

А.Ю. Попова¹, Е.Е. Андреева¹⁸, Е.А. Бабура¹⁴, С.В. Балахонов³, Н.С. Башкетова²⁵,
С.А. Бугоркова⁷, М.В. Буланов¹³, Н.Н. Валеулина²⁹, Д.В. Горяев¹⁶,
Н.Н. Детковская²², Е.Б. Ежлова¹, Н.Н. Зайцева⁵, О.А. Историк¹⁷, И.В. Ковальчук²⁷,
Д.Н. Козловских²⁶, С.Ю. Комбарова⁴, О.П. Курганова¹⁰, А.Э. Ломовцев²⁸,
Л.А. Лукичева²⁰, Л.В. Лялина², А.А. Мельникова¹, О.М. Микаилова¹⁹, А.К. Носков⁶,
Л.Н. Носкова¹¹, Е.Е. Оглезнева¹², Т.П. Осмоловская¹⁵, М.А. Пяташина²⁴,
Н.А. Пеньковская²³, Л.В. Самойлова²¹, В.С. Смирнов², Т.Ф. Степанова⁸,
О.Е. Троценко⁹, А.А. Тотолян²

ОСОБЕННОСТИ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ К НУКЛЕОКАПСИДУ SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19 2020 ГОДА

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва,
²ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург,
³ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт, г. Иркутск, ⁴ФБУН Московский НИИ
эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва,
⁵ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора,
г. Нижний Новгород, ⁶ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону,
⁷ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора,
г. Саратов, ⁸ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень,
⁹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
г. Хабаровск, ¹⁰Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск,
¹¹Управление Роспотребнадзора по Астраханской области, г. Астрахань, ¹²Управление Роспотребнадзора
по Белгородской области, г. Белгород, ¹³ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии по Владимирской области,
г. Владимир, ¹⁴Управление Роспотребнадзора по Калининградской области, г. Калининград,
¹⁵Управление Роспотребнадзора по Краснодарскому краю, г. Краснодар, ¹⁶Управление Роспотребнадзора
по Красноярскому краю, г. Красноярск, ¹⁷Управление Роспотребнадзора по Ленинградской области,
г. Санкт-Петербург, ¹⁸Управление Роспотребнадзора по Москве, г. Москва, ¹⁹Управление Роспотребнадзора
по Московской области, г. Мытищи, ²⁰Управление Роспотребнадзора по Мурманской области, г. Мурманск,
²¹Управление Роспотребнадзора по Новосибирской области, г. Новосибирск, ²²Управление Роспотребнадзора
по Приморскому краю, г. Владивосток, ²³Управление Роспотребнадзора по Республике Крым, г. Симферополь,
²⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан, г. Казань, ²⁵Управление Роспотребнадзора по Санкт-
Петербургу, г. Санкт-Петербург, ²⁶Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург,
²⁷Управление Роспотребнадзора по Ставропольскому краю, г. Ставрополь, ²⁸Управление Роспотребнадзора
по Тульской области, г. Тула, ²⁹Управление Роспотребнадзора по Челябинской области, г. Челябинск, РФ



Цель исследования – обобщить результаты исследования серопревалентности детей к SARS-CoV-2, полученные в период выполнения программы Роспотребнадзора по оценке серопревалентности к Nc антигену SARS-CoV-2 населения 26 регионов РФ, проведенного во время эпидемии COVID-19 в 2020 г. Материалы и методы исследования: исследование серопревалентности на 26 модельных территориях РФ проведено по единой методике, разработанной Роспотребнадзором при участии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Методика предусматривала формирование в модельном субъекте федерации группы добровольцев, в том числе детей в возрасте 1–17 лет, у которых в плазме венозной крови иммуноферментным методом (ИФА) определяли наличие антител к нуклеокапсиду SARS-CoV-2. Обследование добровольцев производили в 3 этапа: июнь–август, сентябрь–октябрь, декабрь. Результаты: согласно результатам исследования на большинстве обследованных территорий уровень серопревалентности у детей превышал таковой у взрослых. Показано, что

Контактная информация:

Смирнов Вячеслав Сергеевич – д.м.н., проф.,
ведущий научный сотрудник ФБУН НИИ
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
Адрес: Россия, 197101, г. Санкт-Петербург,
ул. Мира, 14
Тел.: (911) 948-59-22
vssmi@mail.ru
Статья поступила 1.04.21
Принята к печати 4.05.21

Contact Information:

Smirnov Vyacheslav Sergeevich – D. Med. Sc., Prof.,
Leading Researcher of the St. Petersburg
Pasteur Institute
Address: 14 Mira ul., St. Petersburg, 197101, Russia
Phone: (911) 948-59-22
vssmi@mail.ru
Received on Apr. 1, 2021
Submitted for publication on May 4, 2021

высокая серопревалентность сопровождается статистически значимым снижением заболеваемости ($p < 0,05$). При анализе серопревалентности на всех трех этапах выявлено по меньшей мере 3 варианта ее динамики: 1) непрерывный рост серопревалентности параллельно с развитием эпидемического процесса; 2) эпизодическая смена периодов нарастания и снижения уровня серопревалентности; 3) непрерывное снижение серопревалентности на уровне эпидемического процесса. При сравнительном определении уровней сероконверсии в трех возрастных подгруппах – 1–6, 7–13 и 14–17 лет – не выявлено статистически значимых различий между указанными возрастными подгруппами. Заключение: дети в возрасте 1–17 лет на большинстве обследованных территорий РФ имеют более высокую серопревалентность к SARS-CoV-2, чем взрослые. Повышение уровня серопревалентности у детей сопровождается снижением заболеваемости COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, серопревалентность, заболеваемость, дети, взрослые.

Цит.: А.Ю. Попова, Е.Е. Андреева, Е.А. Бабура, С.В. Балахонов, Н.С. Башкетова, С.А. Бугоркова, М.В. Буланов, Н.Н. Валеуллина, Д.В. Горяев, Н.Н. Детковская, Е.Б. Ежлова, Н.Н. Зайцева, О.А. Историк, И.В. Ковальчук, Д.Н. Козловских, С.Ю. Комбарова, О.П. Курганова, А.Э. Ломовцев, Л.А. Лукичева, Л.В. Лялина, А.А. Мельникова, О.М. Микаилова, А.К. Носков, Л.Н. Носкова, Е.Е. Оглезнева, Т.П. Осмоловская, М.А. Патяшина, Н.А. Пеньковская, Л.В. Самойлова, В.С. Смирнов, Т.Ф. Степанова, О.Е. Троценко, А.А. Тотолян. Особенности серопревалентности к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 у детей в период эпидемии COVID-19 2020 года. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (3): 97–106.

A.Yu. Popova¹, E.E. Andreeva¹⁸, E.A. Babura¹⁴, S.V. Balakhonov³, N.S. Bashketova²⁵, S.A. Bugorkova⁷, M.V. Bulanov¹³, N.N. Valeullina²⁹, D.V. Goryaev¹⁶, N.N. Detkovskaya²², E.B. Ezhlova¹, N.N. Zaitseva⁵, O.A. Istorik¹⁷, I.V. Kovalchuk²⁷, D.N. Kozlovskikh²⁶, S.Yu. Kombarova⁴, O.P. Kurganova¹⁰, A.E. Lomovtsev²⁸, L.A. Lukicheva²⁰, L.V. Lyalina², A.A. Melnikova¹, O.M. Mikailova¹⁹, A.K. Noskov⁶, L.N. Noskova¹¹, E.E. Oglezneva¹², T.P. Osmolovskaya¹⁵, M.A. Patyashina²⁴, N.A. Penkovskaya²³, L.V. Samoiloa²¹, V.S. Smirnov², T.F. Stepanova⁸, O.E. Trotsenko⁹, A.A. Totolian²

PECULIARITIES OF SARS-COV-2 NUCLEOCAPSID IN CHILDREN DURING THE COVID-19 EPIDEMIC OF 2020

¹Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow,

²St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg,

³Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East, Irkutsk, ⁴G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, ⁵Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, ⁶Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control, Rostov-on-Don, ⁷Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov,

⁸Tyumen Research Institute of Regional Infectious Pathology, Tyumen, ⁹Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, ¹⁰Rospotrebnadzor Administration in the Amur Region, Blagoveshchensk, ¹¹Rospotrebnadzor Administration for the Astrakhan region, Astrakhan,

¹²Rospotrebnadzor Administration in the Belgorod Region, Belgorod, ¹³Center for Hygiene and Epidemiology in the Vladimir Region, Vladimir, ¹⁴Rospotrebnadzor Administration in the Kaliningrad Region, Kaliningrad,

¹⁵Rospotrebnadzor Administration in the Krasnodar Territory, Krasnodar, ¹⁶Rospotrebnadzor Administration in the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, ¹⁷Rospotrebnadzor Administration in the Leningrad Region, St. Petersburg,

¹⁸Rospotrebnadzor Administration in Moscow, Moscow, ¹⁹Rospotrebnadzor Administration in the Moscow Region, Mytishchi, ²⁰Rospotrebnadzor Administration in the Murmansk region, Murmansk,

²¹Rospotrebnadzor Administration in the Novosibirsk Region, Novosibirsk,

²²Rospotrebnadzor Administration in the Primorsky Krai, Vladivostok, ²³Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Crimea, Simferopol, ²⁴Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Tatarstan, Kazan,

²⁵Rospotrebnadzor Administration in St. Petersburg, St. Petersburg,

²⁶Rospotrebnadzor Administration in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, ²⁷Rospotrebnadzor Administration in the Stavropol Territory, Stavropol, ²⁸Rospotrebnadzor Administration in the Tula Region, Tula,

²⁹Rospotrebnadzor Administration in the Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Russia

The aim of the study is to summarize the results of a study of seroprevalence of children to SARS-CoV-3, obtained during the implementation of the Rospotrebnadzor program to assess seroprevalence to the NC antigen SARS-CoV-2 of the population of 26 regions of the Russian Federation, conducted during the COVID-19 epidemic in 2020. Research methods: the study of seroprevalence in 26 model territories of the Russian Federation was carried out according to a

unified methodology developed by Rospotrebnadzor with the participation of the St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology. The method provided for the formation of a group of volunteers in a model federative entity, including children aged 1–17 years, in which the presence of antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid was determined in venous blood plasma by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The examination of volunteers was carried out in 3 stages: June–August, September–October, December. Results: the study found that in most of the areas surveyed, children had a higher level of seroprevalence than adults. It is shown that high seroprevalence is accompanied by statistically significant decrease in morbidity ($p=0.05$). The analysis of seroprevalence at all three stages revealed at least 3 variants of its dynamics: 1) continuous growth of seroprevalence in parallel with the development of the epidemic process; 2) an episodic change in the periods of increase and decrease in the level of seroprevalence; 3) a continuous decrease in seroprevalence at the level of the epidemic process. Comparative determination of seroconversion levels in three age groups – 1–6, 7–13 and 14–17 years – revealed no statistically significant differences between these age groups have been identified. Conclusion: children aged 1–17 years in most of the surveyed territories of the Russian Federation have a higher seroprevalence to SARS-CoV2 than adults. The increase in seroprevalence in children is accompanied by a decrease in the incidence of COVID-19.

Keywords: coronaviruses, COVID-19, seroprevalence, morbidity, children, adults.

For citation: A.Yu. Popova, E.E. Andreeva, E.A. Babura, S.V. Balakhonov, N.S. Bashketova, S.A. Bugorkova, M.V. Bulanov, N.N. Valeullina, D.V. Goryaev, N.N. Detkovskaya, E.B. Ezhlova, N.N. Zaitseva, O.A. Istorik, I.V. Kovalchuk, D.N. Kozlovskikh, S.Yu. Kombarova, O.P. Kurganova, A.E. Lomovtsev, L.A. Lukicheva, L.V. Lyalina, A.A. Melnikova, O.M. Mikailova, A.K. Noskov, L.N. Noskova, E.E. Oglezneva, T.P. Osmolovskaya, M.A. Patyashina, N.A. Penkovskaya, L.V. Samoilova, V.S. Smirnov, T.F. Stepanova, O.E. Trotsenko, A.A. Totolian. Peculiarities of SARS-CoV-2 nucleocapsid in children during the COVID-19 epidemic of 2020. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (3): 97–106.

Пандемия коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), начавшаяся на рубеже 2019–2020 гг., по-прежнему остается одним из серьезных вызовов. До настоящего времени нет никаких оснований надеяться на снижение уровня заболеваемости и/или снижение активности эпидемического процесса.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), начавшаяся, по существу, с единичной пневмонии в китайском городе Ухане, в настоящее время распространилась по всему миру. По официальным статистическим сводкам суммарная заболеваемость по миру составила 144 случая на 100 тыс. населения и, соответственно, летальность 2,21%. По другим источникам, летальность от COVID-19 может варьировать в пределах от 0,3% до 11,4% [1]. По официальным данным, в РФ по состоянию на 20 марта 2021 г. зарегистрировано 4,44 млн случаев заболевания, или 30,45 человека на 1 000 000 населения, из которых умерло 2,13% [<https://coronavirus-monitor.ru/>].

Циркулирующий вирус SARS-CoV-2 способен вызывать COVID-19 независимо от возраста, пола и расовой принадлежности. Вместе с тем возрастная восприимчивость демонстрирует некоторые особенности. Так, наиболее часто тяжелое течение COVID-19 наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста, при этом большинство больных обременено одним или несколькими хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность и др. [2]. Существенно легче заболевание протека-

ет у детей. Например, показатель госпитализации у детей младше 18 лет составляет 8,0 против 164,5 у взрослых [3]. Природа большей устойчивости детей относительно взрослых окончательно неизвестна. Одной из причин считается значительная частота бессимптомных форм инфекции, обусловленная особенностями иммунной системы ребенка. Точная распространенность бессимптомных форм SARS-CoV-2 остается неизвестной, однако не вызывает никаких сомнений, что дети с легким и/или бессимптомным течением заболевания способны вырабатывать специфические антитела (АТ) к SARS-CoV-2, оказывая определенное влияние на возрастную структуру серопревалентности и коллективный иммунитет в целом [4].

Коллективный иммунитет (herd immunity) определяется как совокупность отдельных иммунных индивидуумов, масштабированная до уровня населения [5]. Чем выше число иммунных членов сообщества, тем ниже вероятность неконтролируемого распространения инфекции в популяции. При достижении уровня, когда доля восприимчивых людей снижается ниже порога, необходимого для передачи возбудителя, является пороговым уровнем иммунитета [5]. Существует два пути достижения этого порога: спонтанное распространение инфекции среди восприимчивых лиц, которые в результате заболевают, но приобретают при этом постинфекционный иммунитет, а также широкая вакцинация населения. Что касается первого пути, то клинические формы инфекционного процесса могут варьировать от тяжелых манифестных

до легких или даже бессимптомных форм. Как уже отмечено выше, последнее особенно характерно для детей, инфицированных SARS-CoV-2 [4]. Существует определенная математическая модель коллективного иммунитета к COVID-19 [6]. В общем виде уровень коллективного иммунитета (h_c) описывается формулой: $h_c = 1 - 1/R_0$, где R_0 – базовое воспроизводимое число, определяемое как среднее количество новых инфекций, вызванных типичным инфицированным человеком на ранней стадии вспышки в полностью восприимчивой популяции [7]. В практическом смысле под R_0 понимается количество инфекционных контактов, которые имел инфицированный пациент от момента заражения до выздоровления и получения иммунитета (или смерти). Исходя из этих положений, приведенная выше формула, в сущности, определяет порог коллективного иммунитета. Так, например, если $R_0 = 3$, то $h_c = 0,67$. Это значит, что оптимальный порог коллективного иммунитета находится выше 67%. Согласно опубликованным исследованиям R_0 может варьировать в пределах от 2 до 7 [8, 9]. На основании этого показателя может быть рассчитано эффективное репродуктивное число R_t , на основании которого рассчитывается $R_{крит}$ – минимальный уровень популяционного иммунитета, необходимый для остановки эпидемии. В России этот показатель варьирует в пределах 2,5–3,0. Иными словами, эпидемическая вспышка может быть остановлена при достижении 60–67% невосприимчивых лиц.

Как уже было отмечено, характерной особенностью текущей пандемии COVID-19 является заметная доля серопревалентных лиц среди детей. По разным оценкам, она может варьировать от 1,9 до 70%. Естественно, подобная дисперсность не может не оказать определенное влияние на эпидемиологическую обстановку в конкретном регионе и в стране в целом. Для понимания структуры и распределения серопревалентности на территории РФ было проведено расширенное 3-этапное исследование серопревалентности детей на 26 территориях, расположенных во всех федеральных округах РФ.

Материалы и методы исследования

Продольное когортное сравнительное рандомизированное исследование серопревалентности населения к SARS-CoV-2 было проведено на 26 территориях РФ по единому протоколу, разработанному Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека при участии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера [10] с учетом протокола, рекомендованного ВОЗ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 64 от 26.05.2020). Перед началом исследования все участники или их юридические представители

были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Объем выборки добровольцев определяли по формуле: $n = t^2 \times p(1-p)/m^2$, 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%.

Расчет объема возрастной группы по каждому субъекту РФ: $n = 1,962 \times 0,5(1-0,5)/0,0025 = 384$ человека.

Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования online. Рандомизацию проводили по возрастному и территориальному принципам с применением компьютеров с использованием облачных технологий. По возрастному принципу участников исследования распределяли по 7 возрастным группам с сопоставимой численностью в каждой, составлявшей 383–458 человек. Доля детей в выборке составляла 13,9 (12,9–14,3)%. Территориальный признак предполагал равномерное распределение волонтеров по населенным пунктам каждого из обследуемых субъектов РФ. Ограничением была численность участников исследования. Из одной организации их не могло быть больше 30. Это исключало возможность участия в исследовании организованных коллективов (детские дошкольные учреждения, школы, воинские части и др.).

Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования.

Взятие крови осуществляли из локтевой вены в количестве 3 мл в вакутейнеры с ЭДТА. Исследование плазмы крови проводили с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (набор реагентов «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG») производства ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» в соответствии с инструкцией разработчика. Исследование проводили в три этапа. На первом этапе определили исходную серопревалентность у детей каждой из 26 обследованных территорий. Всего общая когорта составила 9705 детей в возрасте от 1 до 17 лет. Обследование было проведено в 3 этапа с июня по декабрь 2020 г. (1-й этап – июнь–август, 2-й – сентябрь–октябрь, 3-й – декабрь). Учитывая, что с точки зрения созревания иммунной системы это продолжительный срок, вся выборка была разделена на 3 возрастных подгруппы: 1–6 лет, 7–13 лет и 14–17 лет. Детей, обследованных на 1-м этапе, повторно обследовали на 2-м и 3-м этапах.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel. Номинальные данные описывали в абсолютных значениях, а относительные значения – в процентных долях. Расчет средней ошибки серопревалентности рассчитывали по формуле стандартной ошибки доли (m). Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение отличалось от нормального, то рассчитывали медиану (Me), нижний (Q_1) и верхний (Q_3) квартили. Корреляционную зависимость оценивали методом Спирмена. На основе

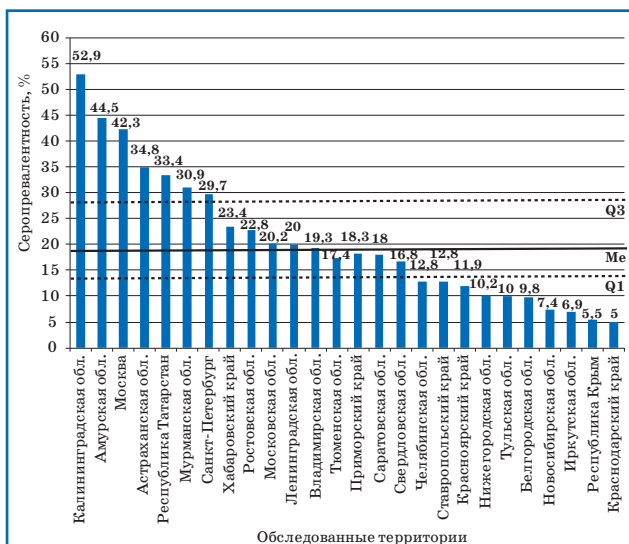


Рис. 1. Уровни серопревалентности населения всех возрастных групп на обследованных территориях на первом этапе мониторинга.

По оси ординат: число серопозитивных волонтеров, %; по оси абсцисс – наименование обследованных территорий; горизонтальные черные линии: сплошная линия – медиана, штриховые линии – Q3 (верхняя) и Q1 (нижняя).

парной линейной регрессии было получено уравнение: $y = a_0 + a_1 \times x$, где a_0 и a_1 – константа и коэффициент регрессии, y – результирующий признак, x – значение независимого признака. Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывали коэффициент детерминации R^2 . Оценку статистической значимости различий показателей проводили с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

1. Исходные общие и региональные особенности серопревалентности детей к SARS-CoV-2

В ходе исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 населения избранных модельных территорий РФ возникла довольно разнородная картина. Наряду с населенными пунктами с высоким уровнем серопревалентности (Калининградская, Амурская, Мурманская области, Республика Татарстан) [11–13] выявлены территории, на которых этот показатель составлял всего 4–5% (рис. 1).

Представленный график отражает серопревалентность всей совокупности жителей конкретных территорий, среди которых доля детей в возрасте от 1 до 17 лет составила 13,9% и варьировала в пределах от 12,9 до 14,3%. С одной стороны, общее представительство не так велико, чтобы ожидать существенного влияния на уровень серопревалентности; с другой стороны, имеет значение величина серопревалентности в каждой группе. На рис. 2 указан процент серопревалентных в виде синих столбиков в сопоставлении его со средней серопревалентностью взрослых волонтеров (красные столбики, рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что серопревалентность у детей выше, чем среди взрослых, даже в период проведения первичного

мониторинга, что, скорее всего, подтверждает сформулированное выше предположение о высокой частоте скрытых и бессимптомных форм инфекции, не имеющих явной клинической манифестации, но сопровождаемых серологической перестройкой. Интересно отметить, что кривые серопревалентности у детей и взрослых в общих чертах имеют сходную конфигурацию, что может свидетельствовать о сходных путях формирования серопревалентности. Для проверки этого предположения мы провели корреляционный анализ, который убедительно показал, что между процессами формирования серопревалентности у детей и взрослых существует достоверная корреляционная связь (рис. 3).

Что касается распределения серопревалентности среди детей разных возрастов, то каких-либо статистически значимых различий не выявлено. Незначительное преобладание серопревалентности среди детей в возрасте 1–6 лет стоит считать случайным по сравнению с двумя другими возрастными группами (табл. 1).

Вместе с тем на некоторых территориях межвозрастные различия в серопревалентности достигают статистически значимых уровней. Например, в группе детей из Астраханской области серопревалентность в целом по группе составила $42,7 \pm 10,7\%$, тогда как в группе детей в возрасте от 1 до 6 лет серопозитивных индивидов не выявлено. Однако подобные случаи скорее исключение, чем правило, и могут объясняться малой численностью данной подгруппы детей (всего 13 человек). Резюмируя результаты исследования исходного уровня серопревалентности к SARS-CoV-2 на первом этапе мониторинга, можно отметить довольно хорошую однородность данных на одной территории и их согласованность между собой. Так, наиболее высокая серопревалентность среди детей зарегистрирована в Астраханской, Калининградской, Мурманской областях и Республике Татарстан [13] и на этих же территориях отмечено высокое число серопозитивных волонтеров и во взрослых группах (рис. 2). Наименьшая серопозитивность

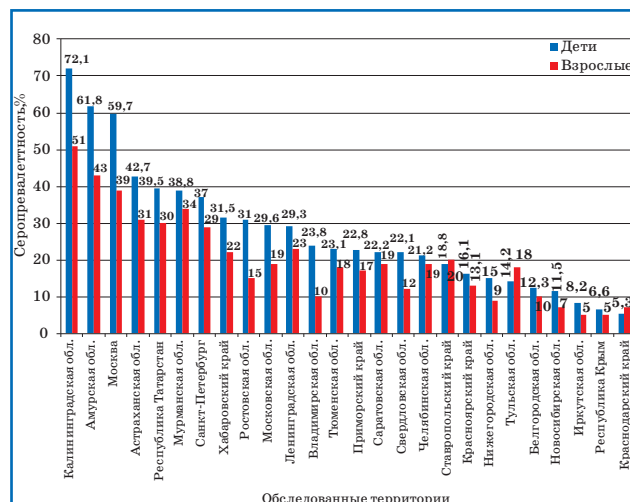


Рис. 2. Соотношение серопревалентности в SARS-CoV-2 у детей и взрослых в обследованных территориях.

Уровни серопревалентности к SARS-CoV-2 (%) среди детей разных возрастов

Статистические показатели	Возрастные группы детей, годы		
	1–6, n=2577	7–13, n=2700	14–17, n=3277
Медиана	22,37	22,98	19,95
Q1	14,14	13,97	13,57
Q3	34,70	32,10	30,00

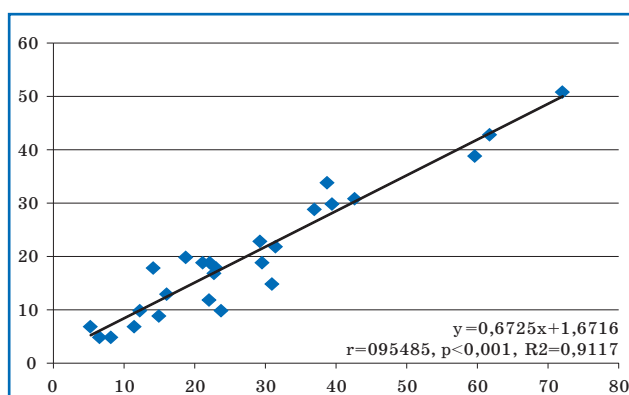


Рис. 3. Корреляционная зависимость между уровнями серопревалентности к SARS-CoV-2 детей и взрослых.

Каждая точка – отдельный регион; значение коэффициента корреляции (r), статистическая значимость связи (p), коэффициент детерминации (R^2) и уравнение линейной регрессии приведены в нижнем правом углу графика.

среди волонтеров всех возрастных категорий выявлена в Республике Крым и Иркутской области [13, 14]. Можно полагать, что на каждой из модельных территорий сформировался определенный комплекс эпидемиологических условий, оказывающих влияние на темпы распространения специфического иммунитета в популяции. Охарактеризовать эти условия, а тем более управлять ими пока не представляется возможным, но о том, что они существуют, свидетельствует выявленная корреляционная связь между уровнями серопревалентности взрослых и детей (рис. 3), а также отсутствие существенных межвозрастных отличий серопревалентности среди детей (табл. 1). Более наглядно это можно видеть на рис. 4. За несколькими исключениями (Москва, Амурская область и Санкт-Петербург) [13] уровень серопревалентности у детей хотя и был выше, чем у взрослых, причем порой статистически значимо, однако общая тенденция сохранялась на большинстве территорий: рост серопозитивности среди взрослых следовал за аналогичным показателем у детей.

2. Результаты мониторинга серопревалентности к SARS-CoV-2 у детей

В продолжение и развитие оценки состояния коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 было выполнено еще два этапа исследования, в которых обследовали только детей, участвовавших на 1-м этапе работы. Всего были обследованы на 2-м этапе 4116 детей, из них 1549 серопозитивных, на 3-м этапе – 4838, из них 2294 серопозитивных. В процессе обсуждения полученных

данных будут в необходимой степени использоваться результаты, полученные в рамках 1-го этапа обследования.

По результатам анализа полученных данных показано, что невосприимчивость к SARS-CoV-2, появившаяся к первому этапу исследования, в дальнейшем чаще всего демонстрировала дальнейший рост и нередко достигала порога коллективного иммунитета (рис. 5а). Значительный рост серопревалентности отмечен в Ставропольском крае, Белгородской и Челябинской областях. В этих регионах уровень серопревалентности детей к 3-му этапу достигал $87,6 \pm 4,95\%$, $79,7 \pm 5,29\%$ и $69,1 \pm 7,35\%$ соответственно (три верхних кривых на рис. 5а). Наименьшие уровни серопревалентности отмечены в Краснодарском крае, Иркутской и Новосибирской областях (три нижних кривых на рис. 5а). Среди детей трех последних регионов динамики титров АТ также нарастали от этапа к этапу, но они изначально были низкими и на рис. 1 располагаются ниже Q1. Как можно видеть, большая часть результатов варьирует в границах верхнего и нижнего квартилей, причем уровни серопревалентности однонаправленно изменяются от меньшего значения на 1-м этапе к большему на 3-м этапе. Вместе с тем в ряде территорий динамика серопревалентности имеет вогнутую форму с минимумом на 2-м этапе (рис. 5б).

Данные рис. 5б свидетельствуют о том, что в процессе развития эпидемического процесса COVID-19 отмечалось локальное снижение уровней серопревалентности на 2-м этапе в 5 субъектах РФ.

Наконец, 3-я группа, объединяющая данные еще 3 территорий РФ, показала негативную динамику в виде непрерывного снижения (Москва, Калининградская область) или отсутствие каких-либо изменений (Мурманская область) (рис. 5в). Различия в динамике серопревалентности у детей разных территорий подтверждает сформулированное выше положение о высокой дисперсности гуморального ответа среди детей, варьирующего от 1,9% до 70%. За счет разной скорости формирования и угасания серопревалентности у детей в процессе серологического наблюдения периоды увеличения серопревалентности могут сменяться периодами снижения и наоборот (рис. 5). Вероятно, эта дисперсность может некоторым образом влиять и на устойчивость к заражению патогенным вирусом.

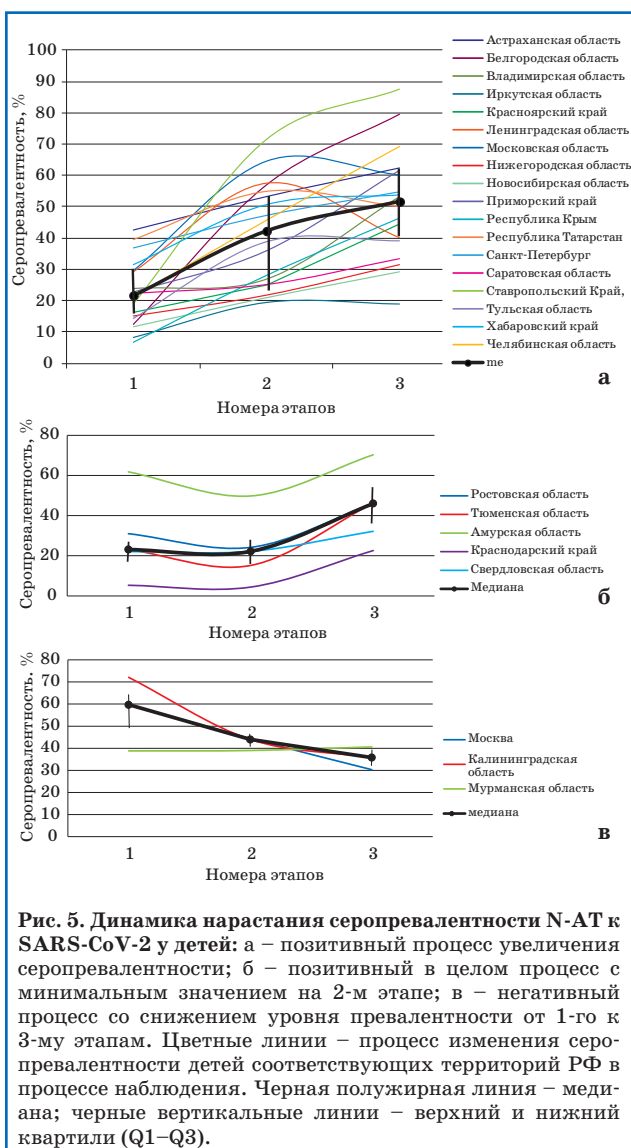


К сожалению, сложно аргументированно объяснить причины разнонаправленной динамики серопревалентности.

При анализе данных рис. 5 может сложиться впечатление, что скорость и направленность процессов формирования коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 могут зависеть от исходного уровня, сформировавшегося в начальном периоде эпидемического процесса, в обсуждаемом случае это уровни сероконверсии на 1-м этапе исследования. Чтобы проверить это предположение, мы определили разность процентов серопревалентности относительного исходного уровня 1-го этапа (рис. 6).

Как следует из данных рис. 6, в большинстве регионов отмечен выраженный рост процента серопревалентности независимо от исходного уровня, полученного на 1-м этапе. Полное исключение составили Москва и Калининградская область (снижение на обоих этапах), частичное (снижение на 2-м этапе, подъем на 3-м этапе) – Амурская, Ростовская и Тюменская области. С учетом полученных данных был проведен корреляционный анализ между динамикой серопревалентности на 2-м и 3-м этапах (рис. 7), который показал, что независимо от исходного уровня на фоне заболеваемости COVID-19 среди детей формируется повышенный уровень серопревалентности, который, как можно предположить, приводит к снижению заболеваемости в данной группе населения. Учитывая известные данные о преимущественно «доброкачественном» течении COVID-19 у детей, можно предполагать, что серопревалентность у них формируется в процессе инapparантного течения или даже бессимптомного носительства [15].

Стоит отметить, что сероконверсия у детей проявляется довольно рано и протекает весьма



интенсивно. Вероятно, именно этим можно объяснить преобладающий уровень иммунореактивности в детской когорте по сравнению со взрослыми волонтерами. Об этом факте уже было упомянуто выше (рис. 2). Аналогичная ситуация наблюдалась на всех этапах исследования (рис. 8).

Полученные результаты свидетельствуют о более высоком уровне серопревалентности в детской когорте. Вместе с тем в силу высокой гетерогенности результатов в этом исследовании не удалось достигнуть требуемого уровня статистической значимости, о чем свидетельствуют интервалы, ограниченные верхними и нижними квартилями у детей и взрослых (рис. 8). Анализируя различия между детьми и взрослыми, можно предположить, что более высокая серопревалентность у детей проявляется меньшей заболеваемостью. Это хорошо подтверждается статистическими данными из регионов. Для примера приведены результаты мониторинга в двух субъектах РФ, существенно различающихся как по климатогеографическим условиям, так и по уровню заболеваемости населения (табл. 2).

Для Новосибирской области характерен резко континентальный климат с продолжитель-

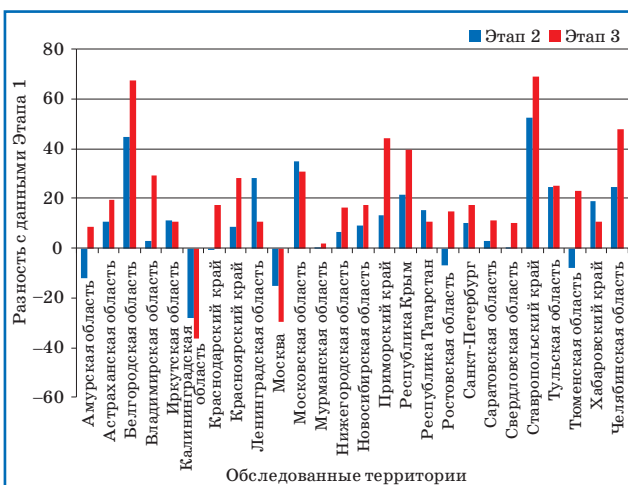


Рис. 6. Изменения серопревалентности относительно исходных значений, полученных на 1-м этапе.

Каждый столбик – арифметическая разность между процентом серопревалентности на 1-м и 2-м этапах (синие столбики) или 1-м и 3-м этапах (красные столбики).

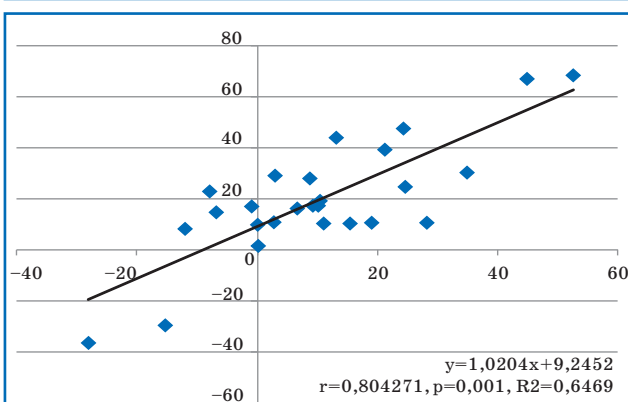


Рис. 7. Корреляционная связь между показателями серопревалентности, полученными на 2-м (ось ординат) и 3-м (ось абсцисс) этапах обследования детей относительно результатов 1-го этапа обследования волонтеров (см. рис. 6) в процессе эпидемического течения COVID-19. Коэффициент корреляции (r), уровень статистической значимости (p), коэффициент детерминации (R^2), уравнение прямолинейной регрессии приведены в правом нижнем углу.

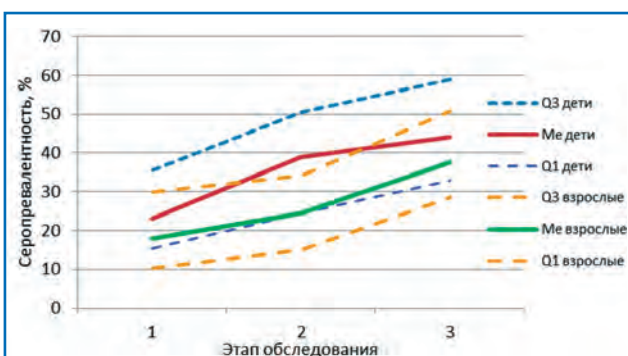


Рис. 8. Сравнительная динамика серопревалентности у детей и взрослых.

Me дети – значение медианы в детской когорте; Me взрослые – то же среди взрослых; Q3 дети – значения верхнего квартиля в детской когорте; Q1 дети – то же нижнего квартиля; Q3 взрослые – значение верхнего квартиля среди взрослых; Q1 взрослые – то же нижнего квартиля.

ной холодной зимой и жарким коротким летом. Хабаровский край расположен в зоне муссонного климата с относительно холодной зимой и влажным жарким летом. По числу случаев COVID-19

на 100 000 населения Хабаровский край заметно превышает Новосибирскую область. Несмотря на эти различия, на обеих территориях отмечена существенно меньшая заболеваемость среди детей в возрасте 1–17 лет. Таким образом, это подтверждено имеющимися в литературе сведениями о большей устойчивости детей к COVID-19 по сравнению со взрослыми [15] и хорошо согласуется с концепцией Н.Е. Randolph и L.V. Barreiro [8] о существовании обратной связи между заболеваемостью и серопревалентностью.

Принимая во внимание, что дети рождаются с незрелой иммунной системой, можно предположить, что высокий уровень серопревалентности в определенной степени связан с быстро протекающими процессами созревания системы гуморального иммунитета [16]. С учетом особенностей онтогенеза детского возраста вся когорта детей была разделена на 3 возрастные подгруппы: 1–6 лет, 7–13 лет и 14–17 лет. На каждом этапе определяли распределение серопревалентности по возрастам (табл. 3).

По результатам показано отсутствие статистически значимых различий по уровню серопозитивности между возрастными на каждом этапе обследования. В то же время продемонстрирован рост серопревалентности от 1-го этапа к 3-му этапу. Иными словами, по мере развития эпидемического процесса наблюдался устойчивый рост серопревалентности среди детей, который в большинстве случаев опережал таковой среди взрослого населения, как это показано на рис. 1. В то же время отсутствие статистически значимых различий между волонтерами декретированных подгрупп может свидетельствовать о сопоставимых процессах антителогенеза в онтогенетический период от одного года до 17 лет.

Обсуждение

В период с мая по декабрь 2020 г., в разгар пандемии COVID-19, в 26 субъектах РФ было проведено сравнительное продольное исследование серопревалентности населения от 1 года до 70 лет и старше. Исследование было проведено в 3 этапа. На 1-м этапе были получены первичные данные по серопревалентности, на последующих двух этапах была определена их динамика. Среди общей когорты обследованных волонтеров доля детей в возрасте 1–17 лет составила 13,9%.

Уже на 1-м этапе было показано большее или меньшее преобладание серопревалентности у детей по сравнению со взрослыми волонтерами от 18 лет и старше (рис. 2). В последующем отмеченная тенденция сохранялась на протяжении всех трех этапов. И хотя в целом имеющееся различие не достигало уровня статистической значимости в масштабах всей когорты (рис. 8), на отдельных территориях они были статистически значимы (рис. 4). Повышенный уровень серопозитивности детей можно считать одним из факторов их устойчивости к COVID-19. По данным R. Iannarella и соавт. [15], частота случаев SARS-CoV-2 у детей в Италии не превышает

Сравнительная заболеваемость COVID-19 в целом, в том числе у детей, на этапах обследования серопревалентности к SARS-CoV-2 в двух субъектах РФ

Этап обследования	Новосибирская область			Хабаровский край		
	даты проведения этапов в 2020 г.	заболеваемость, 0/0000		даты проведения этапов в 2020 г.	заболеваемость, 0/0000	
		все население, % (95% ДИ)	дети 1–17 лет, % (95% ДИ)		все население, % (95% ДИ)	дети 1–17 лет, % (95% ДИ)
1	28.06–15.07	70 (66–73,2)	15,5 (12,5–18,9)*	08.06–21.06	75,1 (70,5–79,9)	25,1 (19,6–31,8)*
2	14.09–25.09	25,2 (23,4–27,1)	6,4 (4,6–8,7)*	31.08–06.09	33,4 (30,3–36,6)	7,5 (4,7–11,5)*
3	10.12–25.12	72 (68,9–75,2)	11,8 (9,2–14,9)*	30.11–13.12	357,3 (347,3–367,7)	187,3 (171,5–204,0)*

95% ДИ – 95% доверительный интервал, *различия статистически значимы по сравнению с заболеваемостью взрослых ($p < 0,05$).

Таблица 3

Распределение серопревалентности среди детей установленных возрастных групп на всех этапах исследования

Этап обследования	Серопревалентность среди возрастных групп, %		
	1–6 лет, n=2577	7–13 лет, n=2700	14–17 лет, n=3277
1	22,5 (14,3–38,2)	23,2 (14,4–37,3)	22,6 (13,4–39,3)
2	43,3 (25,7–59,0)*	40,5 (21,8–53,5)	36,8 (23,4–49,4)
3	44,9 (40,0–55,4)*	44,1 (35,5–57,0)	44,5 (37,0–61,5)

Доли серопревалентности представлены в виде: медиана (Q1–Q3). Звездочкой отмечены статистически значимые различия с серопревалентностью на 1-м этапе ($p < 0,05$).

2,1% от общего числа заболевших. Результаты данного исследования в целом подтверждают это положение. При сравнении заболеваемости двух обследованных территорий, имеющих значительные климатогеографические и демографические различия (Новосибирская область и Хабаровский край), показано не только преобладание доли серопревалентных детей по сравнению с взрослыми волонтерами (рис. 2), но и существенно меньшая заболеваемость (табл. 2). Так, в Новосибирской области среди больных COVID-19 в среднем на одного ребенка приходится 5 взрослых, в Хабаровском крае соотношение дети/взрослые составило 1:2,1.

Заключение

Подводя итог проведенному исследованию серопревалентности детей 26 территорий РФ, можно констатировать более высокую серопревалентность к SARS-CoV-2, которая сопровождается достоверно более высокой устойчивостью к COVID-19 по сравнению с взрослыми волонтерами.

При обследовании отдельных возрастных подгрупп в пределах детской когорты не выявлено статистически значимых различий в серопревалентности, что позволяет считать всю когорту детей в возрасте 1–17 лет серологически однородной.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Popova A.Yu.  0000-0003-2567-9032

Andreeva E.E.  0000-0001-6687-7276

Babura E.A.  0000-0002-4610-752X

Balakhonov S.V.  0000-0003-4201-5828

Bugorkova S.A.  0000-0001-7548-4845

Bulanov M.V.  0000-0003-0349-0925

Valeullina N.N.  0000-0002-0677-4571

Goryaev D.V.  0000-0001-6450-4599

Ezhlova E.B.  0000-0002-8701-280X

Zaitseva N.N.  0000-0001-5370-4026

Istoriok O.A.  0000-0003-1241-3534

Kovalchuk I.V.  0000-0003-1253-7449

Kozlovskikh D.N.  0000-0003-0360-7695

Kombarova S.Yu.  0000-0003-3382-6178

Kurganova O.P.  0000-0003-3010-3054

Lomovtsev A.E.  0000-0002-4827-9587

Lukicheva L.A.  0000-0002-5515-6753

Lyalina L.V.  0000-0001-9921-3505

Melnikova A.A.  0000-0002-5651-1331

Mikhailova O.M.  0000-0003-3842-6368

Noskov A.K.  0000-0003-0550-2221
 Noskova L.N.  0000-0002-0577-1395
 Oglezneva E.E.  0000-0001-7402-9998
 Osmolovskaya T.P.  0000-0003-0471-9015
 Patyashina M.A.  0000-0002-6302-3993

Samoilova L.V.  0000-0003-4836-9010
 Smirnov V.S.  0000-0002-2723-1496
 Stepanova T.F.  0000-0002-6289-6274
 Trotsenko O.E.  0000-0003-3050-4472
 Totolian A.A.  0000-0003-4571-8799

Список литературы

1. CEBM. Global Covid-19 case fatality rates. <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates> (дата обращения: 26.03. 2020).
2. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С. Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2020; 33 (6): 1032–1042.
3. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. COVID-NET Surveillance Team (View author affiliations). Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. Weekly. 2020; 69 (32): 1081–1088.
4. Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicentre cohort study. Arch. Dis. Child. 2020 Nov 10; <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320558>.
5. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity. 2020 May 19; 52 (5): 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.0126/9.
6. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science. 2020; 369 (6505): 846–849.
7. Diekmann O, Heesterbeek H, Britton T. Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics. Princeton University Press, 2012: 516.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia N. Engl. J. Med. 2020; 382 (13): 1199–1207.
9. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg. Infect. Dis. 2020; 26 (7): 1470–1477.
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башке-

това Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3: 124–130.

11. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Бабура Е.А. Михеев О.П., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19. Журнал инфектологии 2020; 12 (5): 62–71.

12. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Паляшина М.А., Сизова Е.П., Юзлибаева Л.Р. и др. Характеристика серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстан на фоне COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97 (6): 518–528.

13. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонov С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В. и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (2): 297–323.

14. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахонov С.В., Чеснокова М.В., Дубровина В.И. и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3: 106–113.

15. Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, Argentiero A, Neglia C, Fainardi V, et al. Coronavirus infections in children: from SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. Acta Biomed. 2020; 91 (3): e2020032.

16. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc. Biol. Sci. 2015; 282 (1821): 20143085.

РЕФЕРАТЫ

КУПИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ МЕК У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ НУНАН И МУТАЦИЕЙ ГЕНА SOS1

Синдром Нунан – это мультисистемное заболевание, обусловленное генетическими дефектами RAS, известное как RAS-опатии. Это вторая по частоте синдромальная причина врожденных пороков сердца, и в 20% случаев приводящая к тяжелым поражениям лимфатической системы, включая хилоторакс и энтеропатию с потерей белка. Недавно мы сообщали об использовании ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы у пациента с мутацией ARAF и тяжелым поражением лимфатической системы, что привело к быстрой положительной динамике и полному восстановлению центральной лимфатической системы. В этой статье описан пациент с синдромом Нунан и тяжелой аномалией лимфатической системы, приведшей к кровотечению из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, потребовавшему гемотрансфузии, и к энтеропатии с потерей белка. Пациент перестал отвечать на медикаментозную терапию и перенес несколько интервенционных процедур лимфатической системы, которые привели только к временному улучшению симпто-

мов. Из-за отсутствия других вариантов лечения было получено разрешение на расширенные методы, и пациент начал лечение путем ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы с использованием траметиниба. Это привело к исчезновению симптомов с полной нормализацией уровня электролитов, гемоглобина и альбумина в течение 3 месяцев после начала приема препарата. Подобно ранее описанному случаю, у нее также было полное и генерализованное восстановление ее лимфатической системы. У пациентов с дефектами пути RAS, осложненными тяжелыми поражениями лимфатической системы, ингибирование пути RAS-MAPK может рассматриваться как возможный вариант лечения пациентов, у которых традиционное лечение было неэффективным, и в будущем может стать терапией первой линии.

Йоав Дори, Крис Смит, Эрин Пинто, Кристен Снайдер, Майкл Э. Марч, Хакон Хаконарсон и Жан Беласко. Pediatrics. Dec. 2020; 146 (6): e20200167. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0167>.