

ОПЫТ ОЦЕНКИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К SARS-CoV-2 СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19

А.Ю. Попова¹, Е.Б.Ежлова¹, А.А. Мельникова¹, О.А. Историк², О.С. Мосевич³, Л.В. Лялина⁴, В.С. Смирнов⁴, М.А. Черный², Н.С. Балабышева², И.С. Логинова², О.С. Владимировна², И.С. Самоглядова², Н.А. Васев², С.В. Румянцева², Е.Ю. Чупалова², Г.В. Селиванова², М.В. Муравьева², Л.В. Тимофеева², Э.Н.Ханкишиева², В.Д. Тыльчевская², Н.Д. Никитенко², Т.И. Костеницкая², Н.В. Виркунен², И.М. Климкина³, Т.М. Кузьмина³, Н.В. Дегтяренко³, А.И. Базунова³, Л.А. Филиппова³, Н.А. Пальчикова³, А.В. Кукшкин³, Н.А. Арсентьева⁴, О.К. Бацунов⁴, Е.А. Богумильчик⁴, Е.А. Воскресенская⁴, В.Г. Дробышевская⁴, Е.В. Зуева⁴, Г.И. Кокорина⁴, Н.Н. Курова⁴, Н.Е. Любимова⁴, Р.С.Ферман⁴, Г.Н. Хамдулаева⁴, И.В. Хамитова⁴, Е.В. Хорькова⁴, А.М. Миличкина⁴, В.Г. Дедков⁴, А.А. Тотолян⁴

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

² Управление Роспотребнадзора по Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ленинградской области», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В декабре 2019 появилась информация о новом заболевании, этиологическим фактором которого оказался β -коронавирус SARS-CoV-2. В Ленинградской области первый случай COVID-19 выявлен 13 марта 2020 года. Период нарастания интенсивности эпидемического процесса продолжался 8 недель. Через один месяц после достижения максимального уровня заболеваемости было организовано исследование по определению серопревалентности к COVID-19 среди населения Ленинградской области.

Работа проводилась в рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации с учетом протокола, рекомендованного ВОЗ. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г.Оболensk) в соответствии с инструкцией по применению.

Результаты исследования показали, что коллективный иммунитет совокупного населения Ленинградской области составил 20,7%. Максимальный уровень коллективного иммунитета установлен у детей 1-6 лет (42,3%) и обследованных старше 70 лет (29,0%). Наибольший уровень серопозитивности, кроме детей и лиц старшего возраста, выявлен у

безработных (25,1%). Наименьший уровень серопревалентности установлен в подгруппе госслужащих (12,8%) и подгруппе военных (16,7%).

Показано, что при наличии контактов с больными COVID-19 риск инфицирования возрастает в 1,5 раза. После инфекции COVID-19 антитела вырабатываются в 82,1% случаев. У лиц с позитивным результатом ПЦР-анализа, полученным ранее, антитела выявляются в 82,8% случаев. Доля бессимптомных форм среди серопозитивных жителей Ленинградской области составила 86,9%.

Результаты оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Ленинградской области свидетельствуют о том, что в период эпидемического подъема заболеваемости инфекцией COVID-19 сформировался средний уровень серопревалентности. После перенесенного заболевания у 18% лиц, антитела не выявляются. Значительная доля бессимптомных форм инфекции характеризует высокую интенсивность скрыто развивающегося эпидемического процесса. Полученные результаты необходимо учитывать при организации профилактических мероприятий, включая вакцинацию, и прогнозировании заболеваемости.

EXPERIENCE IN ASSESSING POPULATION IMMUNITY TO SARS-CoV-2 AMONG THE POPULATION OF THE LENINGRAD REGION DURING THE COVID-19 EPIDEMIC

A.Yu. Popova¹, E.B. Ezhlova¹, A.A. Melnikova¹, O.A. Historik², O.S. Mosevich³, L.V. Lyalina⁴, V.S. Smirnov⁴, M.A. Cherny², N.S. Balabysheva², I.S. Loginova², O.S. Vladimirova², I.S. Samoglyadova², N.A. Vasev², S.V. Rumyantseva², E.Yu. Chupalova², G.V. Selivanova², M.V. Muraviova², L.V. Timofeeva², E.N. Khankishieva², V.D. Tylchevskaya², N.D. Nikitenko², T.I. Kostenitskaya², N.V. Virkunen², I.M. Klimkina³, T.M. Kuzmina³, N.V. Degtyarenko³, A.I. Bazunova³, L.A. Filippova³, N.A. Palchikova³, A.V. Kukshkin³, N.A. Arsentieva⁴, O.K. Batsunov⁴, E.A. Bogumilchik⁴, E.A. Voskresenskaya⁴, V.G. Drobyshevskaya⁴, E.V. Zueva⁴, G.I. Kokorina⁴, N.N. Kurova⁴, N.E. Lyubimova⁴, R.S. Ferman⁴, G.N. Khamdulaeva⁴, I.V. Khamitova⁴, E.V. Khorkova⁴, A.M. Milichkina⁴, V.G. Dedkov⁴, A.A. Totolian⁴

¹ Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance (Rospotrebnadzor), Moscow, Russian Federation

² Department of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance for Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation

³ Center for Hygiene and Epidemiology in the Leningrad Region, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Summary

In December 2019, information appeared about a new disease, the etiological factor of which was the β -coronavirus SARS-CoV-2. In the Leningrad Region, the first case of COVID-19 was detected on March 13, 2020. The period of increasing intensity of the epidemic process lasted 8 weeks. One month after reaching the maximum incidence rate, a study was organized to determine seroprevalence to COVID-19 among the population of the Leningrad region.

The work was carried out within the framework of the Rospotrebnadzor project to assess population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Russian Federation, taking into account the protocol recommended by the WHO. The content of antibodies to SARS-CoV-2 was determined by ELISA using a set of reagents for analyzing human serum or plasma for the presence of specific immunoglobulins of class G to the nucleocapsid of the SARS-CoV-2 virus produced by State Research Center for Applied Biotechnology & Microbiology (Obolensk) in accordance with the instructions for application.

The results of the study showed that the collective immunity of the total population of the Leningrad Region was 20.7%. The maximum level of herd immunity was established in children

aged 1-6 years (42.3%) and examined over 70 years (29.0%). The highest level of seropositivity, except for children and older people, was found among the unemployed (25.1%). The lowest level of seroprevalence was found in the subgroup of civil servants (12.8%) and the subgroup of the military (16.7%).

It has been shown that in the presence of contacts with patients with COVID-19, the risk of infection increases by 1.5 times. After infection with COVID-19, antibodies are produced in 82.1% of cases. In persons with a positive result of PCR analysis, obtained earlier, antibodies are detected in 82.8% of cases. The proportion of asymptomatic forms among seropositive residents of the Leningrad Region was 86.9%.

The results of assessing population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Leningrad Region indicate that during the period of an epidemic rise in the incidence of COVID-19 infection, an average level of seroprevalence was formed. Antibodies are not detected in 18% of people after the illness. A significant proportion of asymptomatic forms of infection characterize the high intensity of the latently developing epidemic process. The results obtained must be taken into account when organizing preventive measures, including vaccination, and predicting morbidity.

Введение

В декабре 2019 появилась информация о новом заболевании, этиологическим фактором которого оказался β -коронавирус [17]. Решением таксономического комитета ВОЗ новый вирус был назван SARS-CoV-2 [8]. За короткое время инфекция, вызванная этим вирусом, распространилась практически на все страны мира, что позволило Генеральному Секретарю ВОЗ 11 февраля 2020 объявить пандемию нового заболевания COVID-19 (coronavirus disease 2019) [1]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Российской Федерации по состоянию на середину июня заболели COVID-19 493657 человек, показатель заболеваемости составил 336,18 на 100 тыс. населения.

В Ленинградской области первый случай COVID-19 выявлен 13 марта 2020 года. Период нарастания интенсивности эпидемического процесса продолжался 8 недель. Максимальный уровень заболеваемости сохранялся с 9 по 21 мая (25,96 и 25,68 на 100 тыс. населения), после чего наблюдалось постепенное снижение. Указанная динамика развития эпидемического процесса инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, и опубликованные данные о сроках формирования антител класса IgG к вирусу в течение 2-4 недель [5] послужили основанием для выбора оптимального срока проведения исследования по определению серопревалентности к COVID-19 среди населения Ленинградской области.

Как известно, адаптивный иммунитет может сформироваться либо в результате естественного заражения, либо после введения соответствующей вакцины. Поскольку вакцины против SARS-CoV-2 находятся в стадии разработки, популяционный иммунитет на данном этапе может быть обусловлен исключительно спонтанным распространением COVID-19 среди населения. При этом у части лиц, имеющих высокую восприимчивость, SARS-CoV-2 может вызвать манифестную инфекцию, у других заболевание протекает бессимптомно и завершается только формированием адаптивного иммунитета (инаппарантная сероконверсия), у части наиболее резистентных лиц заболевание заканчивается бессимптомным носительством, не оставляющим гуморального ответа [2, 14]. Наконец, не следует исключать отмеченную вероятность перекрестного иммунитета, вызванного другими представителями β -коронавирусов человека (β HCov) [12].

Наличие иммунной прослойки населения имеет решающее значение для исхода любого массового заболевания. Известно, что в популяции, не имевшей анамнестического контакта с источником инфекции, либо патогенами, с большим или меньшим антигенным родством, возбудитель может неконтролируемо циркулировать среди восприимчивых лиц, вызывая у них манифестные формы инфекции. Если возбудитель к тому же

достаточно контагиозен как, например, все вирусы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), то заболевание приобретает эпидемический характер и существует до того момента, пока количество переболевших не превысит число восприимчивых. Напротив, когда часть населения обладает иммунитетом, то эффективность контактов снижается и эпидемическая вспышка не развивается [16]. Точка, в которой доля восприимчивых людей падает ниже значения, определяющего вероятность распространения инфекции, известна как пороговый уровень иммунитета [3, 16].

Общепризнанно, что пороговый уровень популяционного иммунитета для большинства инфекций составляет 60 – 70% серопозитивных лиц. Применительно к COVID-19, существует некоторое противоречие. Так в ряде работ указано, что оптимальный пороговый уровень иммунитета составляет 50-60% [10, 13]. В тоже время существует и иная точка зрения о том, что прерывание эпидемической вспышки COVID-19 может происходить и при более низком пороге, около 40% [4]. Вероятно, значение порогового уровня иммунитета может зависеть от особенностей жизни людей в современных условиях, интенсивности миграции, активности контактов и эффективности противоэпидемической защиты.

В связи с изложенным, целью проведенного сероэпидемиологического исследования было определение уровня и структуры популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период интенсивного распространения COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в рамках первого этапа широкомасштабного проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации с учетом протокола, рекомендованного ВОЗ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии 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 путем случайной выборки. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. Объем выборки определяли по формуле:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

где:

n – объем выборки;

t – уровень точности (для 95% ДИ $t = 1,96$);

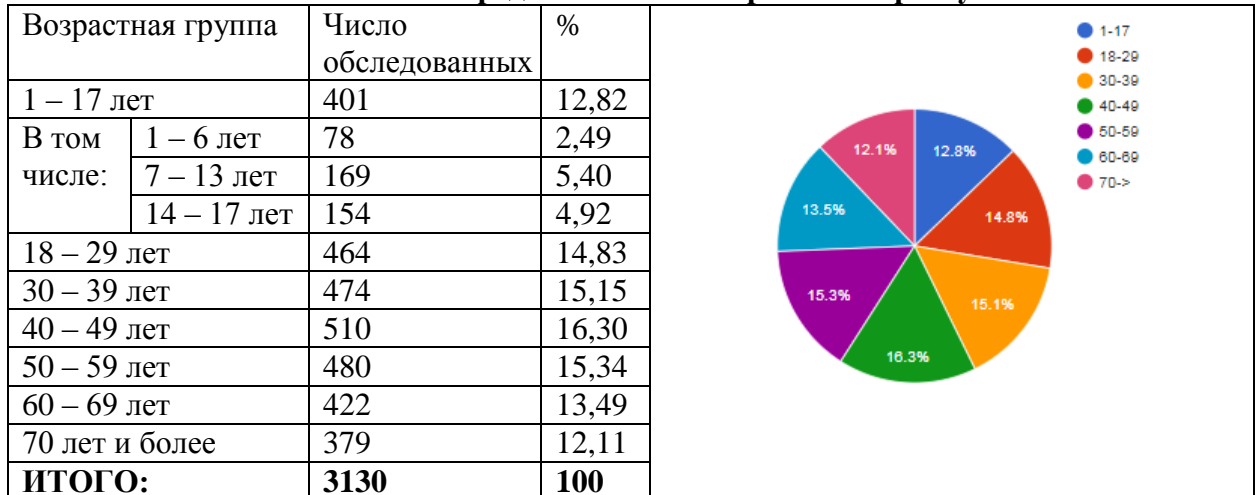
p – оценочная распространенность изучаемого явления (в данном случае при 50% = 0,5); m – допустимая ошибка – 5% [1].

Расчет численности возрастной группы: $n = 1,962 \times 0,5(1-0,5) / 0,052 = 384$ человека

По результатам анкетирования было отобрано 3670 волонтеров, из них у 3173 человек отбирали пробы крови из вены для последующего исследования на наличие специфических антител к SARS-CoV-2. Всего было протестировано на наличие антител 3130 человек.

По численности все возрастные группы были сопоставимы и составили 379-510 волонтеров (рис.1). Возраст обследованных добровольцев варьировал от 1 года до 70 лет и старше (табл.1). Соотношение мужчин и женщин составило 27:73.

Рис.1. Распределение волонтеров по возрасту



В связи с тем, что между Санкт-Петербургом и большинством районов Ленинградской области отмечается значительная миграция населения, особенно в период дачного сезона, при наборе волонтеров учитывали данные о регистрации, жители Санкт-Петербурга не включались в исследование, хотя они могли служить источниками передачи инфекции.

Из всей когорты волонтеров доля лиц с наличием в анамнезе верифицированного диагноза COVID-19 составила 2,1% (67 человек), лиц с признаками ОРВИ неуточненной этиологии в день обследования – 2,4% (74 человека).

Пробы крови волонтеров отбирали в вакутайнеры с ЭДТА, центрифугировали, после чего плазму отделяли от клеточных элементов, переносили в пластиковые пробирки и хранили до исследования при температуре 4°C. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или

плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г.Оболенск). Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении уровня cut-off.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью статистического пакета Excel и программного продукта «WinPeri» (версия 11.65). Наличие связи между уровнем заболеваемости COVID-19 и серопревалентностью рассчитывали по методу ранговой корреляции Спирмена. Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Возрастное и географическое распределение серопревалентности среди населения Ленинградской области

Серопревалентность среди жителей Ленинградской области в целом составила $20,7 \pm 0,7\%$ (648/3130), это ниже по сравнению с данными по Санкт-Петербургу ($26,0 \pm 1,7\%$), различия статистически значимы ($p < 0,05$). По возрастным группам показатели серопревалентности варьировали в диапазоне от $17,3 \pm 3,3\%$ до $29,0 \pm 4,6\%$ (табл.1). Максимальный уровень серопревалентности был выявлен у детской возрастной группы (преимущественно за счет подгруппы 1-6 лет) и у старшей возрастной группы (70 лет и более). Некоторое увеличение сероконверсии в самой старшей возрастной группе можно объяснить перекрестным иммунитетом к ранее перенесенным ОРВИ, вызванным другими низковирулентными β НСоV [10]. Сложнее понять достоверно ($p < 0,05$) более высокую серопревалентность в детской возрастной группе (1-17 лет) по сравнению с сероконверсией у лиц среднего и старшего возрастов (18-29 лет, 40-49 лет и 50-59 лет). По-видимому, этот факт требует дополнительного исследования.

Таблица 1. Серопревалентность у жителей Ленинградской области разных возрастных групп

Возрастная группа	Позитивны на IgG SARS-CoV-2	Негативны на IgG SARS-CoV-2	Серопревалентность %
1 – 17 лет	108	293	$26,9 \pm 2,2$
В том числе:	1 – 6 лет	33	$42,3 \pm 5,6$
	7 – 13 лет	44	$26,0 \pm 3,4$
	14 – 17 лет	31	$20,1 \pm 3,2$
18 – 29 лет	82	382	$17,7 \pm 1,8$
30 – 39 лет	97	377	$20,5 \pm 1,9$
40 – 49 лет	88	422	$17,2 \pm 1,7$
50 – 59 лет	85	395	$17,7 \pm 1,7$

60 – 69 лет	78	344	18,5±1,9
70 лет и более	110	269	29,0±2,3
ИТОГО:	648	2482	20,7±0,7

Серопревалентность не имела статистически значимых гендерных различий и составила: у мужчин – 21,6±1,4%, у женщин – 20,4±0,8%).

При анализе распределения серопревалентности среди жителей разных районов Ленинградской области было выявлено заметное варьирование этого показателя. Минимальная частота сероконверсии отмечена в Волховском и Выборгском районах (13,58% и 14,92%), максимальная – в Приозерском и Гатчинском районах (36,24% и 31,16% соответственно), различия статистически значимы ($p < 0,05$). Более высокие показатели серопревалентности в этих районах могут быть связаны с тесными социальными и производственными контактами населения Санкт-Петербурга и указанных территорий.

Таблица 2. Уровень серопревалентности среди жителей разных районов Ленинградской области

Район Ленинградской области	Число обследованных, чел.	Результаты тестирования на SARS-CoV-2 IgG		Серопревалентность, % (M±m)
		Серопозитивные, чел.	Серонегативные, чел.	
Бокситогорский	179	37	142	20,67±3,02
Волосовский	201	47	154	23,38±2,98
Волховский	162	22	140	13,58±2,69
Всеволожский	211	41	170	19,43±2,72
Выборгский	201	30	171	14,92±2,51
Гатчинский	199	62	137	31,16±3,28
Кингисеппский	187	40	147	21,39±2,99
Киришский	180	31	149	17,22±2,81
Кировский	204	46	158	22,55±2,93
Ломоносовский	212	36	176	16,98±2,58
Лодейнопольский	171	31	140	22,14±3,18
Лужский	158	33	125	20,89±3,23
Приозерский	149	54	95	36,24±3,94
Подпорожский	145	26	119	17,93±3,18
Сланцевский	171	40	131	23,39±3,24
Тихвинский	208	43	165	20,67±2,81
Тосненский	192	29	163	15,10±2,58
Итого	3130	648	2482	20,70±0,72

2. Влияние факторов риска на структуру серопревалентности

Учитывая, что профессиональная структура населения может оказать определенное влияние, как на темпы распространения возбудителя, так и скорость формирования

коллективного иммунитета [6, 15], был проведен анализ уровня серопревалентности в различных социально-профессиональных группах (табл. 3).

Таблица 3. Влияние социально-профессиональных факторов на структуру серопревалентности среди населения Ленинградской области

Вид деятельности	Объем группы, чел.	Результаты тестирования на наличие SARS-CoV-2 IgG		Серопревалентность, % (M±m)
		Серопозитивные, чел.	Серонегативные, чел.	
Медицина	689	125	564	18,14±1,47
Наука	27	6	21	22,22±8,00
Бизнес	96	21	75	21,87±4,22
Образование	311	58	252	18,65±2,21
Творчество	50	11	39	22,00±5,86
Производство	293	54	239	18,43±2,26
Транспорт	75	12	63	16,00±4,23
Военная служба	12	2	11	16,67±10,76
Гос.служба	180	23	157	12,78±2,49
Офис	255	43	212	16,86±2,34
Безработные	530	133	397	25,09±1,88
Дети	319	96	223	30,09±2,57
Прочее	293	64	229	21,84±2,41
Итого	3130	648	2482	20,70±0,72

Результаты исследования показали, что социально-профессиональные факторы оказывают отчетливое влияние на уровень серопревалентности, хотя и не всегда понятное (табл. 3). Так, среди детей показатель сероконверсии был максимальным и достиг 30,09±2,57%, что вполне соответствует возрастному распределению серопревалентности (табл. 1). С другой стороны, можно было ожидать значительный уровень иммунитета к SARS-CoV-2 среди медицинских работников, поскольку многие из них могли иметь профессиональный контакт с больными COVID-19. Однако это предположение не подтвердилось. Среди работников медицинских учреждений отмечен средний уровень серопревалентности (18,4±1,47%). Высокая частота сероконверсии у безработных (25,09±1,88%), напротив, вполне понятна, если предположить, что эти лица в меньшей степени привержены соблюдению надлежащего противоэпидемического режима. Некоторый свет на эту проблему проливает анализ частоты выявления антител в зависимости от наличия контактов с больными COVID-19. Так, в группе лиц, не контактировавших с больными, доля сероположительных составила 19,0±1,7%, а при наличии таких контактов этот показатель возростал в 1,5 раза (28,9±4,6%), что практически близко к частоте сероконверсии у безработных и детей.

3. Уровень серопозитивности у лиц, переболевших или имевших контакт с больными COVID-19.

Особенностью COVID-19 является значительная гетерогенность антительного ответа, как в процессе заболевания, так и в период реконвалесценции [9], причем далеко не всегда удается связать серопозитивность реконвалесцента с тяжестью перенесенного заболевания и продолжительностью постинфекционного анамнеза. Между тем, уровень адаптивного иммунитета к COVID-19 имеет существенное значение с точки зрения планирования противоэпидемических мероприятий. При обследовании лиц, никогда не имевших явного контакта с больными COVID-19, доля серопозитивных составила $19,72 \pm 0,79\%$ (495 серопозитивных из 2510 обследованных). Из 530 лиц, контактировавших с больными COVID-19, количество серопозитивных составило 153 человека ($28,87 \pm 1,97\%$), причем контакт не сопровождался развитием каких-либо клинических проявлений заболевания, что можно трактовать как инаппарантную сероконверсию. Стоит также отметить, что уровень подобной сероконверсии среди контактных лиц в Ленинградской области был в 1,5 раза ниже, чем в Санкт-Петербурге [2].

Одной из важных задач было изучение связи между серопревалентностью и результатами определения РНК вируса SARS-CoV-2 в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всего было обследовано 481 ПЦР негативных и 64 ПЦР позитивных. Как и следовало ожидать, среди ПЦР (-) серопревалентных было выявлено 132 человека ($27,44 \pm 2,04\%$), тогда как среди ПЦР (+) сероконверсия отмечена у 53 человек ($82,81 \pm 4,72\%$). Эти результаты свидетельствуют о двух параллельных тенденциях: уровень серопревалентности у ПЦР негативных лиц был близок к среднепопуляционному ($20,7 \pm 0,7$), тогда как обнаружение РНК вируса в ПЦР закономерно сопровождалось развитием адаптивного иммунитета и соответственно ростом числа серопозитивных субъектов.

SARS-CoV-2 относится к большой группе коронавирусов, среди которых встречаются низкопатогенные представители, вызывающие сезонные ОРВИ, способные формировать перекрестный иммунитет [12]. В этой связи представляло определенный интерес оценить наличие серопревалентности у больных ОРВИ неуточненной этиологии. Обследованная выборка включала 74 волонтера, из их числа у 25 были выявлены антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 (33,8%). Поскольку детальной расшифровки возбудителей ОРВИ не проводилось, нельзя исключить, что у части из них серопревалентность могла быть обусловлена перекрестным иммунитетом к другим штаммам вируса. Это может быть предметом для дальнейшего углубленного исследования.

4. Оценка доли бессимптомных форм

Для расчета распространенности бессимптомных форм среди серопозитивных лиц вычисляли долю лиц, у которых отсутствует хотя бы один признак: диагноз COVID-19, либо положительная ПЦР, либо признаки ОРВИ. У жителей Ленинградской области в целом этот показатель составил $86,9 \pm 1,3\%$, что соответствует значению в различных возрастных группах и практически полностью совпадает с аналогичным показателем у жителей Санкт-Петербурга [2]. Доля лиц с бессимптомным течением инфекции варьировала от $80,8 \pm 4,5\%$ до $92,6 \pm 2,5\%$ (табл.4). Каких-либо достоверных межгрупповых различий в этой серии исследований не выявлено.

Таблица 4. Доля лиц с бессимптомным течением инфекции из общего числа серопозитивных жителей разных возрастных групп Ленинградской области

Возрастная группа	Число серопозитивных	Число лиц с бессимптомным течением	Доля лиц с бессимптомным течением %
1 – 17 лет	107	99	$92,5 \pm 2,5$
18 – 29 лет	82	73	$89,0 \pm 3,4$
30 – 39 лет	97	82	$84,5 \pm 3,7$
40 – 49 лет	88	79	$89,8 \pm 3,2$
50 – 59 лет	85	70	$82,4 \pm 4,1$
60 – 69 лет	78	63	$80,8 \pm 4,5$
70 лет и более	110	96	$87,3 \pm 3,2$
ИТОГО:	648	563	$86,9 \pm 1,3$

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное обследование жителей Ленинградской области убедительно показало, что популяционный уровень сероконверсии к SARS-CoV-2 составил $20,7 \pm 0,7\%$. Эта величина близка, хотя и неравнозначна тому, что имеет место среди жителей Санкт-Петербурга ($26,0 \pm 1,7\%$) [2]. Вероятно, имеющиеся различия в серопревалентности до некоторой степени можно объяснить имеющимися демографическими особенностями региона. Так, численность населения в Ленинградской области в 2,7 раза меньше, чем в Санкт-Петербурге, тогда как удельная плотность населения в Санкт-Петербурге в 178 раз выше. Отсюда следует, что вероятность контактов между горожанами достоверно выше, чем среди жителей области.

При анализе возрастной структуры серопревалентности обращает на себя внимание высокая частота сероконверсии у детей ($26,9 \pm 2,2\%$) и лиц в возрасте 70 лет и старше ($29,0 \pm 2,3$) относительно среднепопуляционного уровня ($20,7 \pm 0,7$), причем в обеих группах эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Полученные результаты не дают оснований для объяснения большей серопревалентности среди детей, что же касается

когорты 70 лет и старше, то не исключено, что высокая сероконверсия могла быть результатом перекрёстного иммунитета к другим β НСОВ [12]. В этой связи исследование анамнестической серопревалентности к слабопатогенным штаммам β НСоV могло бы помочь в уточнении природы популяционного иммунитета.

Что касается распределения серопревалентности по районам Ленинградской области (рис. 2), то самый низкий уровень отмечен в Волховском районе ($13,58 \pm 2,69$), самый высокий – в Приозерском ($36,24 \pm 3,94$), ($p < 0,05$).

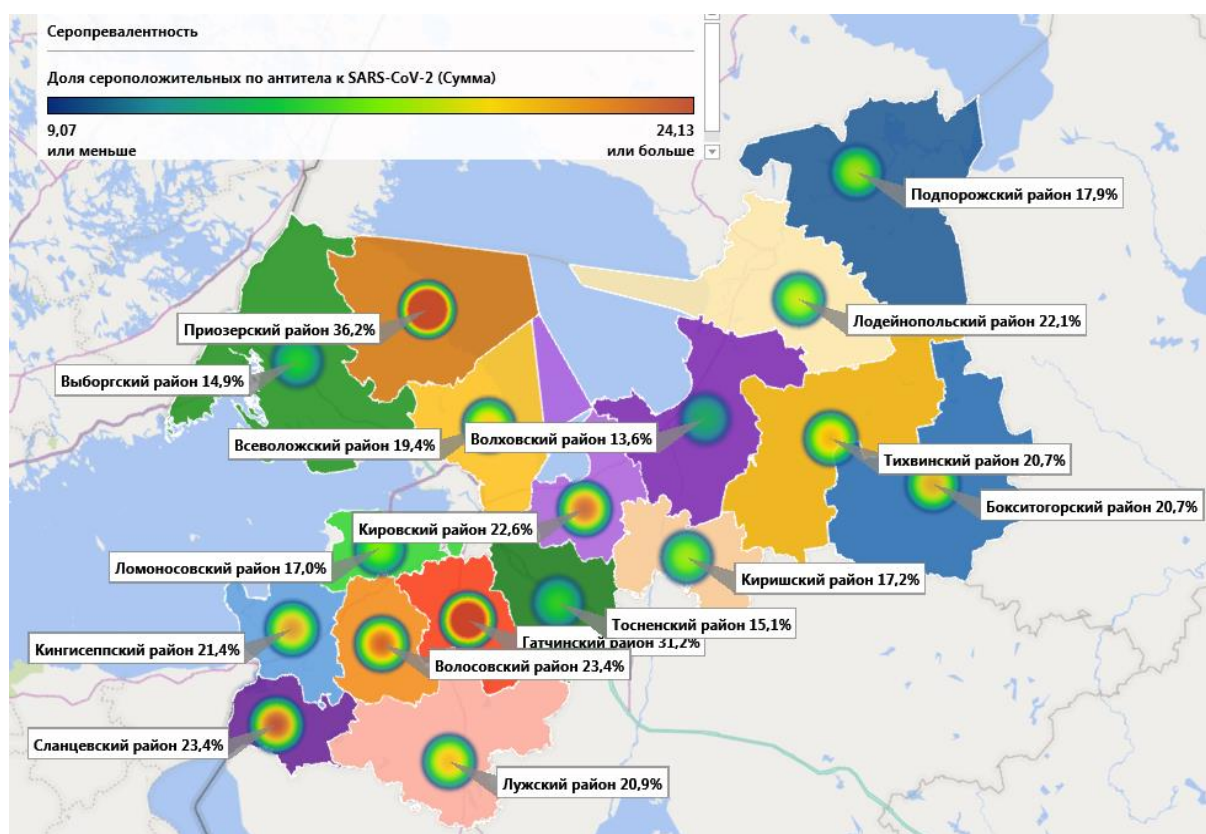


Рис. 2. Доля серопозитивных к SARS-CoV-2 в 17 районах Ленинградской области (15-19 июня 2020 года).

Примечание: Уровень серопревалентности в каждом районе изображен в виде термодиска, размещенного в центре географического контура каждого района. Термошкала приведена слева сверху.

Анализ возможных причин имеющих различия серопревалентности по районам показал, что Волховский район по площади в 1,4 раза больше, а по плотности населения сопоставим с Приозерским районом ($17,21$ чел./км² и $16,78$ чел./км² соответственно). Объемы выборки также были сопоставимы и составили 162 человека в Волховском районе и 149 – в Приозерском, тогда как уровень серопревалентности различался в 2,7 раза. Проведена оценка связи между уровнем серопревалентности и численностью

населения в районах Ленинградской области (табл. 5) методом ранговой корреляции Спирмена. При этом значение коэффициента корреляции составило – 0,226; критическое значение – 0,485; уровень достоверности $p > 0,10$. Корреляционная связь между численностью населения и уровнем серопревалентности не выявлена. Можно предположить, что различия в серопревалентности могут быть связаны с интенсивностью миграционных процессов и контактов между жителями этих районов и мегаполиса Санкт-Петербурга.

Таблица 5. Уровень серопревалентности в зависимости от заболеваемости в районах Ленинградской области

Район Ленинградской области	Численность населения	Число зарегистрированных случаев		Серопревалент- ность, % (M±m)
		всего	на 100 тыс. нас.	
Бокситогорский	48625	112	230,33	20,67±3,02
Волосовский	51778	143	276,18	23,38±2,98
Волховский	88198	61	69,16	13,58±2,69
Всеволожский	438607	840	191,52	19,43±2,72
Выборгский	198226	375	189,18	14,92±2,51
Гатчинский	238034	1329	558,32	31,16±3,28
Кингисеппский	74881	109	145,56	21,39±2,99
Киришский	61474	154	250,51	17,22±2,81
Кировский	106016	184	173,56	22,55±2,93
Лодейнопольский	28032	20	71,35	22,14±3,18
Ломоносовский	76786	138	179,72	16,98±2,58
Лужский	70787	57	80,52	20,89±3,23
Подпорожский	27689	25	90,29	17,93±3,18
Приозерский	60351	133	220,38	36,24±3,94
Сланцевский	42296	54	127,67	23,39±3,24
Тихвинский	69457	143	205,88	20,67±2,81
Тосненский	126915	190	149,71	15,10±2,58
Итого:	1808152	4067	224,93	20,70±0,72

Еще одной причиной высокой или низкой сероконверсии мог быть уровень заболеваемости на той или иной территории. Для проверки этой гипотезы проанализировали распределение заболеваемости и серопревалентности во всех районах Ленинградской области. При этом была отмечена слабая, но достоверная связь между сравниваемыми показателями (рис. 3). Отмеченная зависимость вполне объективна и хорошо укладывается в особенности эпидемического процесса [7]. Повышение уровня заболеваемости неизбежно сопровождается увеличением вероятности передачи вируса здоровым субъектам [16]. В свою очередь высокий уровень носительства и инapparантной

сероконверсии может быть причиной роста серопревалентности, что вероятно и отражает выявленная достоверная корреляционная связь ($r=0,5128$, $p<0,05$) между изучаемыми явлениями.

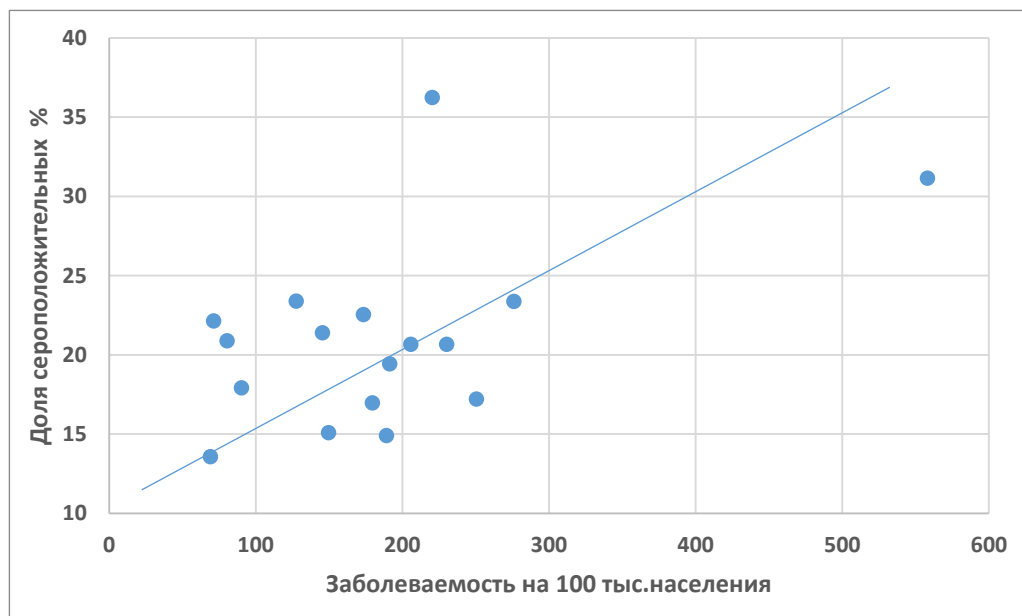


Рис. 3. Связь между уровнями заболеваемости и серопревалентности среди населения Ленинградской области. Значение коэффициента корреляции (r) =0,5128, $p<0,05$. Линия тенденции рассчитана методом регрессионного анализа.

Что касается особенностей сероконверсии у лиц разных профессиональных групп, то наибольшая частота отмечена у детей и безработных. Касаясь последней группы, можно предположить, что это связано с низким уровнем соблюдения противоэпидемических правил, что, впрочем, не привело к каким-то катастрофическим последствиям, возможно вследствие высокой распространённости бессимптомных форм инфекции и активного формирования инapparантной сероконверсии.

Заключение

Резюмируя изложенное, можно отметить, что заболеваемость COVID-19 в Ленинградской области сопровождается умеренной серопревалентностью к вирусу SARS-CoV-2 с одновременной высокой частотой (до 90%) случаев инapparантных форм течения инфекционного процесса. Отсутствие явных симптомов заболевания не позволяет с достаточной степенью достоверности оценить реальное распространение инфекции и сроки формирования стойкого популяционного иммунитета. Более убедительные данные можно получить после динамического наблюдения за сформированной когортой не менее

года. Результаты исследования показали, что после перенесенного заболевания у 18% лиц антитела к вирусу SARS-CoV-2 не выявляются. Значительная доля бессимптомных форм инфекции COVID-19 характеризует высокую интенсивность эпидемического процесса. Полученные результаты необходимо учитывать при организации профилактических мероприятий, включая вакцинацию, и прогнозировании заболеваемости.

Выводы:

1. Коллективный иммунитет совокупного населения Ленинградской области составил 20,70%.
2. Максимальный уровень коллективного иммунитета установлен у детей 1-6 лет (42,3%) и у пожилых старше 70 лет (29,0%).
3. Наибольший уровень серопозитивности, кроме детей и лиц старшего возраста, выявлен у безработных (25,1%), наименьший – в подгруппе госслужащих (12,8%).
4. При наличии контактов с больными COVID-19 вероятность сероконверсии увеличивается примерно в 1,5 раза.
5. Установлена достоверная связь между заболеваемостью и серопревалентностью в районах Ленинградской области.
6. После инфекции COVID-19 антитела в плазме крови обнаруживаются в 82,1% случаев.
7. У лиц с положительным результатом ПЦР-анализа, полученным ранее, антитела выявляются в 82,8% случаев.
8. Среди серопозитивных к вирусу SARS-CoV-2 жителей Ленинградской области доля бессимптомных форм инфекции составила 86,9%.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера за помощь при организации и проведении исследования: Гужина Т.В., Кондауров С.В., Пирумов Д.Р., Ракитянская Н.В., Румянцева Л.Г., Чубарова Н.И.

Литература

1. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV, 11 февраля 2020 г. <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Чхинджерия И.Г., Гречанинова Т.А., Агапов К.А., Арсентьева Н.А., Баженова Н.А., Бацунов О.К, Данилова Е.М., Зуева Е.В., Комкова Д.В., Кузнецова Р.Н., Любимова Н.Е., Маркова А.Н., Хамитова И.В., Миличкина А.М., Дедков В.Г., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19 2020 (в печати).
3. Anderson R. M., May R. M. Vaccination and Herd Immunity to Infectious Diseases *Nature*. 1985 vol. 318, no. 6044, pp. 323-9. doi: 10.1038/318323a0.
4. Britton T., Ball F., Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2 *Science* 23 Jun 2020 p.eabc6810 DOI: 10.1126/science.abc6810
5. Clemente-Suárez V. J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benitez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., Maestre-Serrano R., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*.2020. vol. 8, no. 2. P.E236. doi: 10.3390/vaccines8020236.
6. Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 2020. https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA RONDA INFORME PRELIMINAR.pdf
7. García L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 *Front Immunol.* 2020, vol. 11, p. 1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095414>
8. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020 Feb 11 doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
9. Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y., Mao L., Wang F., Wu S., Sun Z. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunology*. 2020, vol. 9, no 5, p. e01136. doi: 10.1002/cti2.1136.
10. Kwok K.O., Lai F., Wei W.I., Wong S.Y.S., Tang J.W.T. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries *J. Infect.* 2020, vol. 80, no. 6, pp. e32–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.027
11. Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*, 1998, vol.17, pp 857-887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
12. Ng K., Faulkner N., Cornish G., Rosa A., Earl C., Wrobel A., Benton D., Roustan C., Bolland W., Thompson R., Agua-Doce A., Hobson P., Heaney J., Rickman H., Paraskevopoulou, Houlihan S.F.C., K.Thomson,Sanchez E., Shin G.Y, Spyer M.J, Walker P.A., Kjaer S, Riddell A., Beale R., Swanton C., S.Gandhi, Stockinger B., Gamblin S., McCoy L.E, Cherepanov P., Nastouli E., Kassiotis G. Preexisting and *de novo* humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *BioRxiv*. 2020. Preprint.
13. Papachristodoulou E., Kakoullis L., Parperis K., Panos G. Long-term and herd immunity against SARS-CoV-2: implications from current and past knowledge *Pathog. Dis.* 2020, vol. 78, no. 3, p ftaa025. doi: 10.1093/femspd/ftaa025
14. Paudel S., Dangal G., Chalise A., Bhandari T.R., Dangal O. The Coronavirus Pandemic: What Does the Evidence Show? *J. Nepal Health Res. Counc.* 2020, vol. 18, no. 1, pp. 1-9. doi: 10.33314/jnhrc.v18i1.2596.
15. Raboisson D., Lhermie G. Living With COVID-19: A Systemic and Multi-Criteria Approach to Enact Evidence-Based Health Policy. *Front Public Health*. 2020, vol. 8, p.294. 10.3389/fpubh.2020.00294
16. Randolph H.E., Barreiro L. B Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020 May 19; 52(5): 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012

17. Xu X., Chen P., Wang J., J. Feng, H. Zhou, Li X., Zhong W., Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission *Sci China Life Sci* 2020, vol. 63 doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5