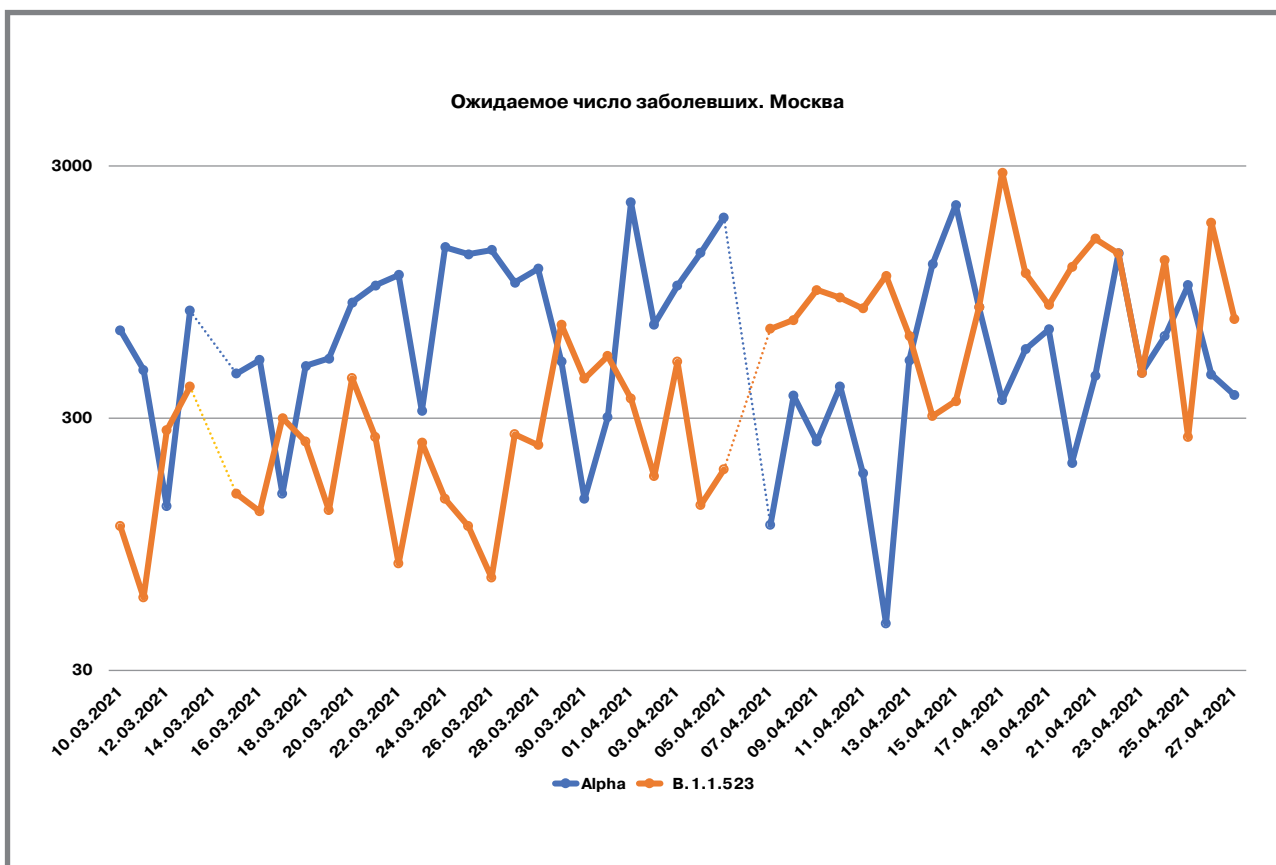


Рисунок 2. Ожидаемое число заболевших COVID-19 в Москве при разных вариантах вируса SARS-CoV-2

Picture 2. Expected number of COVID-19 cases in Moscow, divided by virus SARS-CoV-2 variants



сиквенса исследований не проводилось. Если за данный день данный вариант выделен не был, то для того, чтобы можно было рассчитывать логарифм заболеваемости, число находок заменено на $\frac{1}{2}$.

Для геноварианта вируса SARS-CoV-2 Альфа средняя величина изменения логарифма заболеваемости за день в рассматриваемый промежуток времени равна $-0,00169 \pm 0,00868$ (здесь и далее используется вариант «показатель $\pm$ статистическая погрешность»), то есть статистически достоверного повышения или снижения заболеваемости нет, тогда как для при варианте B.1.1.523 эта величина – $0,04763 \pm 0,00668$ и в предположении о характерном времени заболевания в 12 дней [4,5,8].

$$\frac{R_0(1)}{R_0(2)} \approx \frac{7(-0,00169 \pm 0,00868) + 7/12}{7 \times (0,04764 \pm 0,00668) + 7/12} \approx$$

$$\approx \frac{0,5715 \pm 0,0607}{0,9168 \pm 0,0468} \approx 0,6234 \pm 0,1179$$

Или величина R_0 для варианта вируса B.1.1.523 в $1,604 \pm 0,118$ раза больше, чем для варианта Альфа.

При этом статистически достоверных отличий от прямолинейной тенденции для логарифма

ожидаемой заболеваемости, вызванной геновариантами вируса B.1.1.523, не выявлено. Отсутствие отличия от прямолинейной тенденции соответствует гипотезе о том, что между рассматриваемыми двумя вариантами вируса SARS-CoV-2 имеется полный или близкий к нему перекрестный иммунитет.

На рисунке 3 показана динамика заболеваемости в следующий период – смены доминирующего варианта на вариант Дельта.

Для варианта вируса B.1.1.523 средняя величина изменения логарифма заболеваемости за день равна $0,02044 \pm 0,007307$, тогда как для Дельта – $0,047765 \pm 0,006728$ с предположением о полном перекрестном иммунитете и времени заболевания в 12 дней:

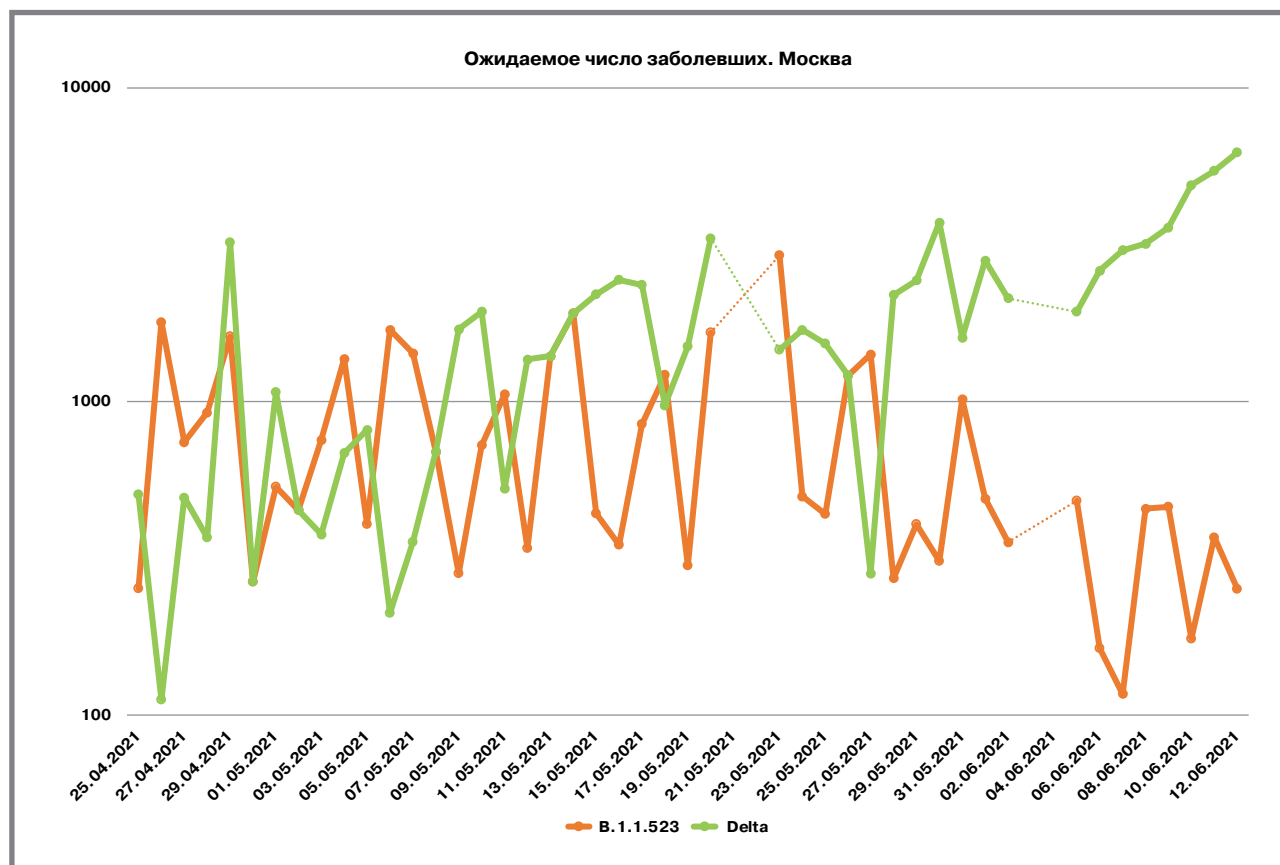
$$\frac{R_0(1)}{R_0(2)} \approx \frac{-7 \times (0,02044 \pm 0,0073) + 7/12}{7 \times (0,047765 \pm 0,0067) + 7/12} \approx$$

$$\approx 0,480 \pm 0,061$$

т.е. величина R_0 для варианта вируса Дельта в $2,08 \pm 0,26$ раза больше, чем для варианта B.1.1.523. При этом статистически достоверных отличий от прямолинейной тенденции для отношений логарифма ожидаемой заболеваемости обеими вариантами на этом промежутке времени не выявлено.

За рассматриваемый период величина натурального логарифма от числа заболевших COVID-19,

Рисунок 3. Ожидаемое число случаев COVID-19 в Москве по вариантам вируса SARS-CoV-2
Picture 3. Expected number of COVID-19 cases in Moscow, divided by SARS-CoV-2 variants



обусловленного вариантом SARS-CoV-2 Дельта за день уменьшалась в среднем на $0,03139 \pm 0,00351$, а вирусом типа Омикрон – увеличивалась на $0,17347 \pm 0,00504$.

Если принять характерное время длительности заболевания COVID-19, обусловленного вариантом SARS-CoV-2 Дельта в 12 дней, а Омикрона – 7 дней, то из (7) будем иметь:

$$\frac{\ln \frac{I_1(t)}{I_1(0)} + \frac{t}{T_1}}{\ln \frac{I_2(t)}{I_2(0)} + \frac{t}{T_2}} = \frac{R_0(1)T_2}{R_0(2)T_1}, \quad \frac{\ln I_1(t) - \ln I_1(0) + \frac{7}{12}}{\ln I_2(t) - \ln I_2(0) + \frac{7}{7}} =$$

$$= \frac{7R_0(1)}{12R_0(2)}, \quad \frac{-0,03139 \times 7 + \frac{7}{12}}{0,17347 \times 7 + 1} = \frac{7R_0(1)}{12R_0(2)},$$

и величина R_0 для варианта вируса Омикрон в 3,55 раза больше, чем для варианта Дельта.

Однако если оценивать скорость роста не по указанному сорокадневному интервалу, а разбить его пополам, то для варианта вируса Дельта в первые двадцать дней скорость падения за день составляла $0,02300 \pm 0,00879$, а в следующие 20 дней – $0,03434 \pm 0,1123$, тогда как для варианта Омикрон в первые 20 дней скорость роста заболеваемости

достигала $9058 \pm 0,01771$, а во вторые – $0,14062 \pm 0,00617$.

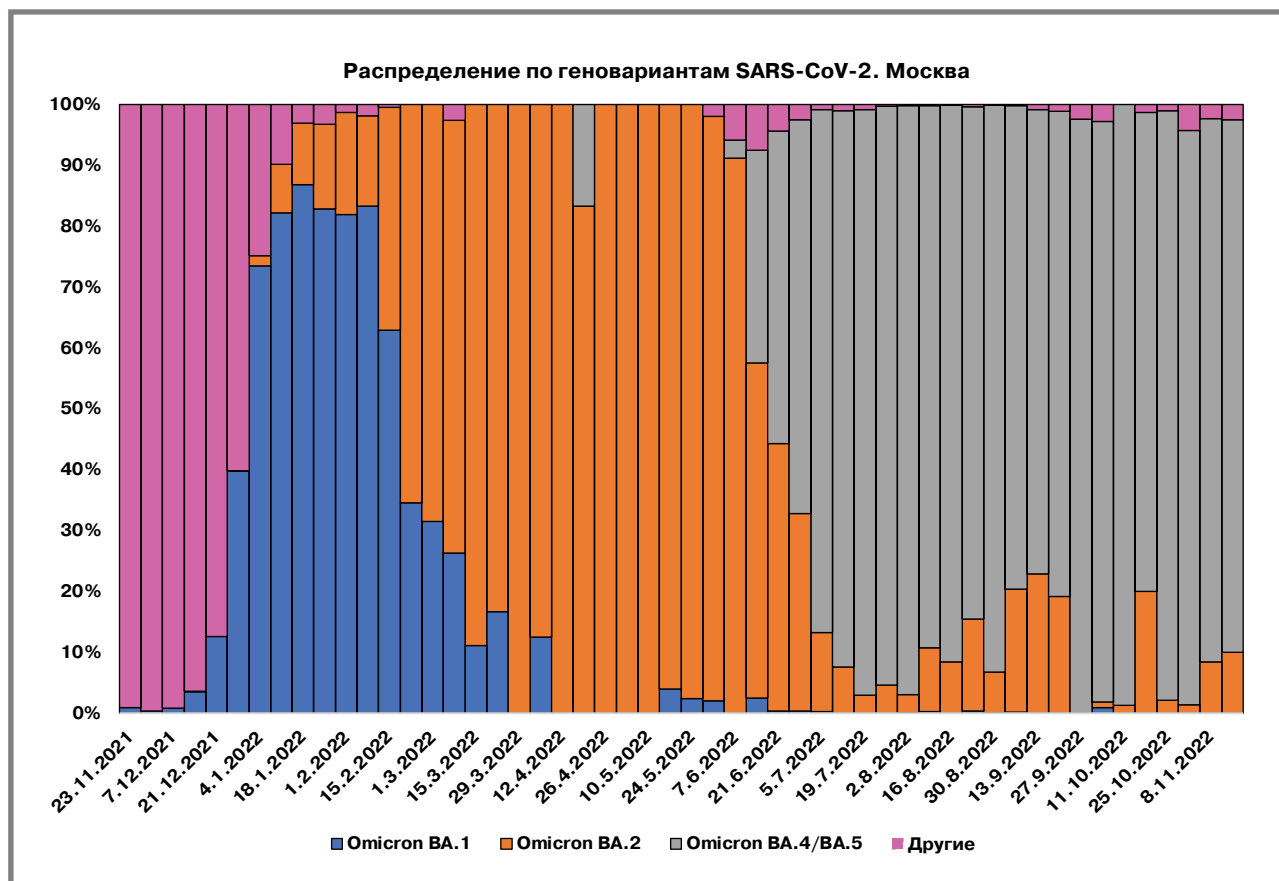
Полученные оценки R_0 по первым и вторым 20 дням статистически достоверно различаются ($p = 0,015$), с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнения, и это различие тоже не является достоверным при уровне значимости различий $p_{\text{ск}} = 0,05$.

Кроме того, при расчете статистической погрешности регрессионного коэффициента зависимости от номера дня по порядку используется предположение о независимости показателей заболеваемости в разные дни. Это не соответствует действительности для инфекционных заболеваний, так как люди, заболевшие в один день, инфицируют людей, заболевших в несколько последующих дней. Так как между заболеваемостью за соседние дни имеется положительная корреляция, то приведенная величина статистической погрешности является заниженной.

За этот период ожидаемое число заболевших COVID-19, вызванным вариантом вируса SARS-CoV-2 Омикрон, составило 219 538 человек, при том, что в пятую волну COVID-19 с 15 декабря 2021 г. по 15 июня 2022 г. заболело 784 787 человек.

Так как на момент смены первоначального варианта SARS-CoV-2 на вариант Альфа достаточно количества сиквенса-анализов не проводилось,

Рисунок 4. Динамика геновариантов вируса SARS-CoV-2 Омикрон
Picture 4. Dynamics of gene variants of SARS-CoV-2 Omicron virus



то оценить с помощью предложенной методики R_0 для варианта Альфа не представляется возможным, и все, что можно сказать, – что для него R_0 больше, чем у первоначального варианта, то есть больше, чем 2,75.

На основании полученных оценок отношения контактных чисел у сменяющих друг друга вариантов было установлено, что у варианта В.1.1.523 R_0 в 1,604 раза больше, чем у Альфа, то есть больше, чем $2,75 \times 1,604 \approx 4,41$. Аналогичным образом у варианта Дельта контактное число больше, чем $4,41 \times 2,08 \approx 9,17$ и у первоначального варианта Омикрон – больше, чем $9,17 \times 3,55 \approx 32,6$, что уже более чем в два раза больше, чем у кори [13].

Однако история с регулярными сменами доминирующего варианта SARS-CoV-2 не закончилась. Хотя клиническая картина вызываемого заболевания у всех вариантов Омикрон на настоящий момент достаточно близкая, но степень различия генома между ними не меньше, чем между первоначальным вариантом Омикрона и предыдущими вариантами вируса SARS-CoV-2.

В отличие от предыдущих событий смены доминирующего варианта, которые проходили на фоне повышения заболеваемости, во время смены ВА.1 на ВА.2 в январе заболеваемость повышалась, а в феврале–марте – снижалась. В связи с этим регрессионное выравнивание динамики заболеваемости будем проводить для этих двух периодов по отдельности.

За период с 1 января по 1 февраля 2022 года средний темп роста логарифма числа заболевших вариантом ВА.1 за день составил $0,05953 \pm 0,00887$, а ВА.2: $0,13544 \pm 0,02122$.

Следовательно,

$$\frac{R_0(ВА.2)}{R_0(ВА.1)} = \frac{(0,13544 \pm 0,02122) \times 7 + 1}{(0,05953 \pm 0,00887) \times 7 + 1} = \frac{1,9481 \pm 0,1485}{1,4167 \pm 0,0621} \approx 1,3751 \pm 0,1209$$

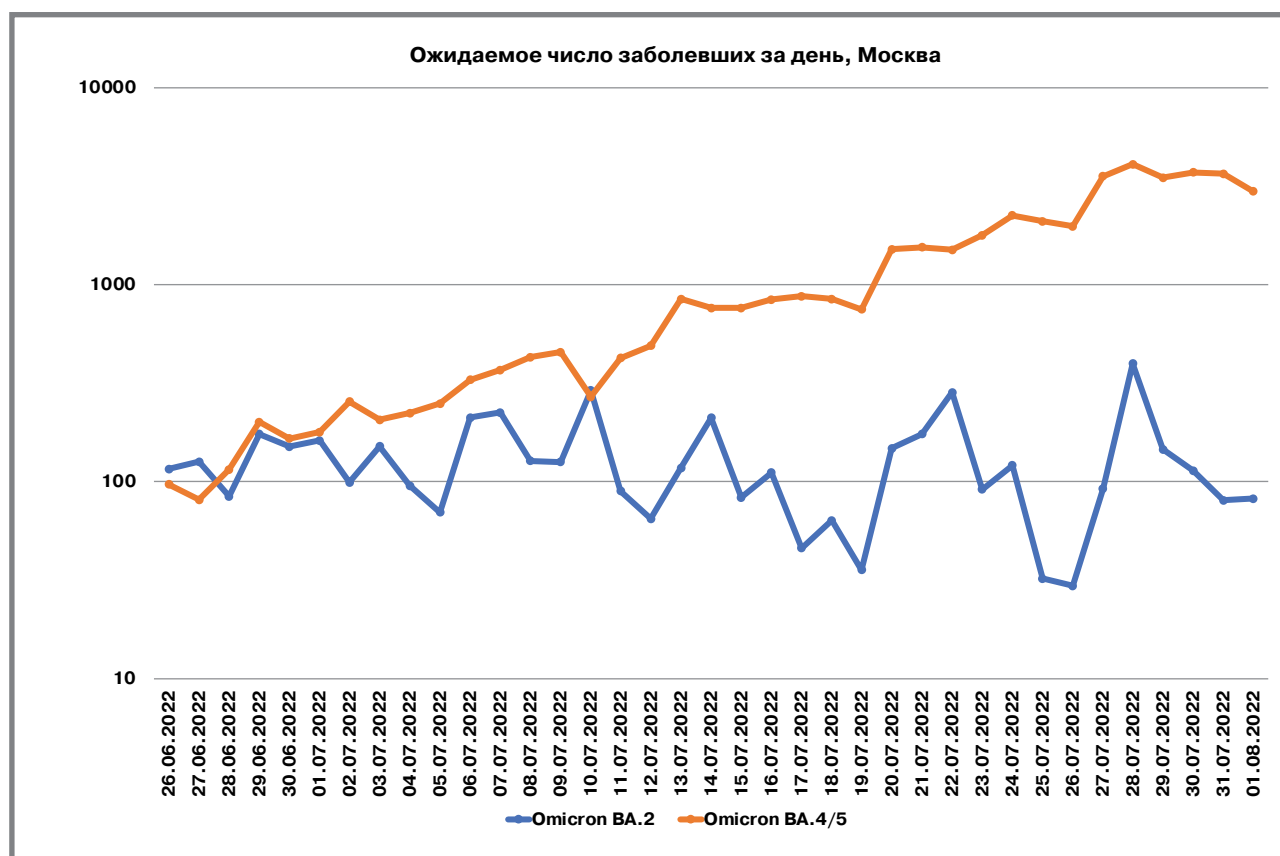
Для периода с 1 февраля по 1 апреля 2022 года средний темп роста логарифма числа заболевших вариантом ВА.1 за день составил $-0,08532 \pm 0,00802$, а ВА.2: $-0,02035 \pm 0,00607$, откуда

$$\frac{R_0(ВА.2)}{R_0(ВА.1)} \approx 2,1260 \pm 0,3141$$

Как уже было упомянуто выше, величина статистической погрешности регрессионного коэффициента, рассчитываемая в предположении о независимости заболеваемости за разные дни, является заниженной оценкой, поэтому считать, что оценки отношения контактных чисел за два выделенных периода различаются статистически достоверно с $p < 0,05$, было бы некорректно.

В июле 2022 года началась смена доминирующего варианта возбудителя ВА.2 на варианты ВА.4 и ВА.5. К сожалению, до 26 июня малое число

Рисунок 5. Ожидаемое число заболевших вариантом Omicron в Москве с делением по вариантам
Picture 5. Expected number of COVID-19 cases in Moscow, divided by variants of Omicron



ежедневных сиквенсов не позволяет использовать данные этого промежутка для оценки отношений контактных чисел.

С 26 июня по 1 августа 2022 г. средний темп роста логарифма числа случаев COVID-19, вызванных вариантом Омикрон BA.2 в день составил $-0,01055 \pm 0,00899$, а BA.1 – $0,10422 \pm 0,00321$, откуда

$$\frac{R_0(BA.2)}{R_0(BA.1)} \approx 1,7295 \pm 0,0130.$$

Далее произошло еще два события со сменой доминирующих вариантов.

Смену варианта Омикрон BA.4 на BA.5 надежно разделить не удастся, так как используемая схема идентификации SARS-CoV-2 плохо разделяла эти два варианта.

После этого, уже в 2023 г., в качестве доминантного варианта появился рекомбинантный Омикрон XBB 1.5, однако это происходило на фоне снижающейся заболеваемости и небольшого количества производимых сиквенс-исследований вируса.

Обсуждение

На наш взгляд, преимуществом предложенной методики оценки соотношений базового репродуктивного числа вариантов вируса SARS-CoV-2 по скорости вытеснения одного варианта другим является то, что методикой можно пользоваться и в тех случаях, когда во время рассматриваемого периода вводятся или отменяются противоэпидемические мероприятия, вследствие сезонных факторов меняется активность механизма передачи, а также в популяции циркулируют и другие варианты SARS-CoV-2. Кроме того, используется не сама заболеваемость, а скорость изменения заболеваемости, вызванной определенным вариантом вируса, на полученные результаты не влияют возможные различия в манифестности болезни в зависимости от варианта возбудителя COVID-19.

Слабыми сторонами методики, ограничивающими ее применение, являются:

- необходимость в использовании достаточно сложных и дорогих методов типирования, разделяющих выделенный вирус по вариантам. К подобным методам относится, в частности, секвенирование;
- элемент условности в выделении вариантов вируса, так как и внутри геноварианта имеется много различающихся по заразности линий;
- использование такой характеристики, как средняя продолжительность заразного периода для всех инфицированных, включая невыявленных;
- необходимость достаточно массового типирования вариантов возбудителя. Так, если за день в результате идентификации определяется, что данного геноварианта было выделено в 100 пробах, то статистическая погрешность ожидаемого числа инфицированных этим вариантом за день составит 10%,

а при 10 – статистическая погрешность составит более 30%;

- приведенные в статье методы оценки статистической погрешности отношения R_0 основаны на статистической погрешности регрессионных коэффициентов, то есть на ряде данных из независимых наблюдений. Заболеваемость в соседние дни не является независимыми наблюдениями, поэтому оценка статистической погрешности отношения R_0 является заниженной. Более корректную оценку можно получить при помощи методов математического моделирования, но это тема отдельного большого исследования;
- при оценке отношения используют предположение о том, что специфический иммунитет, вызванный заболеванием или вакцинацией, в равной степени действует на все варианты возбудителя.

В нашей работе расчеты проводятся в предположении, что средняя продолжительность заразного периода для инфицированных SARS-CoV-2 Омикрон составляет 7 дней, а для предыдущих вариантов – 12 дней. Данные величины используются в соотношении (6), однако и при других значениях, принятых в качестве длительностей заразной фазы заболевания, полученные оценки контактных чисел меняются мало.

В работе получено, что уже у вируса SARS-CoV-2 Дельта базовое репродуктивное число около 10 или более. Следовательно, при отсутствии действенных противоэпидемических мероприятий при 85% или менее уровне специфического коллективного иммунитета наблюдался бы быстрый рост заболеваемости, вызванной вариантом Дельта. Так как среднее время сохранения послеинфекционного иммунитета около года, то уже через год уровень специфического иммунитета против вируса SARS-CoV-2 Дельта составлял бы около 50% или менее, то есть наблюдался бы взрывной рост случаев COVID-19, обусловленных этим вариантом.

Однако такого нет, следовательно, коллективный иммунитет, сформировавшийся в ответ на вирус SARS-CoV-2 Омикрон, создает и высокий уровень иммунной защиты от прежних вариантов возбудителя COVID-19, включая Дельта, а иммунная защита, стимулированная новыми вариантами вируса Омикрон, действует и против его первоначальных вариантов.

К сожалению, наблюдается продолжение мутации вируса SARS-CoV-2. При этом особенно активный мутагенез отмечается в той части генома, который связан с S-белком, то есть с основой специфического иммунного ответа [14]. Поэтому возможно, что в ходе эволюции выраженность перекрестного иммунитета к разным вариантами вируса SARS-CoV-2 будет снижена, в результате чего произойдет изменение характера эпидемического процесса COVID-19, сопровождающееся одновременной циркуляцией нескольких вариантов вируса.

Заключение

Так как каждая смена доминирующего варианта вируса SARS-CoV-2 – это повышение базового репродуктивного числа, а уже у первых вариантов вируса Омикрон R_0 было в районе 30, то вопрос о точной оценке базового репродуктивного числа возбудителя этого очень заразного заболевания с непродолжительным периодом сохранения иммунитета представляет чисто академический интерес.

Сочетание очень высокой заразности и отсутствия длительного постинфекционного иммунитета говорит о том, что COVID-19 стал еще одним острым

респираторным вирусным заболеванием, возбудитель которого постоянно присутствует в популяции человека. Его высокая мутагенность вынуждает проводить постоянный мониторинг субтиповой структуры циркулирующих вариантов вирусов, так как в ходе эволюции могут появляться и варианты с высокой патогенностью.

Новый, более контагиозный вариант вируса SARS-CoV-2, как правило, вытеснял предыдущие варианты, однако возможна смена типа эпидемии COVID-19 на одновременную циркуляцию нескольких вариантов возбудителя, что наблюдается при гриппе.

Литература

1. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023. Vol. 613, N7942. P. 130–137.
2. Wei X, Li L, Zhang F. The impact of the COVID-19 pandemic on socio-economic and sustainability. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021. Vol. 28, N48. P. 68251–68260.
3. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14, N5. P. 779–788.
4. Izadi N, Taherpour N, Mokhayeri Y, et al. Epidemiologic Parameters for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2022. Vol. 19, N36. P. 155.
5. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021. Vol. 13, N8. P. 1648.
6. Акимкин В. Г., Семенов А. А., Углева С. В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022. Т. 77, № 4. С. 254–260.
7. Lim SY, Park S, Kim JY, et al. Comparison of Waning Neutralizing Antibody Responses Against the Omicron Variant 6 Months After Natural Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (With or Without Subsequent Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] Vaccination) Versus 2-Dose COVID-19 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2022. Vol. 75, N12. P. 2243–2246.
8. Ahmed S, Shemanto M, Azhari H, et al. Estimation of the doubling time and reproduction number for COVID-19. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2022. Vol. 25, N6. P. 668–674.
9. Zhou H, Möhlenberg M, Thakor JC, et al. Sensitivity to Vaccines, Therapeutic Antibodies, and Viral Entry Inhibitors and Advances To Counter the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *Clin Microbiol Rev*. 2022. Vol. 35, N3. e0001422.
10. Wang Y, Lu G, Du J. Calibration and prediction for the inexact SIR model. *Math Biosci Eng*. 2022. Vol. 19, N3. P. 2800–2818.
11. Gerasimov A, Lebedev G, Lebedev M, et al. COVID-19 Dynamics: A Heterogeneous Model. *Front Public Health*. 2021 N8. P. 558368.
12. Герасимов А. Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии статистических заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019. Т. 3, № 77. С. 80–83.
13. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017. Vol. 17, N12. e420–e428.
14. Narasimha M. Beeraka, Sukocheva OA, Lukina E, et al. Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: Impediment for COVID-19 vaccines. *Rev Med Virol*. 2022. Vol. 32, N5. e2346.

References

1. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130–137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2.
2. Wei X, Li L, Zhang F. The impact of the COVID-19 pandemic on socio-economic and sustainability. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(48):68251–68260. doi: 10.1007/s11356-021-14986-0.
3. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):779–788. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.035.
4. Izadi N, Taherpour N, Mokhayeri Y, et al. Epidemiologic Parameters for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;19(36):155. doi: 10.47176/mjiri.36.155.
5. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2021;13(8):1648. doi: 10.3390/v13081648.
6. Akimkin V.G.; Semenov A.A.; Ugleva, S.V. et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*; 2022;77(4):254–260 (In Russ). doi: 10.15690/vramn2121
7. Lim SY, Park S, Kim JY, et al. Comparison of Waning Neutralizing Antibody Responses Against the Omicron Variant 6 Months After Natural Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (With or Without Subsequent Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] Vaccination) Versus 2-Dose COVID-19 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2022;75(12):2243–2246. doi: 10.1093/cid/ciac435.
8. Ahmed S, Shemanto M, Azhari H, et al. Estimation of the doubling time and reproduction number for COVID-19. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2022;25(6):668–674. doi: 10.1080/10255842.2021.1972292.
9. Zhou H, Möhlenberg M, Thakor JC, et al. Sensitivity to Vaccines, Therapeutic Antibodies, and Viral Entry Inhibitors and Advances To Counter the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):e0001422. doi: 10.1128/cmr.00014-22.
10. Wang Y, Lu G, Du J. Calibration and prediction for the inexact SIR model. *Math Biosci Eng*. 2022;19(3):2800–2818. doi: 10.3934/mbe.2022128.
11. Gerasimov A, Lebedev G, Lebedev M, et al. COVID-19 Dynamics: A Heterogeneous Model. *Front Public Health*. 2021;8:558368. doi: 10.3389/fpubh.2020.558368.
12. Gerasimov A. Models and statistical analysis in epidemiology of infectious diseases. *Pacific Medical Journal*. 2019;3(77):80–83. (In Russ). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.80–83
13. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):e420–e428. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
14. Narasimha M. Beeraka, Sukocheva OA, Lukina E, et al. Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: Impediment for COVID-19 vaccines. *Rev Med Virol*. 2022;32(5):e2346. doi: 10.1002/rmv.2346

Об авторах

- **Андрей Николаевич Герасимов** – д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. andr-gerasim@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4549-7172
- **Евгений Михайлович Воронин** – к.м.н., руководитель научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757 \

About the Authors

- **Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. (Phys.-Math.), Leading Researcher of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, +7 (495) 974-96-46. andr-gerasim@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4549-7172
- **Evgenii M. Voronin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protec-

Original Articles

- **Юлия Романовна Мельниченко** – младший научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. yulya.melnichenko98@gmail.com. ORCID: 0009-0001-3560-7676
- **Роман Михайлович Береговых** – аналитик научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46. roman173rd@mail.ru. ORCID: 0009-0000-3956-2148
- **Камиль Фаридович Хафизов** – к.б.н., ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий лабораторией геномных исследований. +7 (495) 974-96-46. khafizov@cmd.su. ORCID: 0000-0001-5524-0296
- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины. +7 (916) 614-08-41. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Поступила: 22.03.2024. Принята к печати: 02.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

tion and Human Well-being Surveillance., +7 (495) 974-96-46. emvoronin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5925-7757

- **Iuliia R. Melnichenko** – Junior Researcher of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. +7 (495) 974-96-46. yulya.melnichenko98@gmail.com. ORCID: 0009-0001-3560-767
- **Roman M. Beregovykh** – Analyst of the Scientific Group of Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. +7 (495) 974-96-46. roman173rd@mail.ru. ORCID: 0009-0000-3956-2148
- **Kamil F. Khafizov** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the laboratory for genomic research of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. +7 (495) 974-96-46. khafizov@cmd.su. ORCID: 0000-0001-5524-0296
- **Nikolay I. Briko** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (916) 614-08-41. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance., +7 (495) 974-96-46. crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Received: 22.03.2024. Accepted: 02.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.