

Балахонов С.В.¹, Дубровина В.И.¹, Пятидесятникова А.Б.¹, Брюхова Д.Д.¹, Киселева Н.О.¹, Корытов К.М.¹, Войткова В.В.¹, Пережогин А.Н.¹, Чеснокова М.В.¹, Гаврилова Т.А.², Селедцов А.А.³

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ SARS-CoV-2 У ЖИТЕЛЕЙ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

1 – ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

2 – Управление Роспотребнадзора по Иркутской области

3 – Управление развития системы здравоохранения министерства здравоохранения Иркутской области

Резюме. Актуальность. Пандемия COVID-19 в мире и в России была и остается главным событием в настоящее время. В связи с этим изучение закономерностей развития и проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции COVID-19 является актуальным направлением исследований. Важная роль в борьбе с этим вирусным заболеванием отводится изучению развития популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 с целью оценки динамики серопревалентности и процесса формирования постинфекционного гуморального иммунитета, прогноза развития эпидемиологической ситуации, выявления особенностей эпидемического процесса, а также планирования мероприятий по специфической и неспецифической профилактике заболевания.

Цель исследования – определение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Иркутской области в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации проведены исследования среди населения Иркутской области в периоды с 23.06.2020 по 19.07.2020 г. (1 этап), с 16.09.2020 по 25.09.2020 г. (2

этап) и с 7.12.2020 по 18.12.2020 г. (3 этап) с учетом протокола, рекомендованного ВОЗ. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом иммуноферментного анализа 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).

Результаты. Показано, что в период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 сформировался невысокий уровень серопревалентности (1 этап – $5,8 \pm 0,5\%$; 2 этап – $12,1 \pm 0,7\%$), а в условиях длительного максимального роста заболеваемости – $25,9 \pm 1,0\%$ (3 этап). Значительная доля бессимптомных форм инфекции на первых двух этапах исследования (1 этап – $81,2 \pm 3,2\%$, 2 этап – $90,9 \pm 1,9\%$) характеризует высокую интенсивность скрыто развивающегося эпидемического процесса. Высокий уровень IgG у перенесших COVID-19 сохранялся в среднем от 3 до 4,5 месяцев.

Заключение. Результаты оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Иркутской области свидетельствуют о том, что уровень серопревалентности на 3 этапе исследования составил 25,9%. После перенесенного заболевания в среднем у 41,6% лиц, антитела не выявлены. Полученные результаты следует учитывать при организации профилактических мероприятий, включая вакцинацию, и прогнозирование заболеваемости.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, специфические антитела, COVID-19, SARS-CoV2.

Background. The ongoing COVID-19 pandemic in the world and in Russia remains the main event in 2020. A comprehensive study of the patterns of development and manifestations of the epidemic process of the new coronavirus infection COVID-19 is an urgent line of research. One of the important aspects of the fight against COVID-19 is the study of population immunity to the SARS-CoV-2 virus in order to assess seroprevalence and the formation process of post-infectious humoral immunity to SARS-CoV-2, forecast the development of the epidemiological

situation, identify the features of the epidemic process, as well as planning measures for specific and non-specific disease prevention.

The aim of the research is to determine the level and structure of population immunity to SARS-CoV-2 among the humans of the Irkutsk region during the COVID-19 epidemic.

Materials and methods. As part of the Rospotrebnadzor project to assess population immunity to SARS-CoV-2 in the population of the Russian Federation, research is being conducted among the population of the Irkutsk region in the periods from 06/23/2020 to 07/19/2020 (stage 1), from 09/16/2020 to 09/25/2020 (Stage 2) and from 12/07/2020 to 12/18/2020 (stage 3), taking into account the reacted one recommended by the WHO. The content of antibodies to SARS-CoV-2 was determined by ELISA using a set of tests for human serum or plasma for specific immunoglobulins of class G to the nucleocapsid of the SARS-CoV-2 virus produced by FBUN GNCPMiB Rospotrebnadzor (Obolensk).

The **results** of a research of the humoral immunity of volunteers show that during the period of an epidemic rise in the incidence of COVID-19 in the Irkutsk region, a low level of seroprevalence was formed (stage 1 – $5.8 \pm 0.5\%$, stage 2 – $12.1 \pm 0.7\%$), and in conditions of a long-term maximum increase in the incidence rate – $25.9 \pm 1.0\%$ (stage 3). A significant proportion (stage 1 – $81.2 \pm 3.2\%$, stage 2 – $90.9 \pm 1.9\%$) of asymptomatic forms of infection characterize the high intensity of the latently developing epidemic process in the first two stages. High levels of IgG in reconvalescents of COVID-19 persisted for an average of 3 to 4.5 months.

Conclusion. The results of assessing the population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Irkutsk region indicate that the seroprevalence level at the 3rd stage of the research was 25.9%. After the disease, on average, 41.6% of persons did not detect antibodies. The results obtained should be taken into account when organizing preventive measures, including vaccination, and predicting morbidity.

На данный момент в мире не прекращается пандемия COVID-19. В связи с этим важным аспектом в борьбе с COVID-19 является изучение популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 с целью оценки процесса формирования постинфекционного гуморального иммунитета, прогноза развития эпидемиологической ситуации, выявления особенностей эпидемического процесса, а также планирования мероприятий по специфической и неспецифической профилактике заболевания.

В настоящее время проводятся исследования, касающиеся различных направлений противодействия инфекции [1,2,3,4], таких как разработка методов диагностики, профилактики, лечения, а также изучение закономерностей, присущих эпидемическому процессу данного вирусного заболевания, и разработка системы эпидемиологического надзора за распространением SARS-CoV-2 на основе полученной информации.

Несмотря на рост ежедневного числа регистрируемых случаев, в настоящее время Россия занимает 55 место по уровню заболеваемости на 100 тысяч населения (показатель заболеваемости 1 690) и 55 место по уровню летальности (1,7%) [5]. В Российской Федерации первые завозные случаи COVID-19 из КНР были зарегистрированы 31 января 2020 г. в Чите и Тюмени, при этом до 24 марта регистрировалась только единичная заболеваемость в разных регионах страны, и лишь с конца марта рост приобрел практически экспоненциальный характер [6]. Максимальное число зараженных пришлось на 24.12.2020 г. и составило за сутки 29935 человек. Наибольшее число инфицированных было выявлено в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге – территориях с наибольшей плотностью населения [7]. Иркутская область по числу зараженных на 7 декабря 2020 г. занимала на 10 место среди 85 субъектов Российской Федерации (34275 человека).

Общепризнанно, что напряженность коллективного иммунитета оказывает существенное влияние на уровень инфекционной заболеваемости [8], а инфекционный процесс спонтанно снижается, когда число людей, у которых содержание в крови специфических к возбудителю антител (АТ), достигает 60-

70% от популяции [9]. Наиболее простым путем достижения подобного уровня гуморального иммунитета (серопревалентности) является спонтанная заболеваемость 60-70% восприимчивых лиц в популяции в отсутствие контроля за инфекцией. В свою очередь вакцинация является наиболее эффективной и безопасной мерой борьбы с инфекцией. Применительно к COVID-19 в этом направлении достигнуты определенные успехи, свидетельствующие о разработки вакцинных препаратов и их использования для массовой вакцинации в разных странах [10,11,12]. Как считают D. Robison и G. Lhermie [13], пока человечеству придется научиться жить с коронавирусом, разумно сочетая спонтанный рост серопревалентности с возможными терапевтическими средствами [11,13], и оптимальным комплексом противоэпидемических мероприятий, реализация которого не должна сопровождаться неприемлемым ущербом для экономики или мировой финансовой системы. Важным этапом в этом направлении может стать мониторинг популяционной серопревалентности [14,15].

Цель работы. Определение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Иркутской области в период эпидемии COVID-19.

Материалы и методы исследования

В Иркутской области первый больной COVID-19 выявлен 23 марта 2020 года (завозной случай из Объединенных Арабских Эмиратов). Определение серопревалентности к COVID-19 было организовано в период первого максимального подъема с 23.06.2020 по 19.07.2020 г. (1 этап), на фоне снижения заболевания с 16.09.2020 по 25.09.2020 г. (2 этап) и в период максимальной стабилизации уровня заболеваемости с 07.12.2020 по 18.12.2020 г. (3 этап). Работа проводилась в рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации с учетом протокола, рекомендованного ВОЗ [15].

В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской

ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института. Все волонтеры или их юридические представители ознакомились с целью и методикой исследования и подписали информированное согласие на участие в нем. Отбор добровольцев для тестирования проводили методом анкетирования и рандомизации путем случайной выборки. В каждом этапе участвовали одни и те же волонтеры.

Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболенск). Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении уровня индекса позитивности (ИП)>1, расчет которого осуществлялся в соответствии с инструкцией к тест-системе.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью статистического пакета Excel и программного продукта «WinPeri» (версия 11.65). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании по оценке гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 приняли участие 2674 (1 этап), 1911 (2 этап) и 1943 (3 этап) добровольцев, распределенных на 7 возрастных групп. Доля волонтеров, принявших участие во 2 этапе от общего числа участников 1 этапа, составила 71,5%, а в 3 этапе 74,8%. По гендерному признаку группа включала 796 мужчин и 1804 женщины (1 этап), во 2 этапе – 537 и 1374, а в 3 этапе – 532 и 1411 соответственно. Участие женщин в исследовании было в 2,3-2,7 раза активнее.

Доля переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в медицинских организациях в 1 этапе исследований составила 1,8% (49 человек), во 2 – 2,3% (43 человека), а в 3 этапе – 14,9% (291 человек), среди них осложнения пневмонией отмечены у 79 волонтеров (27,2%). Кроме того, доля

волонтеров, имевших признаки ОРЗ в день обследования – 0,4% (10 человек), 4,7% (90 человек) и 3,8 для 1, 2 и 3 этапов соответственно.

Исследования показали, что коллективный иммунитет совокупного населения Иркутской области составил в 1 этапе – $5,8 \pm 0,5\%$ (154/2674 человек), во 2 этапе – $12,1 \pm 0,7\%$ (231/1911 человек), в 3 этапе – $25,9 \pm 1,0\%$ (504/1943) (рис. 1).

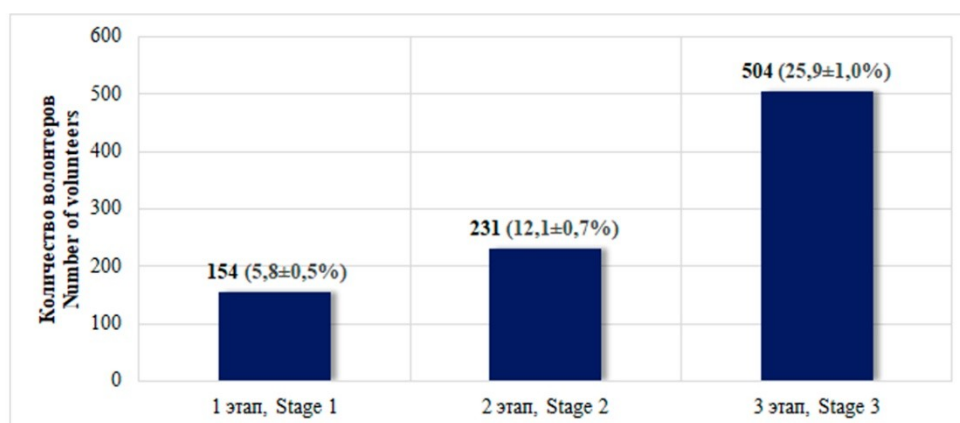


Рисунок 1. Количество серопозитивных волонтеров.

Его максимальный уровень установлен в 1 этапе исследований у детей 14-17 лет ($13,8 \pm 3,5\%$) и 1-6 лет ($11,8 \pm 3,2\%$), во 2 этапе – $20,1 \pm 2,5\%$ (возрастная группа 1-17 лет), а в 3 этапе у группы 60-69 лет ($31,4 \pm 2,5\%$) (таблица).

Таблица

Уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 в исследуемых возрастных группах населения Иркутской области

Возрастная группа	Число обследованных			Серопревалентность, % (M±m) Seroprevalence, % (M±m)		
	1 этап	2 этап	3 этап	1 этап	2 этап	3 этап
1-17	387	264	251	$8,0 \pm 1,4^*$	$20,1 \pm 2,5$	$18,7 \pm 2,5$
18-29	385	202	212	$6,8 \pm 1,3$	$15,8 \pm 2,6$	$24,1 \pm 2,9$
30-39	373	267	280	$4,0 \pm 1,0$	$8,6 \pm 1,7$	$24,3 \pm 2,6$
40-49	374	303	321	$4,3 \pm 1,1$	$11,9 \pm 1,8$	$27,4 \pm 2,5$
50-59	386	291	319	$4,4 \pm 1,0$	$11,1 \pm 1,8$	$28,2 \pm 2,5$
60-69	390	355	338	$3,6 \pm 0,9$	$9,6 \pm 1,5$	$31,4 \pm 2,5$
70 и старше	379	229	222	$9,2 \pm 1,5^*$	$9,2 \pm 1,9$	$24,3 \pm 2,9$
Итого:	2674	1911	1943	$5,8 \pm 0,4$	$12,1 \pm 0,7$	$29,5 \pm 1,0$

Примечание: * – достоверные различия по сравнению со средним значением по всей когорте волонтеров ($p < 0,05$).

Серопревалентность не имела гендерных различий и составила: у мужчин – $6,3 \pm 0,9\%$ (1 этап), $13,1 \pm 4,0\%$ (2 этап) и $24,8 \pm 1,9\%$ (3 этап), а у женщин – $5,5 \pm 0,5\%$, $11,7 \pm 2,5\%$ и $26,4 \pm 1,2\%$ соответственно. Показано, что при наличии контактов с больными COVID-19 риск инфицирования возрастает в 3,1 раза (1 этап) и 1,6 раза (2 этап). После перенесенной COVID-19 антитела вырабатываются в $56,5 \pm 7,7\%$ случаев (1 этап), в $46,5 \pm 7,6\%$ (2 этап) и в $59,8 \pm 3,7\%$ случаев (3 этап). Доля бессимптомных форм среди серопозитивных жителей Иркутской области составила $81,2 \pm 3,2\%$ (1 этап), $90,9 \pm 1,9\%$ (2 этап) и $39,9 \pm 3,5\%$ (3 этап). Количество серонегативных волонтеров с диагнозом COVID-19 (сроки наблюдения до 2,5 месяцев) – $32,9 \pm 2,7\%$, а после 3,5-4,5 месяцев – $4,2 \pm 1,1\%$.

Среди районов и муниципальных образований Иркутской области серопревалентность (2 этап) находилась в диапазоне от $4,9 \pm 1,5\%$ (Ангарский р-н) до $19,4 \pm 7,1\%$ (Иркутский р-он). Низкий уровень серопозитивности был установлен также в г. Саянск ($6,7 \pm 4,6\%$), Шелеховском районе ($6,7 \pm 7,3\%$), а наиболее высокий – в Усть-Кутском ($14,0 \pm 4,9\%$) и Боханском районах ($13,9 \pm 3,9\%$).

В 3 этапе исследования серопревалентность находилась в диапазоне от $18,3 \pm 4,6\%$ (Усть-Илимский р-н) до $38,3 \pm 6,3\%$ (Усть-Кутский р-н). Серопозитивность в Боханском районе составила $19,1 \pm 4,8\%$, в г. Саянск – $20,9 \pm 6,2\%$, в Тайшетском районе – $22,8 \pm 5,6\%$. Более высокий уровень регистрировался в Усольском ($25,0 \pm 3,8\%$), Иркутском ($25,2 \pm 1,3\%$), Братском ($28,7 \pm 3,5\%$) и Ангарском ($29,9 \pm 3,0\%$) районах.

Показано, что у волонтеров с установленным COVID-19 в ранние сроки наблюдения (до 5-го дня) IgG к SARS-CoV-2 не обнаруживались. На 5–10 день с момента подтверждения диагноза специфические IgG определялись в диагностических титрах (1:400). При этом ИП варьировал от 1,0 до 2,5. С 15 до 25 суток ИП был в диапазоне от 1,1 до 4,9, а в более поздние сроки наблюдения (30-145 сутки) – IgG по-прежнему обнаруживались, при этом уровень специфических IgG к SARS-CoV-2 оставался в пределах ИП 1,1-4,6.

Максимальный уровень IgG был отмечен на 16–25 сутки от даты установления диагноза (ИП 2,7-4,9).

Необходимо отметить, что доля серонегативных волонтеров, перенесших COVID-19, (сроки наблюдения до 2,5 месяцев) составила в среднем 38,4% (антитела не вырабатывались или были ниже диагностического титра), а после 3,5-4,5 месяцев – 4,2%. Среди серопозитивных участников исследования 70,7% были с бессимптомной формой инфекции.

В зависимости от исходного статуса (наличие антител или их отсутствие) уровень IgG к SARS-CoV-2 среди 91 серопозитивного волонтера из первого этапа исследования популяционного иммунитета на территории Иркутской области лишь у 36 человек IgG по-прежнему выявлялись во 2 этапе, а у 55 (60,4%) – ниже диагностических титров или не определялись. При этом 167 (10,4%) серонегативных волонтеров первого этапа стали серопозитивными во 2 этапе (рис. 2). На 3 этапе из 91 серопозитивного волонтера 1 этапа исследований антитела по-прежнему выявлялись только у 25 человек.

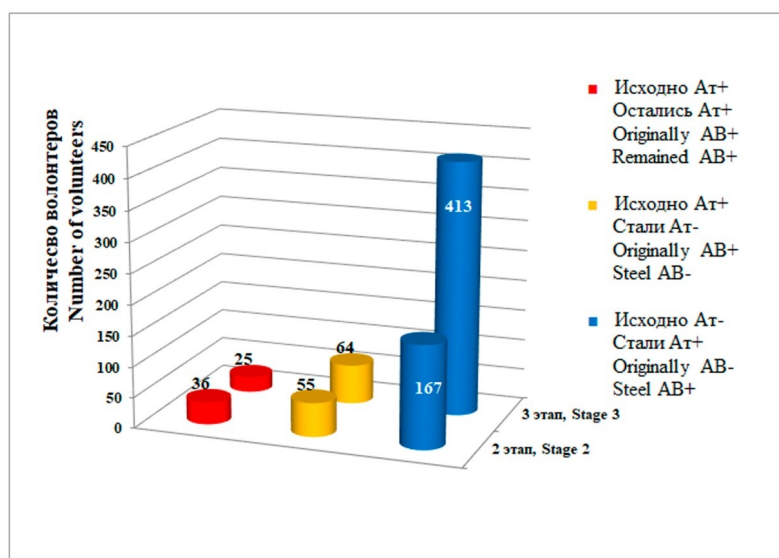


Рисунок 2. Динамика антител к SARS-CoV-2 в зависимости от исходного статуса.

Установлено, что сероположительный статус сохранен у 27,5% волонтеров. Отсутствие антител у исходно сероположительных волонтеров 1 этапа установлено на 3 этапе в 70,3% случаях (64 человека). Доля вновь

выявленных сероположительных волонтеров (сероотрицательные на 1 и 2 этапах стали серопозитивными на 3 этапе) составила 81,9% (413 человек).

Таким образом, результаты оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Иркутской области свидетельствуют о том, что в начальный период развития эпидемической вспышки и на фоне снижения заболеваемости COVID-19 сформировался невысокий уровень серопревалентности (1 этап – 5,8%; 2 этап – 12,1%). В период повторного роста заболеваемости серопревалентность достигла 25,9% (3 этап), что в 4,5 раза больше по сравнению с 1 этапом исследования. После перенесенной инфекции COVID-19 антитела в среднем выявлялись в 54,3% случаев. Спустя 3,5-4,5 месяцев от начала заболевания сохранялся высокий уровень IgG (выше диагностического титра 1:400), доля серонегативных волонтеров с диагнозом COVID-19 составила 4,2%. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных жителей Иркутской области составила в среднем 70,7%. Полученные результаты можно учитывать при планировании профилактических мероприятий, включая вакцинацию, и прогнозирования заболеваемости.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

Список литературы

1. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(3): 2000044. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
2. World Health Organization Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>.

3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17: 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
4. Новиков Д.В., Мохонов В.В., Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Новиков В.В. 2020. Разработка вакцины против коронавирусной инфекции на базе норовирусной молекулярной платформы. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. <https://doi.org/10.21055/preprints-3111910>.
5. Доклад главного государственного санитарного врача Российской Федерации А.Ю. Поповой на Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям, г. Санкт-Петербург, 9 декабря 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pasteurorg.ru>
6. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV, 11 февраля 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
7. Оперативные данные. [Электронный ресурс]. URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/>
8. Lourenço J, Paton R, Ghafari M, Kraemer M, Thompson C, et al. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. 2020. *medRxiv* 2020.03.24.20042291. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042291.
9. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020; 368(6494): 948–950. <https://doi.org/10.1126/science.abc5312>.
10. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(3): 446–458. DOI: 10.15789/2220-7619-SPO-1470.
11. Wu SC. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol. J.* 2020; 15(6): 1–3. DOI: 10.1002/biot.202000147.

12. Robison D, Lhermie G. Living With COVID-19: A Systemic and Multi-Criteria Approach to Enact Evidence-Based Health Policy. *Front Public Health*. 2020; 8: 294. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00294>.

13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., и др. 2020. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-COV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19. [Электронный ресурс]. <https://covid19-preprints.microbe.ru>. DOI: 10.21055/preprints-3111752.

14. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., и др. 2020. Опыт оценки популяционного иммунитета к sars-cov-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. [Электронный ресурс]. URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru>. DOI: 10.21055/preprints-3111753.

15. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection. WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.2. [электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV/Seroepidemiology-2020.2>