

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL STUDIE

УДК 616.98:578.2

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-30-39>

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К SARS-CoV-2 НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНЕ ЭПИДЕМИИ COVID-19

© ¹А. Ю. Попова, ¹Е. Б. Ежлова, ¹А. А. Мельникова, ⁵В. С. Смирнов*, ⁵Л. В. Лялина,
²Е. И. Ефимов, ³Н. С. Кучеренко, ²Н. Н. Зайцева, ³Н. А. Садыкова, ²С. А. Сарсков, ⁴Г. А. Чехова,
⁵Т. В. Арбузова, ⁵В. В. Ветров, ⁵А. А. Толоян

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

²Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И. Н. Блохиной,
Нижний Новгород, Россия

³Управление Роспотребнадзора по Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия

⁴Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия

⁵Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования оценка серопревалентности к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 населения Нижегородской области на фоне COVID-19.

Материалы и методы. Работа проводилась по единой методике, разработанной Роспотребнадзором при участии Санкт-Петербургского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования и рандомизации. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. Всего было обследовано 2829 волонтеров, распределенных по семи возрастным группам. У всех добровольцев брали образцы венозной крови с вакутейнеры с ЭДТА. В плазме крови определяли содержание специфического IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 иммуноферментным методом.

Результаты и их обсуждение. Популяционный уровень иммунитета к SARS-CoV-2 среди обследованных волонтеров составил 8,4% (95% ДИ 7,4–9,5). Наибольшая доля серопревалентных лиц выявлена среди детей в возрасте 1–6 лет — 15,9% (95% ДИ 8,2–26,7), наименьшая — в группе волонтеров в возрасте 18–29 лет — 6,0% (95% ДИ 3,8–8,9). При проведении трехэтапного серологического мониторинга доля серопревалентных волонтеров выросла до 22,5% (95% ДИ 20,3–24,9), или практически в 2 раза от исходного уровня ($p < 0,05$). По территории области среди районов с репрезентативной выборкой наибольшая серопревалентность выявлена среди населения Семеновского района (22,7% (95% ДИ 10,9–41,8)), наименьшая — в г. Дзержинске (2,4% (95% ДИ 0,5–7,1)). Среди реконвалесцентов после COVID-19 специфические антитела выявлены в 47,2% (95% ДИ 30,5–69,6) случаев, что в 5,6 раза выше, чем в среднем по популяции. Среди лиц, имевших верифицированный контакт с больными, специфические IgG выявлены в 17,6% (95% ДИ 12,9–23,5) случаев, что в 2,1 раза выше, чем в среднем по популяции. Среди бессимптомных лиц, имевших положительные результаты ПЦР, серопозитивных оказалось 53,3% (95% ДИ 30,5–86,6), что в 6,3 раза выше, чем в среднем по популяции. Из 225 серопозитивных у 188 человек (88,4% (95% ДИ 76,6–101,6)) заболевание протекало в бессимптомной форме.

Заключение. Сравнительно низкая доля серопревалентных лиц среди населения может свидетельствовать о существенном риске дальнейшего развития эпидемического процесса, обусловленного COVID-19 на территории Нижегородской области.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, заболеваемость, серопревалентность к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, серомониторинг, Нижегородская область, население

*Контакт: Смирнов Вячеслав Сергеевич, vssmi@mail.ru

THE HERD IMMUNITY TO SARS-CoV-2 AMONG THE POPULATION OF THE NIZHNY NOVGOROD REGION AMID THE COVID-19 EPIDEMIC

© ¹Anna Yu. Popova, ¹Elena B. Ezhlova, ¹Albina A. Melnikova, ⁵Vyacheslav S. Smirnov*, ⁵Lyudmila V. Lyalina, ²Evgeniy I. Efimov, ³Natalia S. Kucherenko, ²Natalia N. Zaitseva, ³Natalia A. Sadykova, ²Stanislav A. Sarskov, ⁴Galina A. Chekhova, ⁵Tatyana V. Arbuzova, ⁵Vyacheslav V. Vetrov, ⁵Areg A. Totolian

¹Federal Service of Surveillance in the Field of Consumer Right Protection & Human Welfare (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia

²Academician I. N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

³Rospotrebnadzor Department in the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Center for Hygiene and Epidemiology in the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia

⁵St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to assess the seroprevalence to the SARS-CoV-2 nucleocapsid in the population of the Nizhny Novgorod region against the background of COVID-19.

Materials and methods. The work was carried out according to a unified methodology developed by Rospotrebnadzor with the participation of the St. Pasteur. The selection of volunteers for the study was carried out by the method of questioning and randomization. The exclusion criterion was active COVID-19 infection at the time of the survey. A total of 2829 volunteers were surveyed, divided into seven age groups. Venous blood samples were taken from all volunteers from EDTA vacutainers. In the blood plasma, the content of specific IgG to the SARS-CoV-2 nucleocapsid was determined by the enzyme immunoassay.

Results. The population level of immunity to SARS-CoV-2 among the surveyed volunteers was 8,4% (95% CI 7,4–9,5). The largest proportion of seroprevalent persons was found among children aged 1–6 years — 15,9% (95% CI 8,2–26,7), the smallest in the group of volunteers aged 18–29 years — 6,0% (95% CI 3,8–8,9). During 3-stage serological monitoring, the proportion of seroprevalent volunteers increased to 22,5% (95% CI 20,3–24,9)%, or almost 2 times from the initial level ($p < 0,05$). of the population of the Semenovskiy district (22,7% (95% CI 10,9–41,8)), the smallest — in the city of Dzerzhinsk (2,4% (95% CI 0,5–7,1)%) Among convalescents after COVID-19, specific antibodies were detected in 47,2% (95% CI 30,5–69,6), which is 5,6 times higher than the average for the population. Among those who had verified contact with patients, specific IgG were detected in 17,6% (95% CI 12,9–23,5), which is 2,1 times higher than the average for the population. Among asymptomatic persons who had a positive PCR result, 53,3% (95% CI 30,5–86,6) were seropositive, which is 6,3 times higher than the average for the population. Of 225 seropositive people, 188 (88,4% (95% CI 76,6–101,6)) had the disease asymptomatic.

Conclusion. The relatively low proportion of seroprevalent persons among the population may indicate a significant risk of further development of the epidemic process caused by COVID-19 in the territory of the Nizhny Novgorod region.

Key words: Coronaviruses, COVID-19, morbidity, seroprevalence to the SARS-CoV-2 nucleocapsid, seromonitoring, Nizhny Novgorod region, population

*Contact: Smirnov Vyacheslav Sergeevich, vssmi@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Ефимов Е.И., Кучеренко Н.С., Зайцева Н.Н., Садькова Н.А., Сарсков С.А., Чехова Г.А., Арбузова Т.В., Ветров В.В., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Нижегородской области на фоне эпидемии COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 3. С. 30–39, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-30-39>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Smirnov V.S., Lyalina L.V., Efimov E.I., Kucherenko N.S., Zaitseva N.N., Sadykova N.A., Sarskov S.A., Chekhova G.A., Arbuzova T.V., Vetrov V.V., Totolian A.A. The herd immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Nizhny Novgorod region amid the COVID-19 epidemic // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 3. P. 30–39, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-30-39>.

Введение. Первая в XXI веке пандемия корона- вирусной инфекции (CoV) охватила практически все страны мира и по состоянию на 30 марта 2021 г. стала причиной заражения около 150 млн

человек, из которых 3 млн погибло. По данным ресурса¹, в последние три дня апреля 2021 г. наметилась некоторая стабилизация пандемии, однако подобная ситуация может в любой момент смениться новым ростом. В Российской Федерации на ту же дату зарегистрировано 4,8 млн зараженных, из которых умерло 110 128 человек. Начиная с середины января 2021 г. отмечается снижение ежедневного числа зараженных лиц², которое в определенной степени корреспондирует с проводимой на территории Российской Федерации прививочной компанией, способствующей росту коллективного иммунитета населения.

В Нижегородской области первый случай был выявлен на 10-й неделе 04.03.2020 г. у пациента, прибывшего из Италии. В дальнейшем на протяжении 4 недель регистрировалась спорадическая заболеваемость, и только с 15-й недели 2020 г. начался непрерывный рост числа зараженных. Максимальное число зараженных, составившее 73,8‰ было отмечено на 23-й неделе 2020 г., после чего восходящий тренд сменился снижением и последующей стабилизацией, наблюдавшейся с 25-й по 30-ю неделю года на уровне 48–50‰ с последующим 3-недельным снижением до уровня 25–27‰, после чего рост возобновился и к 52-й неделе достиг 112‰. Это было максимальное значение заболеваемости, а уже с 1-й недели 2021 года восходящий тренд сменился на нисходящий, продолжавшийся в течение зимы-весны 2021 г., и к 15-й неделе заболеваемость снизилась в 2,1 раза — до 53,8‰.

Хорошо известно, что уровень популяционного иммунитета в решающей степени определяет течение и исход вирусной инфекции. Это влияние определяется как временем с момента заражения, так и спектром систем организма, вовлекаемых в процесс [1]. Так, после проникновения вируса в клетку происходит первичное распознавание его внедрившихся белков и РНК, при этом основная роль принадлежит структурам врожденного иммунитета, чаще всего локализованным в первичных очагах инфекции восприимчивого организма [2]. Применительно в SARS-CoV-2 это в основном эпителиальные клетки, несущие на своей поверхности ACE-2 и трансмембранную сериновую протеазу (TMPRSS2) [3].

Внедрившийся в клетки вирус распознается системой паттернраспознающих рецепторов

и запускает каскад внутриклеточных реакций, сопровождающийся секрецией провоспалительных цитокинов и в конечном итоге — апоптотической или некроптотической гибелью инфицированных клеток [4]. Продукты гибели клеток в первичном очаге воспаления рекрутируют провоспалительные макрофаги, которые усиливают первичное воспаление и презентуют вирусные антигены CD8 Т-клеткам, активируя их на дальнейшее формирование адаптивного противовирусного ответа, составной частью которого являются секреторные антитела (АТ), такие как иммуноглобулины М, G, А (IgM, IgG, IgA) [3]. Недостаточность адаптивного иммунитета может не только затруднить элиминацию внедрившегося вируса, но и снизить эффективность контроля над другими патогенами, создав предпосылки для обострения других патологических состояний, как это имеет место при заболевании COVID-19 лиц с преморбидным фоном [5]. С другой стороны, избыточный гуморальный ответ может привести к антителозависимому усилению вирусной инфекции [5, 6].

Таким образом, адаптивный иммунный ответ, и в частности, его гуморальное звено представляет собой один из ключевых факторов регуляции эпидемического процесса на любую патогенную вирусную инфекцию.

IgM, IgG и в меньшей степени IgA антитела (АТ) играют неодинаковую роль в течении и исходе COVID-19 [7]. Так, IgM АТ развиваются в начальный период заболевания и чаще всего отражают состояние активной инфекции. Эти АТ быстро появляются и столь же быстро исчезают из циркуляции. IgG АТ появляются спустя полторы две недели после манифестации, но могут существовать до 2 лет, а возможно и дольше [5]. Считается, что основную массу при этом составляют нейтрализующие IgG, которые и определяют способность их носителя противостоять вирусу при повторном заражении [8].

Распространенность этих АТ среди населения квалифицируется как серопревалентность — показатель, определяющий популяционный иммунитет. Доказано, что чем выше серопревалентность, тем ниже заболеваемость [9]. При некотором предельном уровне серопревалентных лиц в популяции инфекционный процесс не развивается. По-видимому, при COVID-10 этот порог составляет около 60–70% [10]. Определение уровня серопревалентности

¹ <https://coronavirus-monitor.ru>.

² <https://coronavirus-monitor.ru>.

и периодический контроль его динамики представляет собой важный инструмент для прогнозирования эпидемического процесса при COVID-19.

Целью проведенного сероэпидемиологического исследования было определение уровня и структуры популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Нижегородской области в период распространения COVID-19.

Материалы и методы. Работа проводилась в рамках первого этапа программы по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации по единой методике, разработанной Роспотребнадзором при участии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, с учетом рекомендаций ВОЗ [11]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микро-

Всего в исследование было вовлечено 2829 добровольцев, распределенных по семи возрастным группам (табл. 1). По численности все возрастные группы волонтеров включали 266–495 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 906 человек (33,7%) и 1780 человек (66,3%) соответственно, т.е. женщины участвовали в исследовании в 2 раза активнее. Принимая во внимание возрастные особенности созревания иммунной системы у детей, возрастная группа 1–17 лет была разделена на три подгруппы: 1–6 лет (69 человек), 7–13 лет (119 человек) и 14–17 лет (78 человек).

Доля лиц, переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в лечебно-профилактическом учреждении, составила 2% (53 человека). В день обследования не было волонтеров, имевших признаки ОРЗ.

Таблица 1

Исходная серопревалентность к SARS-CoV-2 в различных возрастных группах населения Нижегородской области

Table 1

Seroprevalence to SARS-CoV-2 in different age groups of the population of the Nizhny Novgorod region

Возрастная группа, лет	Всего обследовано, лиц	В том числе		Серопревалентность, Р (95% ДИ)%
		серопозитивные	серонегативные	
1–17	266	27	239	10,2 (6,8–14,4)
В том числе:	1–6	69	11	15,9 (8,2–26,7)
	7–13	119	9	7,6 (3,5–13,9)
	14–17	78	7	9,0 (3,7–17,6)
18–29	367	22	345	6,0 (3,8–8,9)
30–39	495	37	458	7,5 (5,3–10,2)
40–49	481	47	434	9,8 (7,3–12,8)
50–59	439	37	402	8,4 (6,0–11,4)
60–69	337	32	305	9,5 (6,6–13,1)
70 и более	302	23	279	7,6 (4,9–11,2)
Итого	2687	225	2462	8,4 (7,4–9,5)

биологии имени Пастера. Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования и рандомизации. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. Объем выборки определяли по формуле [12]. Подробно методика расчета объема возрастной группы приведена ранее [11]. Полученные в процессе исследования показатели серопревалентности были сопоставлены с динамикой заболеваемости в области с момента регистрации первого случая, выявленного на 10-й неделе 2020 г (4.03.2020) по 15-ю неделю 2021 г. включительно.

Численность участников в районах области варьировала от одного (Балахнинский район) до 2240 (Нижний Новгород).

Помимо первичного исследования наличия IgG АТ к N антигену (АГ) SARS-CoV-2 проводили трехэтапный серологический мониторинг, заключавшийся в трехкратном определении серопревалентности. Первое тестирование на наличие N-АТ проводили в период формирования когорты (с 22 июня по 15 июля 2020 г), второе — с 14 сентября по 14 октября 2020 г., третье — с 10 по 21 декабря 2020 г.

Пробы венозной крови волонтеров в объеме 3 мл отбирали в вакутейнеры с ЭДТА и обрабатывали методом центрифугирования. Плазму отделяли от клеточных элементов, переносили в пластиковые

пробирки и хранили до исследования при температуре 4° С. Содержание АТ к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических Ig G АТ к нуклеокапсиду (Nc) вируса SARS-CoV-2 [11]. Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении уровня cut off.

Статистическую обработку проводили с использованием методов непараметрической статистики с помощью статистического пакета Excel 2010. Расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ) проводили с помощью статистического пакета WinPeri (версия 11.65). Процент серопревалентности в статье выражали в виде доли Р (95% ДИ). Связь между уровнями заболеваемости и серопревалентности рассчитывали по Спирмену с использованием статистического пакета Excel 2010. Оценку статистической значимости различий проводили с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходная серопревалентность среди жителей Нижегородской

(95% ДИ 8,2–26,7), хотя различия не достигали порога статистической достоверности (табл. 1). Эти результаты согласуются с данными других исследований и свидетельствуют о наибольшей доле серопревалентности среди дошкольников [11, 13]. Среди других возрастных групп было отмечено снижение, хотя и статистически недостоверное, серопревалентности среди лиц в возрасте 18–29 лет.

Первичное тестирование волонтеров показало низкий уровень серопревалентности, не превышавший 11% от отмеченного в литературе порогового уровня в 60–70% [14]. Уровень коллективного иммунитета наблюдался на фоне умеренной еженедельной заболеваемости порядка 30–60 случаев на 100 000 населения.

По доле серопозитивности не выявлено статистически значимых гендерных различий: у мужчин — 7,0% (95% ДИ 5,3–8,9), у женщин — 9,0% (95% ДИ 7,7–10,6).

По районам Нижегородской области (табл. 2) серопревалентность находилась в диапазоне от 2,4 (0,5–7,1)% (г. Дзержинск) до 22,7% (95% ДИ 10,9–41,8) (Семеновский) ($p < 0,05$).

Таблица 2

Наличие антител к SARS CoV-2 в плазме крови жителей Нижегородской области, проживающих в разных районах

Table 2

The presence of antibodies to SARS CoV-2 in the blood plasma of residents of the Nizhny Novgorod region living in different districts of the region

Название района или населенного пункта	Всего обследовано, человек (n)	В том числе		Серопревалентность, % (95% ДИ)	Заболеваемость, на 100 000 человек
		серонегативные	серопозитивные		
Арзамас	9	6	3	—*	242,47
Балахнинский	1	1	0	—*	283,4
Богородск	11	9	2	—*	598,88
Борский	50	43	7	14,0 (5,6–28,9)	458,13
Выксунский	115	110	5	4,35 (1,4–10,2)	146,9
Дзержинск	123	120	3	2,4 (0,5–7,1)	385,93
Кстовский	60	51	9	15,0 (6,9–28,5)	594,89
Нижний Новгород	2240	2055	185	8,26 (7,1–9,5)	425,02
Павловский	35	34	1	2,86 (0,1–15,9)	987,76
Семеновский	44	34	10	22,73 (10,9–41,8)	894,53
Итого	2688	2463	225	8,37 (7,3–9,5)	487,64

Примечание. Знаком * отмечены результаты оценки серопревалентности, не подлежавшие статистическому анализу вследствие малого объема выборки ($n < 30$).

Note. The asterisk marks the seroprevalence assessment results that are not subject to statistical analysis due to the small sample size ($n < 30$).

области (см. табл. 1) составила 8,4% (95% ДИ 7,4–9,5). Наибольшая доля серопозитивных волонтеров была выявлена возрастной группе 1–17 лет и составила 10,2% (95% ДИ 6,8–14,4), причем максимальные значения показателя отмечены среди детей в возрасте 1–6 лет — 15,9%

Принимая во внимание, что показатель серопревалентности в Дзержинске был в 9,5 раза ниже, чем в Семеновском районе, и соответственно заболеваемость в Дзержинске — в 2,3 раза ниже, чем в Семеновском районе, мы попытались выявить наличие и прочность связи между этими показате-

лями. К сожалению, при корреляционном анализе не удалось доказать существование достоверной корреляционной связи, коэффициент корреляции составил 0,275. Можно полагать, что на первом этапе развития эпидемии, когда уровень серопревалентности составляет всего 8,4% (95% ДИ 7,4–9,5) всякий поиск каких-либо связей и зависимостей окажется малопродуктивным вследствие случайного характера распределения серопревалентности среди восприимчивого населения.

Проверить связь между серопревалентностью и заболеваемостью удалось в процессе проведения трехэтапного серомониторинга (табл. 3).

Результаты серомониторинга показали практически двукратный рост серопревалентности к 3-му этапу мониторинга, и, хотя он в большинстве случаев не достигал статистически значимых различий в большинстве возрастных групп, тем не менее на популяционном уровне подобные различия были показаны ($p < 0,05$).

Таблица 3
Серомониторинг к N-АГ SARS-CoV-2 населения Ставропольского края в осенне-зимний период 2020 г.

Table 3

Seromonitoring to N-AG SARS-CoV-2 of the population of the Stavropol Territory in the 2020 autumn-winter period

Возрастная группа, лет	1-й этап		2-й этап		3-й этап	
	объем группы, человек	серопозитивность, % (95% ДИ)	объем группы, человек	серопозитивность, % (95% ДИ)	объем группы, человек	серопозитивность, % (95% ДИ)
1–17	60	15,0 (7,1–26,6)	60	21,7 (12,1–34,2)	73	31,5 (21,1–43,4)
18–29	119	9,3 (4,7–15,9)	100	11,1 (5,6–18,8)	129	19,5 (12,9–27,3) [#]
30–39	241	8,3 (5,1–12,5)	229	15,7 (11,3–21,1)	280	20,0 (15,5–25,2)
40–49	272	10,3 (6,9–14,5)	261	13,8 (9,9–18,6)	308	21,1 (16,7–26,1)
50–59	229	9,2 (5,8–13,7)	212	15,1 (10,6–20,6)	250	22,0 (17,0–27,7)
60–69	179	11,2 (6,9–16,7)	145	12,4 (7,5–18,9)	188	28,2 (21,9–35,2) [#]
70+	84	8,4 (3,4–16,4)	48	10,4 (3,5–22,7)	88	21,8 (13,5–31,7) [#]
Итого	1184	9,8 (8,2–11,6)	1055	14,3 (12,3–16,6) [*]	1316	22,5 (20,3–24,9) [#]

Примечание. Даты проведения исследований в 2020 г.: 1-й этап — с 22 июня по 15 июля; 2-й этап — с 14 сентября по 20 октября; 3-й этап — 10–21 декабря. Объем группы — число лиц из возрастной группы, позитивных по N-АТ к SARS-CoV-2; 70+ волонтеры в возрасте 70 лет и старше; ДИ — 95% доверительный интервал; * различия статистически достоверны по сравнению с результатами 1-го тестирования ($p < 0,05$); # различия статистически достоверны по сравнению с результатами 2-го тестирования ($p < 0,05$).

Note. Research dates in 2020: Stage 1 — June 22 — July 15; Stage 2 — September 14 — October 20; Stage 3 — December 10–21. Group size — the number of persons from the age group positive for N-AT to SARS-CoV-2; 70+ volunteers aged 70 and over; CI — 95% confidence interval; * differences are statistically significant in comparison with the results of the 1st test ($p < 0,05$); # the differences are statistically significant compared to the results of the 2nd test ($p < 0,05$).

Таким образом, выявленная при анализе слабая связь свидетельствует о том, что уровень популяционного иммунитета пока еще не достиг порогового значения, постулированного ранее [10, 14]. При этом можно ожидать дальнейшего роста заболеваемости. Это предположение было подтверждено динамикой роста заболеваемости. Данные свидетельствуют, что, начиная с 33-й недели года, среди населения области отмечался значительный рост числа зараженных жителей практически до 53-й недели 2020 г.

В этой связи можно было предполагать, что одновременно с ростом заболеваемости будет наблюдаться и рост доли серопревалентных лиц среди населения области, поскольку это взаимосвязанные процессы и по некоторым предположениям постинфекционный иммунитет может оказаться даже продолжительнее поствакцинального, после начала повсеместной вакцинации [15].

Последнее тестирование серопревалентности было проведено в декабре 2020 г., а уже в период с 6-й по 15-ю недели 2021 г. отмечено снижение числа заражений со 105 до 54 случаев на 100 000 населения, или в 1,9 раза. Таким образом, сформулированное ранее представление о связи между заболеваемостью и серопревалентностью [14] нашло свое реальное подтверждение, при том что критический порок серопревалентности так и не достигнут.

Обследование 53 волонтеров, имевших в анамнезе диагноз COVID-19, установленный в лечебно-профилактическом учреждении, показало, что доля серопревалентных составила 47,2% (95% ДИ 30,5–69,6). Приведенные данные вызывают вопрос о причинах столь низкой сероконверсии после болезни. Представляется целесообразным продолжить исследование серопревалентности реконвалесцентов COVID-19 в динамике.

Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке наличия антител в зависимости от результатов ПЦР: в группе с положительной ПЦР доля сероположительных составила 53,4% (95% ДИ 30,5–86,6). В этой связи возникает вопрос: связан ли факт обнаружения РНК SARS-CoV-2 с субклинической или бессимптомной формами COVID-19, а если связан, то являются ли подобные лица носителями активного вируса и насколько они опасны для окружающих? Третьей группой лиц, оказывающих влияние на серопревалентность, являются те, из них, кто имел бытовой и/или производственный контакт с больным COVID-19. Из 216 контактных лиц серопозитивными оказались только 46 (17,6% (95% ДИ 12,9–23,5)).

ных возрастных группах. Показатели варьировали от 70,3% (95% ДИ 45,9–100) до 100% (табл. 4).

Эпидемиологическое значение бессимптомных пациентов состоит прежде всего в том, что они могут быть существенным фактором трансмиссии вируса в восприимчивой популяции [20]. С другой стороны, высокий уровень сероконверсии может оказаться позитивным фактором, способствующим росту коллективного иммунитета к росту уровня серопревалентности, и наоборот, снижая уровень заболеваемости. Какой из этих противоречивых процессов окажется доминирующим, покажут дальнейшие продольные исследования.

Уровень серопревалентности к N-АГ SARS-CoV-2 среди населения Нижегородской области соста-

Таблица 4

Доля лиц с бессимптомным течением инфекции из общего числа серопозитивных жителей разных возрастных групп Нижегородской области

Table 4

The proportion of people with asymptomatic infection from the total number of seropositive residents of different age groups of the Nizhny Novgorod region

Возрастная группа, лет	Число серопозитивных	Число лиц с бессимптомным течением	Доля лиц с бессимптомным течением, % (95% ДИ)
1–17	27	25	92,6 (75,7–99,1)
18–29	22	19	86,4 (65,1–97,1)
30–39	37	32	86,5 (71,2–96,5)
40–49	47	42	89,4 (76,9–96,4)
50–59	37	26	70,3 (53,0–84,0)
60–69	32	32	100
70 и более	23	23	100
Итого	225	199	88,4 (85,3–92,3)

Таким образом, все три пути, на которых человек так или иначе контактирует с SARS-CoV-2, приводят к росту серопревалентности, хотя и в разной степени, что несколько противоречит установленным представлениям о том, что инвазия вируса всегда должна приводить к сероконверсии. Не исключено, что защита от вируса проявляется не только и даже не столько на гуморальном уровне, сколько на клеточном [15–17], однако это можно доказать только в соответствующих исследованиях [18, 19].

Характерной особенностью COVID-19 является большой процент бессимптомных форм [20]. Волонтерами с бессимптомным течением в рамках данного исследования условно считали серопревалентных лиц, у которых отсутствовали характерные проявления COVID-19.

Среди жителей Нижегородской области доля таких лиц составила 88,4% (95% ДИ 76,6–100), находясь примерно на одинаковом уровне в различ-

вил 8,4% (95% ДИ 7,4–9,5), что в 7,5 раза ниже порогового [10, 14]. Тем не менее даже в этой ситуации доля серопозитивных среди детей в возрасте 1–6 лет составила 15,9% (95% ДИ 8,2–26,7). Эта не совсем понятная ситуация тем не менее вполне типична для многих территорий [13]. В этой связи неизбежно возникает вопрос: какова причина и механизм подобной повышенной серопревалентности? Одной из вероятных гипотез является наличие гетеросубтипического иммунитета [21]. Смысл этой гипотезы состоит в том, что кроме SARS-CoV-2 в семействе β -CoV существуют и непатогенные представители NL63 и HKU1, которые могут иметь общие белковые последовательности. Перечисленные непатогенные CoV широко распространены в природе и по некоторым данным вызывают до трети всех ОРВИ [22]. Однако эта привлекательная теория имеет один недостаток. Если бы подобное явление было распространено, то наибольшая доля серопревалентных наблюдалась бы

не у детей, а у лиц пожилого и старческого возраста. Другая гипотеза предполагает, что высокий уровень детской серопревалентности связан с активностью мезенхимальных стволовых клеток (MSC), которые наиболее активны у детей, а с возрастом их активность, а следовательно, и интенсивность иммунного ответа снижается, особенно в пожилом и старческом возрасте [23, 24]. К сожалению, пока нет убедительного ответа на этот вопрос.

Вызывает некоторые вопросы причины общего низкого уровня серопревалентности. Если принять за основу мнение Н. Е. Randolph и L. Vargheiro [14] относительно связи между уровнем иммунитета и заболеваемостью, то при столь низкой серопревалентности можно ожидать повторного роста заболеваемости. К сожалению, именно так и происходило, начиная со второй половины августа 2020 г. В этой связи особенно существенным становится понимание причины бессимптомного течения COVID-19 у серопревалентных лиц. Прежде всего, следует понять, какова их роль в эпидемическом процессе. Факт обнаружения у некоторых из этих бессимптомных лиц РНК вируса методом ПЦР, свидетельствует, что по крайней мере некоторые из них могут распространять вирус среди восприимчивой популяции [25]. В то же время серопозитивные лица с бессимптомным течением обладают специфическими антителами к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, и, вероятно, способны повышать уровень коллективного иммунитета. Существует ли подобный механизм в реальной ситуации, пока не установлено. Таким образом, характерная для COVID-19 значительная доля серопревалентных бессимптомных лиц скорее ставит новые вопросы, чем отвечает на существующие.

В завершение подчеркнем, что формирование коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 является главным «инструментом» управления инфекционным процессом [14]. В данной работе уже было раскрыто значение перенесенного заболевания. Отметим существенное ограничение такого подхода, связанное с возможными осложнениями и даже летальными исходами при развитии манифестной формы заболевания [10, 14, 26]. В этой связи вполне обоснованным является другой способ — широкое применение соответствующих вакцин, которое может обеспечить требуемый порог серопревалентности и прервать дальнейшее распространение COVID-19 [27].

Заключение. Серопревалентность к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 совокупного населения Нижегородской области составила 8,4% (95% ДИ 7,4–9,5). Максимальный уровень сероконверсии, составивший 15,9% (95% ДИ 8,2–26,7) выявлен среди детей в возрасте 1–6 лет.

Процесс развития инфекции сопровождался двукратным ростом серопревалентности и последующим двукратным снижением уровня заболеваемости.

При наличии контактов с больными COVID-19 вероятность сероконверсии к SARS-CoV-2 увеличивается в 2,4 раза. После перенесенной инфекции COVID-19 антитела выявлены в 47,2% (95% ДИ 30,5–69,6) случаев.

У лиц с позитивным результатом ПЦР-анализа, полученным ранее, антитела обнаружены в 53,4% (95% ДИ 30,5–86,6) случаев. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных жителей Нижегородской области составила 88,4% (95% ДИ 85,3–92,3).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Battagello D.S., Dragunas G., Klein M.O., Ayub A.L.P. et al. Unpuzzling COVID-19: tissue-related signaling pathways associated with SARS-CoV-2 infection and transmission // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2020. Vol. 134, No. 16. P. 2137–2160. doi: 10.1042/CS20200904.
2. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20. P. 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
3. Rahman N., Basharat Z., Yousof M., Castaldo G. et al. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Molecules*. 2020. Vol. 25, No. 10. P. 2271. doi: 10.3390/molecules25102271.
4. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. *Начало эпидемии COVID-19* / под ред. С.Ф.Багненко, Н.А.Белякова. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 259 с. [Bagnenko S.F., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. *The beginning of the COVID-19 epidemic*. Edited by S.F. Bagnenko, N.A. Belyakov. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2020, 259 p. (In Russ.)].
5. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegd S. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science // *Immunity*. 2010. Vol. 52, No. 6. P. 910–994. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
6. Yu K., Wu Y., He J., Liu X. et al. Thymosin α -1 protected T cells from excessive activation in severe COVID-19 // *Research Square*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-25869/v1.
7. Abdullah S.F., Sharquie I.K. SARS-CoV-2: A Piece of Bad News // *Medeni Med. J.* 2020. Vol. 35, No. 2. P. 151–160. doi: 10.5222/MMJ.2020.82584.

8. Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019 // *Clin. Transl. Immunology*. 2020. Vol. 9, No. 5. e01136. doi: 10.1002/cti2.1136.
9. Cao Y., Su B., Guo X., Sun W. Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells // *Cell*. 2020. Vol. 182, No. 1. P. 73–84. e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.025.
10. Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benitez-Agudelo J.C. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic // *Vaccines (Basel)*. 2020. Vol. 8, No. 2. P. 236. doi: 10.3390/vaccines8020236.
11. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19 // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 3. С. 124–130. [Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S. and others. Population immunity to SARS-CoV-2 among the population of St. Petersburg during the COVID-19 epidemic. *Problems of Highly Dangerous Infections*, 2020, No. 3, pp. 124–130 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
12. Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods // *Statistics in Medicine*. 1998. Vol. 17. P. 857–887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
13. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов С.В. Особенности серопревалентности к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 у детей в период эпидемии COVID-19 2020 года // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2021. Т. 100, № 3. С. 219–225.
14. Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd Immunity: Understanding COVID-19 // *Immunity*. 2020. Vol. 52, No. 5. P. 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012.
15. Singh R., Kang A., Luo X., Jeyanathan M. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development // *FASEB J*. 2021. Vol. 35, No. 3. P. e21409. doi: 10.1096/fj.202002662R
16. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. P. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
17. Quadeer A.A., Ahmed S.F., McKay M.R. Epitopes targeted by T cells in convalescent COVID-19 patients // *bioRxiv*. 2020. No. 267724. doi: 10.1101/2020.08.26.267724.
18. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364.
19. Minervina A.A., Komech E.A., Titov A., Koraiichi M.B. Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T cell memory formation after mild COVID-19 infection // *bioRxiv*. 2020. No. 100545. doi: 10.1101/2020.05.18.100545.
20. Lee S., Meyler P., Mozel M., Tauh T., Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? // *Can. J. Anaesth.* 2020. Vol. 67, No. 10. P. 1424–1430. doi: 10.1007/s12630-020-01729-x.
21. Wu P., Hao X., Lau E.H.Y., Wong J.Y. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020 // *Euro Surveill*. 2020. Vol. 21, No. 3. P. 2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
22. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. *Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ*. СПб.: Гиппократ, 2020. 296 с. [Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. *Biology of pathogens and control of influenza and ARVI*. St. Petersburg: Publishing house Hippocrates, 2020, 296 p. (In Russ.)].
23. Rao V., Thakur S., Rao J., Arakeri G. Mesenchymal stem cells-bridge catalyst between innate and adaptive immunity in COVID 19 // *Med. Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 109845. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109845.
24. Meng Q.-S., Liu J., Wei L., Fan H.-M. Senescent mesenchymal stem/stromal cells and restoring their cellular functions // *World J. Stem Cells*. 2020. Vol. 12, No. 9. P. 966–985. doi: 10.4252/wjsc.v12.i9.966.
25. Long Q.-X., Tang X.-J., Shi Q.-L., Li Q. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 1200–1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6.
26. Ng K., Faulkner N., Cornish G., Rosa A. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans // *bioRxiv*. 2020. No. 095414. doi: 10.1101/2020.05.14.095414.
27. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. *Эволюция пандемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 409 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. *Evolution of the COVID-19 pandemic*. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2021, 409 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 12.05.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — А.Ю.Попова, А.А.Толоян. Вклад в сбор данных — Е.Б.Ежлова, А.А.Мельникова, Е.И.Ефимов, Н.С.Кучеренко, Н.Н.Зайцева, Н.А.Садыкова, С.А.Сарсков, Г.А.Чехова. Вклад в анализ данных и выводы — Л.В.Лялина, Т.В.Арбузова, В.В.Ветров. Вклад в подготовку рукописи — В.С.Смирнов, А.А.Толоян.

Сведения об авторах:

Попова Анна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5 и 7; e-mail: depart@gse.ru; ORCID 0000-0003-2567-9032; SPIN-код: 2551-0863;

Ежлова Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 127994, Москва, Вадковский переулок, д. 18, стр. 5 и 7; e-mail: ezhlova_eb@rosпотреbnadzor.ru; ORCID 0000-0002-8701-280X; SPIN-код: 8053-5303;

Мельникова Альбина Андреевна — кандидат медицинских наук, заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5 и 7; e-mail: melnikova_aa@gse.ru ORCID 0000-0002-5651-1331;

Смирнов Вячеслав Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vssmi@mail.ru; SPIN-код: 6276-2918; ORCID 0000-0002-2723-1496;

Лялина Людмила Владимировна — заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: lyalina@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0001-9921-3505; SPIN-код 2213-9023;

Ефимов Евгений Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора; 603950, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: micro@nniim.ru; ORCID 0000-0003-1447-1105; SPIN-код: 2429-2752;

Кучеренко Наталья Сергеевна — руководитель управления Роспотребнадзора по Нижегородской области; 603950, Нижний Новгород, ул. Тургенева, д. 1; e-mail: sanepid@sinn.ru; ORCID 0000-0002-0509-3459;

Зайцева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, руководитель Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора; 603950, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: vtashca@mail.ru; ORCID 0000-0001-5370-4026; SPIN-код: 4123-6552;

Садькова Наталья Александровна — заместитель руководителя управления Роспотребнадзора по Нижегородской области; 603950, Нижний Новгород, ул. Тургенева, д. 1; e-mail: sanepid@sinn.ru; ORCID 0000-0001-9412-8678;

Сарсков Станислав Александрович — младший научный сотрудник лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора; 603002, Нижний Новгород, ул. Кулибина, д. 11; e-mail: Sarscov@bk.ru; ORCID 0000-0002-5221-0638;

Чехова Галина Александровна — главный врач ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора; 603002, Нижний Новгород, ул. Кулибина, д. 11; e-mail: gala2547@mail.ru; ORCID 0000-0003-4421-365X;

Арбузова Татьяна Владимировна — младший научный сотрудник группы эпидемиологического мониторинга и прогнозирования ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: arbuzowa95@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3074-8656;

Ветров Вячеслав Вячеславович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vv-3@bk.ru ORCID 0000-0002-6557-9290;

Толоян Арег Артемович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: pas-teur@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0003-4571-8799; SPIN-код: 3369-8560.