

А.Ю. Попова<sup>1</sup>, В.С. Смирнов<sup>2</sup>, Е.Е. Андреева<sup>18</sup>, Т.В. Арбузова<sup>1</sup>, Е.А. Бабура<sup>14</sup>,  
С.В. Балахонов<sup>3</sup>, Н.С. Башкетова<sup>25</sup>, С.А. Бугоркова<sup>7</sup>, М.В. Буланов<sup>13</sup>,  
Н.Н. Валеуллина<sup>29</sup>, Д.В. Горяев<sup>16</sup>, А.В. Губанова<sup>2</sup>, Н.Н. Детковская<sup>22</sup>, Е.Б. Ежлова<sup>1</sup>,  
О.Б. Жимбаева<sup>2</sup>, Н.Н. Зайцева<sup>5</sup>, Е.В. Зуева<sup>2</sup>, В.А. Иванов<sup>2</sup>, О.А. Историк<sup>17</sup>,  
И.В. Ковальчук<sup>27</sup>, Д.Н. Козловских<sup>26</sup>, С.Ю. Комбарова<sup>4</sup>, О.П. Курганова<sup>10</sup>,  
А.Э. Ломовцев<sup>28</sup>, Л.А. Лукичева<sup>20</sup>, А.А. Мельникова<sup>1</sup>, О.М. Мицаилова<sup>19</sup>,  
А.М. Миличкина<sup>2</sup>, А.К. Носков<sup>6</sup>, Л.Н. Носкова<sup>11</sup>, Е.Е. Оглезнева<sup>12</sup>,  
Т.П. Осоловская<sup>15</sup>, М.А. Пятяшина<sup>24</sup>, Н.А. Пеньковская<sup>23</sup>, О.А. Петрова<sup>2</sup>,  
А.П. Разумовская<sup>2</sup>, Л.В. Самойлова<sup>21</sup>, Т.Ф. Степанова<sup>8</sup>, О.Е. Троценко<sup>9</sup>,  
И.В. Хамитова<sup>2</sup>, А.А. Тотолян<sup>2</sup>

## СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ АНТИТЕЛ К SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ЭПИДЕМИИ COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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



**Цель исследования:** изучение серопревалентности антител (АТ) у детей к SARS-CoV-2 на 2-м году пандемии COVID-19 в Российской Федерации (РФ). **Материалы и методы исследования:** проспективное когортное. Исследование серопревалентности проведено среди 3670 детей в возрасте 1–17 лет из 26 модельных регионов РФ, участвовавших ранее в пяти этапах серомониторинга на протяжении 2020–2021 гг. Серологическое тестирование проводили в декабре 2021 г. Работа выполнена по единой методике, разработанной Роспотребнадзором при участии Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера. Из 3 мл венозной крови получали плазму, в которой определяли уровень АТ к нуклеокапсиду (Nc) и рецептор-связывающему домену (RBD) SARS-CoV-2 иммуноферментным методом с использованием реагентов для качественного и количественного анализа. **Результаты:** по итогам анализа серопревалентности АТ к Nc и

### Контактная информация:

**Смирнов Вячеслав Сергеевич** – д.м.н., проф.,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
молекулярной иммунологии 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 23.03.22  
Принята к печати 16.05.22

### Contact Information:

**Smirnov Vyacheslav Sergeevich** – D. Sc. Med., Prof.,  
leading researcher, Laboratory of Molecular  
immunology, Pasteur Institute of Epidemiology  
and Microbiology  
**Address:** 14, Mira ul., St. Petersburg, 197101, Russia  
**Phone:** (911) 948-59-22  
vssmi@mail.ru  
Received on Mar. 23, 2022  
Submitted for publication on May 16, 2022

RBD показано статистически значимое увеличение доли серопозитивности к RBD у детей всех модельных территорий ( $p < 0,05$ ). Установлено, что большинство серопозитивных волонтеров содержали низкие уровни АТ: 31,3–125,6 ВАУ/мл Nc и 22,6–220 ВАУ/мл RBD. Повышение уровня АТ к Nc и RBD сопровождалось снижением процента серопозитивных. При оценке вклада детей в уровень гуморального иммунитета различали реконвалесцентов (переболели незадолго до обследования), группу «анамнез» (переболели на предыдущих этапах серомониторинга) и бессимптомных (переболели бессимптомно). Установлено, что максимальный вклад внесли дети с бессимптомной формой COVID-19 в анамнезе: у 82,3% (95% ДИ 81,1–83,6), из них у 76,9% (95% ДИ 75,5–78,3) выявлены АТ к RBD. Вклад детей двух других групп в общий уровень гуморального иммунитета оказался в 33 раза меньше. Заключение: показано статистически значимое преобладание АТ к RBD над АТ к Nc и их основной вклад в уровень гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, гуморальный иммунитет, антитела, нуклеокапсид, рецептор-связывающий домен, серопревалентность, дети.

**Цит.:** А.Ю. Попова, В.С. Смирнов, Е.Е. Андреева, Т.В. Арбузова, Е.А. Бабура, С.В. Балахонов, Н.С. Башкетова, С.А. Бугоркова, М.В. Буланов, Н.Н. Валеуллина, Д.В. Горяев, А.В. Губанова, Н.Н. Детковская, Е.Б. Ежлова, О.Б. Жимбаева, Н.Н. Зайцева, Е.В. Зуева, В.А. Иванов, О.А. Историк, И.В. Ковальчук, Д.Н. Козловских, С.Ю. Комбарова, О.П. Курганова, А.Э. Ломовцев, Л.А. Лукичева, А.А. Мельникова, О.М. Микаилова, А.М. Миличкина, А.К. Носков, Л.Н. Носкова, Е.Е. Оглезнева, Т.П. Осмоловская, М.А. Патяшина, Н.А. Пенковская, О.А. Петрова, А.П. Разумовская, Л.В. Самойлова, Т.Ф. Степанова, О.Е. Троценко, И.В. Хамитова, А.А. Тотолян. Серопревалентность антител к SARS-CoV-2 у детей на фоне эпидемии COVID-19 в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (3): 85–97. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-85-97.

A.Yu. Popova<sup>1</sup>, V.S. Smirnov<sup>2</sup>, E.E. Andreeva<sup>18</sup>, T.V. Arbuzova<sup>1</sup>, E.A. Babura<sup>14</sup>, S.V. Balakhonov<sup>3</sup>, N.S. Bashketova<sup>25</sup>, S.A. Bugorkova<sup>7</sup>, M.V. Bulanov<sup>13</sup>, N.N. Valeullina<sup>29</sup>, D.V. Goryaev<sup>16</sup>, A.V. Gubanov<sup>2</sup>, N.N. Detkovskaya<sup>22</sup>, E.B. Ezhlova<sup>1</sup>, O.B. Zhimbayeva<sup>2</sup>, N.N. Zaitseva<sup>5</sup>, E.V. Zueva<sup>2</sup>, V.A. Ivanov<sup>2</sup>, O.A. Istorik<sup>17</sup>, I.V. Kovalchuk<sup>27</sup>, D.N. Kozlovskikh<sup>26</sup>, S.Y. Kombarova<sup>4</sup>, O.P. Kurganova<sup>10</sup>, A.E. Lomovtsev<sup>28</sup>, L.A. Lukicheva<sup>20</sup>, A.A. Melnikova<sup>1</sup>, O.M. Mikailova<sup>19</sup>, A.M. Milichkina<sup>2</sup>, A.K. Noskov<sup>6</sup>, L.N. Noskova<sup>11</sup>, E.E. Oglezneva<sup>12</sup>, T.P. Osmolovskaya<sup>15</sup>, M.A. Patyashina<sup>24</sup>, N.A. Penkovskaya<sup>23</sup>, O.A. Petrova<sup>2</sup>, A.P. Razumovskaya<sup>2</sup>, L.V. Samoilova<sup>21</sup>, T.F. Stepanova<sup>8</sup>, O.E. Trotsenko<sup>9</sup>, I.V. Khamitova<sup>2</sup>, A.A. Totolian<sup>2</sup>

## SEROPREVALENCE OF ANTIBODIES TO SARS-CoV-2 IN CHILDREN AGAINST THE BACKGROUND OF THE COVID-19 EPIDEMIC IN THE RUSSIAN FEDERATION

- <sup>1</sup>Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, <sup>2</sup>Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, <sup>3</sup>Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded by the Labour Red Banner, Irkutsk, <sup>4</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Gabrichevsky MRIEM), Moscow, <sup>5</sup>Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology with the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Nizhny Novgorod, <sup>6</sup>Rostov-on-Don Plague Control Research Institute with the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Rostov-on-Don, <sup>7</sup>Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» with the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saratov, <sup>8</sup>Tyumen Research Institute of Western Siberia Krai Regional Infectious Pathology with the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Tyumen, <sup>9</sup>Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology with the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Khabarovsk, Khabarovsk Krai, <sup>10</sup>Amur Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Blagoveshchensk, Amur Oblast, <sup>11</sup>Astrakhan Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Astrakhan, <sup>12</sup>Belgorod Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Belgorod, <sup>13</sup>Vladimir Oblast Regional Center for Hygiene and Epidemiology with the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Vladimir, <sup>14</sup>Kaliningrad Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Kaliningrad, <sup>15</sup>Krasnodar Krai Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Krasnodar, Krasnodar Krai, <sup>16</sup>Krasnoyarsk Krai Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk Krai, <sup>17</sup>Leningrad Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint Petersburg, <sup>18</sup>Moscow City Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and

Human Well-Being, Moscow, <sup>19</sup>Moscow Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Mytishchi, Moscow Oblast, <sup>20</sup>Murmansk Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Murmansk, <sup>21</sup>Novosibirsk Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Novosibirsk, <sup>22</sup>Primorsky Krai Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Vladivostok, Primorsky Krai, <sup>23</sup>Crimean Republican Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Simferopol, Crimea, <sup>24</sup>Tatarstan Republican Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Kazan, Republic of Tatarstan, <sup>25</sup>Saint Petersburg City Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint Petersburg, <sup>26</sup>Sverdlovsk Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Yekaterinburg, Sverdlovsk Oblast, <sup>27</sup>Stavropol Krai Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Stavropol Krai, <sup>28</sup>Tula Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Tula, <sup>29</sup>Chelyabinsk Oblast Regional Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Chelyabinsk, Russia

**Objective:** to study the seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies (AB) in children in the 2<sup>nd</sup> year of the COVID-19 pandemic in Russia. **Materials and methods:** prospective cohort study. The seroprevalence research was conducted among 3670 children aged 1 to 17 y/o from 26 modelling regions of Russia (that have been participating earlier in the five stages of seromonitoring during 2020–2021). The serological testing was carried out in December, 2021. The work was carried out according to a unified methodology set by the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being with the Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology (Saint Petersburg, Russia). The plasma was obtained from 3 ml of venous blood, in which the level of AB to nucleocapsid (NC), and the SARS-CoV-2 receptor-binding domain (RBD) was determined by immunofluorescence method using reagents for qualitative and quantitative analysis. **Results:** the analysis of AB seroprevalence to NC and RBD showed the statistically significant increase in the share of seropositivity to RBD in children of all modelling regions ( $p < 0.05$ ). The most seropositive volunteers contained low levels of AB: 31.3–125.6 BAU/ml NC and 22.6–220 BAU/ml RBD. An increase in the level of AB to NC and RBD was accompanied by a decrease in the percentage of seropositive patients. Evaluating the contribution of children to the level of humoral immunity, convalescents (had been ill shortly before the examination), the «anamnesis» (had been ill at previous stages of seromonitoring) and asymptomatic (had been asymptotically ill) groups were distinguished. The maximum contribution was made by children with asymptomatic cases of COVID-19 in anamnesis: in 82.3% (95% CI 81.1–83.6), of which 76.9% (95% CI 75.5–78.3) AB detected to RBD. The contribution of children of two other groups to the overall level of humoral immunity was 33 times less. **Conclusion:** statistically significant predominance of AB to RBD above AB to NC and their main contribution to the level of humoral immunity to SARS-CoV-2 ( $p < 0.001$ ). **Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, humoral immunity, antibodies, nucleocapsid, receptor-binding domain, seroprevalence, children.

**For citation:** A.Y. Popova, V.S. Smirnov, E.E. Andreeva, T.V. Arbuzova, E.A. Babura, S.V. Balakhonov, N.S. Bashketova, S.A. Bugorkova, M.V. Bulanov, N.N. Valeullina, D.V. Goryaev, A.V. Gubanova, N.N. Detkovskaya, E.B. Ezhlova, O.B. Zhimbayeva, N.N. Zaitseva, E.V. Zueva, V.A. Ivanov, O.A. Istorik, I.V. Kovalchuk, D.N. Kozlovskikh, S.Y. Kombarova, O.P. Kurganova, A.E. Lomovtsev, L.A. Lukicheva, A.A. Melnikova, O.M. Mikailova, A.M. Milichkina, A.K. Noskov, L.N. Noskova, E.E. Oglezneva, T.P. Osmolovskaya, M.A. Patyashina, N.A. Penkovskaya, O.A. Petrova, A.P. Razumovskaya, L.V. Samoilova, T.F. Stepanova, O.E. Trotsenko, I.V. Khamitova, A.A. Totolian. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in children against the background of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (3): 85–97. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-85-97.

Прошло более 2 лет с 31 декабря 2019 г., когда в г. Ухане был зафиксирован первый кластер новой пневмонии неизвестной этиологии. Заболевание оказалось исключительно трансмиссивным и в течение нескольких недель распространилось практически по всему миру [1]. По результатам секвенирования генома возбудителя, выполненного китайскими учеными, показано, что новый возбудитель относится к  $\beta$ -коронавирусам, как и два других вируса (SARS-CoV и MERS-CoV), вызвавших заболевания у людей в 2002 и 2012 гг. соответственно [2].

Уже 7 января 2020 г. ВОЗ назвала этот патоген новым коронавирусом 2019 года (2019-nCoV), а 11 февраля 2020 г. он получил окончательное название как новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома Коронавирус 2 (SARS-CoV-2). 12 февраля 2020 г. ВОЗ назвала заболевание, вызываемое SARS-CoV-2, коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) и объявила пандемию.

Заболевание чаще наблюдалось у взрослых в возрасте от 40 лет и старше, особенно если они имели преморбидную патологию (сахар-

ный диабет, хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем и др.) [3]. Первоначально считалось, что дети редко заболевают COVID-19 [4]. В дальнейших исследованиях показано, что они также восприимчивы к SARS-CoV-2, но заболевание протекает чаще всего бессимптомно или со скудной симптоматикой, напоминающей банальную простуду [5].

При анализе 1,2 млн. детей в США уровни заболеваемости в разных возрастных группах распределилась следующим образом:

- от 0 до 4 лет – 7,4% (95% ДИ 7,35–7,45);
- от 5 до 10 лет – 10,9% (95% ДИ 10,84–10,96);
- от 11 до 13 лет – 7,9% (95% ДИ 7,85–7,95);
- от 14 до 17 лет – 16,3% (95% ДИ 16,23–16,37) [6].

С учетом доли случаев бессимптомного течения COVID-19, которая может достигать 90%, реальные цифры заболеваемости детей, вероятно, значимо занижены [7]. Это хорошо видно при серологическом тестировании серопревалентности антител (АТ) к нуклеокапсидному антигену (Nc) SARS-CoV-2. Доля детей, серопозитивных к Nc, в июне 2020 г. была выше соответствующего показателя среди взрослых в 1,6 раза [8]. Учитывая, что в начальном периоде пандемии число детей, заболевших COVID-19, было невелико, неизбежно возникал вопрос: каковы причины более высокой серопревалентности АТ к SARS-CoV-2. Существует, по крайней мере, три основных гипотезы, касающихся природы этого феномена [9]. Известно, что с самого рождения дети подвергаются экспансии широкого спектра разнообразных микроорганизмов, что сопровождается развитием ответа врожденной иммунной системы на внедрение патогенов, что можно считать своего рода тренировкой иммунитета. При этом тренированный иммунитет формирует в организме память на вторгшийся антиген [10]. Материальным субстратом в этом процессе являются долгоживущие клетки памяти, которые могут формировать пул антигенпрезентирующих клеток. Их дальнейшая активация сопровождается формированием неспецифической защиты от реинфекции патогеном, в том числе SARS-CoV-2, и перекрестной резистентностью к близкородственным штаммам [11]. Показано, что с первых дней жизни дети встречаются с низкопатогенными сезонными коронавирусами и к 4-му году более чем у 75% из них формируется иммунный ответ, защищающий не только от сезонных, но и частично от патогенных коронавирусов [12]. Интересно, что с возрастом продолжительность циркуляции в организме антикоронавирусных АТ сокращается, причем наиболее заметно это у людей старше 60 лет [13]. В этой связи можно полагать, что повышение восприимчивости пожилых объясняется, кроме наличия преморбидной патологии, снижением уровня иммунитета к сезонным коронавирусам.

Общеизвестно также, что у детей значительно реже встречается тяжелая хроническая патоло-

гия, к тому же замечено, что дети чаще всего заражаются от членов семьи, но не наоборот. В этой связи вполне вероятно, что пассаж вируса в семье может приводить к некоторому снижению вирулентности возбудителя и вызывать более легкие или даже бессимптомные формы инфекции [7].

Таким образом, с одной стороны, совокупность перечисленных выше факторов может свидетельствовать о невысокой роли детей в эпидемическом процессе, а с другой – повышенная серопревалентность АТ к SARS-CoV-2 способствует сохранению устойчивости к патогенному действию вируса и заметному снижению тяжести течения заболевания в случае, когда оно все-таки развивается.

Одно из наиболее заметных проявлений резистентности детей к SARS-CoV-2 – повышенная серопревалентность АТ к патогенным коронавирусам. В работах А.Ю. Поповой и др. показано, что в большинстве обследованных регионов России доля серопревалентных детей выше, чем взрослых. Различия могут варьировать от небольших до статистически значимых [8, 14, 15]. Одной из наиболее вероятных причин этого феномена может быть высокая частота бессимптомных или малосимптомных форм заболевания. В последнем случае заболевание может протекать под маской банальной простуды (common cold). Так, в процессе серомониторинга, проведенного в 2020–2021 гг., доля серопозитивных детей с бессимптомным течением COVID-19 варьировала в пределах Me=94,5 [IQR 92,0–97,9], то есть практически столько же как среди волонтеров в возрасте 70+ лет (Me=95,8 [IQR 88,8–100]). При этом среди последних манифестное заболевание отмечается чаще, чем в других возрастных группах, и протекает тяжелее [16]. Особенности течения COVID-9 у детей заключаются в том, что они реже попадают в поле зрения врача, но при этом остаются одним из источников пассивного распространения возбудителя во внешней среде, могут способствовать распространению инфекции, однако этот вклад в распространение заболевания, скорее всего, невелик. Отмеченная выше противовирусная резистентность, а также обусловленная возрастом сниженная плотность ACE-2-рецептора и перекрестный иммунитет к близкородственным сезонным видам коронавирусов могут заметно снижать восприимчивость к SARS-CoV-2 [17, 18]. Дополнительным защитным фактором может быть повышенный уровень серопревалентности АТ к SARS-CoV-2, формирующийся в ответ на бессимптомную форму течения коронавирусной инфекции [8, 19].

Основной задачей исследования было изучение серопревалентности АТ у детей к SARS-CoV-2 на 2-м году пандемии COVID-19 в Российской Федерации.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проведено в декабре 2021 г. в соответствии с письмом Роспотребнадзора от 24.11.2021 г. № 02/24075-2021-27 «О проекте

оценки популяционного иммунитета у детей к вирусу SARS-CoV-2» одновременно в 26 регионах Российской Федерации. 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.

Данная работа представляет собой 6-й этап проспективного когортного исследования серопревалентности АТ к SARS-CoV-2 населения Российской Федерации, начатого в июне 2020 г. Особенность данного этапа – анализ серопревалентности только в когорте детей в возрасте 1–17 лет. Исходная численность выборки составила 9705 человек [8, 15]. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Выборку формировали с соблюдением всех этических правил и положений, регламентирующих подобные исследования [15]. На данном этапе обследованы 3670 детей, что составляет 37,8% (95% ДИ 36,9–38,8). Распределение волонтеров по территориям РФ оказалось неоднородным. Наибольшая численность детей в общей когорте пришлось на республику Татарстан и Астраханскую область, наименьшая – на Новосибирскую и Саратовскую области (табл. 1).

Для более полного суждения об особенностях серопревалентности АТ к SARS-CoV-2 группу детей разделили на 5 возрастных подгрупп в пределах каждого обследованного субъекта РФ (табл. 2).

Наблюдался значительный разброс в численности возрастных групп в обследованных регионах, варьирующийся от нуля (1-я возрастная группа в Нижегородской области) до 329 человек (5-я возрастная группа в Астраханской области). При расчете распределения волонтеров по возрастам в когорте в целом наибольшие доли отмечены в старших возрастных группах – 11–14 и 15–17 лет (рис. 1).

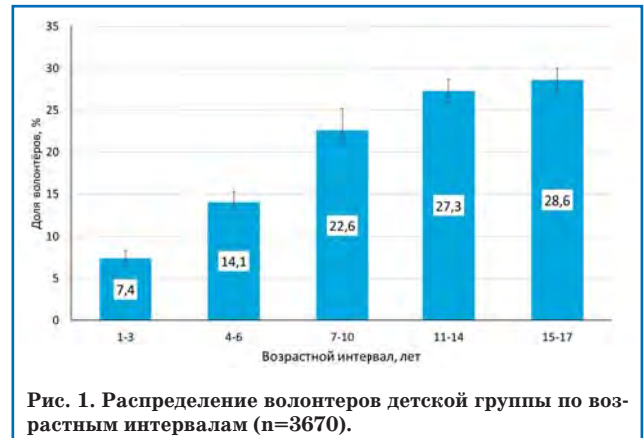


Рис. 1. Распределение волонтеров детской группы по возрастным интервалам (n=3670).

Таблица 1

#### Распределение детей-волонтеров по регионам РФ

№ п/п	Наименование региона	Численность детей 1–17 лет, человек	Число волонтеров	Доля обследованных проб, % (95% ДИ)
1	Амурская область	177 105	153	4,1 (3,5–4,8)
2	Астраханская область	227 061	344	9,4 (8,5–10,4)
3	Белгородская область	289 657	228	6,2 (3,8–7,0)
4	Владимирская область	248 412	77	2,1 (1,7–2,6)
5	Иркутская область	577 605	251	6,8 (5,1–7,7)
6	Калининградская область	201 222	118	3,2 (2,6–3,8)
7	Краснодарский край	1 192 707	213	5,8 (5,1–6,6)
8	Красноярский край	632 700	100	2,7 (2,2–3,3)
9	Ленинградская область	329 626	77	2,1 (1,7–2,6)
10	Москва	2 188 233	47	1,3 (0,9–1,7)
11	Московская область	1 548 705	85	2,3 (1,8–2,9)
12	Мурманская область	151 943	85	2,3 (1,8–2,8)
13	Нижегородская область	605 980	53	1,4 (1,1–1,9)
14	Новосибирская область	589 907	45	1,2 (0,9–1,6)
15	Приморский край	374 896	148	4,0 (3,4–4,7)
16	Республика Крым	385 345	276	7,5 (6,7–8,4)
17	Республика Татарстан	847 511	385	10,5 (9,5–11,5)
18	Ростовская область	793 076	206	5,6 (4,9–6,4)
19	Санкт-Петербург	963 262	104	2,8 (2,3–3,4)
20	Саратовская область	446 703	37	1,0 (0,7–1,4)
21	Свердловская область	938 535	102	2,8 (2,3–3,4)
22	Ставропольский край	586 097	99	2,3 (2,2–3,2)
23	Тульская область	243 220	127	3,5 (2,9–4,1)
24	Тюменская область	371 391	158	4,3 (3,7–5,1)
25	Хабаровский край	278 780	89	2,4 (1,9–3,0)
26	Челябинская область	745 149	63	1,7 (1,3–2,2)
	<b>Итого по РФ</b>	<b>15 530 662</b>	<b>3670</b>	<b>100,0</b>

Доля обследованных проб – процент обработанных проб; в скобках – 95% доверительный интервал; данные по численности детей взяты из официального статистического бюллетеня на 1 января 2021 г. [20].

В период «детского» этапа мониторинга у всех участников брали пробы крови для последующего определения уровня АТ к нуклеокапсиду (Nc) и рецептор-связывающему домену (RBD) S белка. Процедуры взятия пробы и определения АТ в плазме были аналогичны ранее описанным [8, 14, 21].

Статистический анализ проводили с использованием программы Excel, 2010 (Microsoft). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению – критерий Колмогорова–Смирнова. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Доверительные интервалы процентов (95% ДИ) рассчитывали по методу A. Wald, J. Wolfowitz [22] с корректировкой по A. Agresti, V.A. Coull [23]. Статистическую значимость различий рассчитывали по z-тесту с помощью соответствующего online-калькулятора [24]. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий, если не указано иначе, оценивали с вероятностью  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

При анализе серопозитивности к SARS-CoV-2 выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) преобладание доли лиц, содержащих в крови

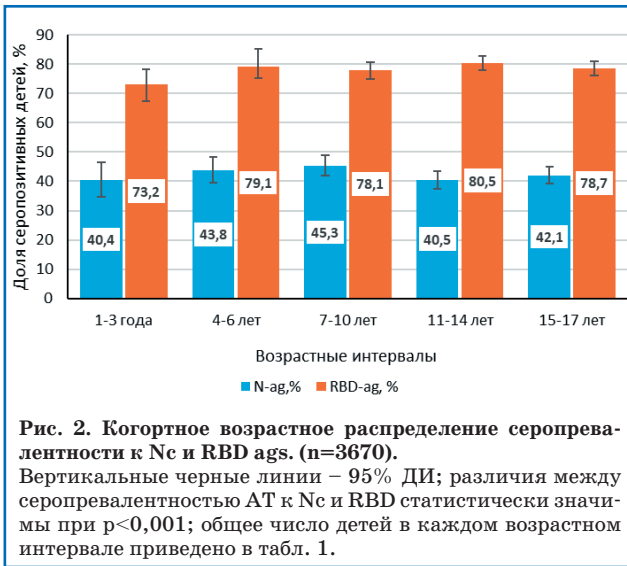
антиRBD АТ [78,7% (95% ДИ 77,3–80,0)] над содержащими АТ к Nc [42,5% (95% ДИ 40,9–44,1)] (табл. 3).

Как следует из приведенных данных, в большинстве обследованных регионов доля детей, серопозитивных к RBD, статистически значимо превосходила аналогичную долю к Nc во всех возрастных группах (рис. 2). Следует также отметить, что распределение серопозитивности к RBD по территориальному признаку оказалось относительно однородным и варьировало от минимального значения в Приморском крае [63,5% (95% ДИ 55,2–71,3)] до максимального в Белгородской области [89,5% (95% ДИ 84,7–93,1)]. Размах варьирования составил 26%. Различия между сравниваемыми величинами статистически значимы при  $p < 0,001$ . Значительно большая гетерогенность результатов по территориальному признаку отмечена в распределении серопозитивности к Nc. Так, наибольшая доля детей, содержащих АТ к этому антигену, отмечена в Свердловской области [70,3% (95% ДИ 60,4–79,0)] и Ставропольском крае [63,3% (95% ДИ 52,3–72,3)], наименьшая – в г. Санкт-Петербург [21,9% (95% ДИ 14,4–31,0)], Ленинградской и Владимирской областях [по 21,9% (95% ДИ 14,4–31,0) каждая]. Различия между наибольшими и наименьшими значениями статистически значимы при

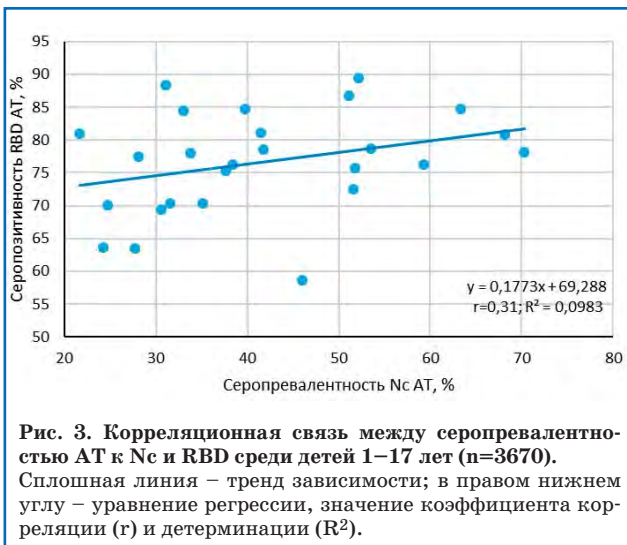
Таблица 2

Возрастная структура обследованных детей в 26 регионах РФ (n=3670)

Наименование региона	Объем выборки, человек	Возрастные подгруппы: возрастной интервал, годы				
		1-я: 1–3	2-я: 4–6	3-я: 7–10	4-я: 11–14	5-я: 15–17
		численность подгруппы, человек				
Амурская область	153	14	24	40	43	32
Астраханская область	344	2	2	7	4	329
Белгородская область	228	10	28	46	70	74
Владимирская область	77	39	31	3	2	2
Иркутская область	251	17	29	73	83	49
Калининградская область	118	4	17	29	47	21
Краснодарский край	213	8	31	38	77	59
Красноярский край	100	8	16	32	25	19
Ленинградская область	77	4	7	23	32	11
Москва	47	3	5	9	18	12
Московская область	85	3	12	33	27	10
Мурманская область	85	6	10	24	32	13
Нижегородская область	53	0	8	16	17	12
Новосибирская область	45	3	7	14	10	11
Приморский край	148	14	19	45	44	26
Республика Крым	276	52	48	62	80	34
Республика Татарстан	385	25	57	75	115	113
Ростовская область	206	12	33	62	65	34
Санкт-Петербург	104	4	16	25	28	31
Саратовская область	37	1	2	10	15	9
Свердловская область	102	7	18	25	33	19
Ставропольский край	99	12	16	32	19	20
Тульская область	127	8	19	26	36	38
Тюменская область	158	8	22	36	50	42
Хабаровский край	89	3	35	25	14	12
Челябинская область	63	6	6	21	14	16
<b>Итого</b>	<b>3670</b>	<b>273</b>	<b>518</b>	<b>831</b>	<b>1000</b>	<b>1048</b>



**Рис. 2. Когортное возрастное распределение серопревалентности к Nc и RBD ags. (n=3670).** Вертикальные черные линии – 95% ДИ; различия между серопревалентностью AT к Nc и RBD статистически значимы при  $p < 0,001$ ; общее число детей в каждом возрастном интервале приведено в табл. 1.



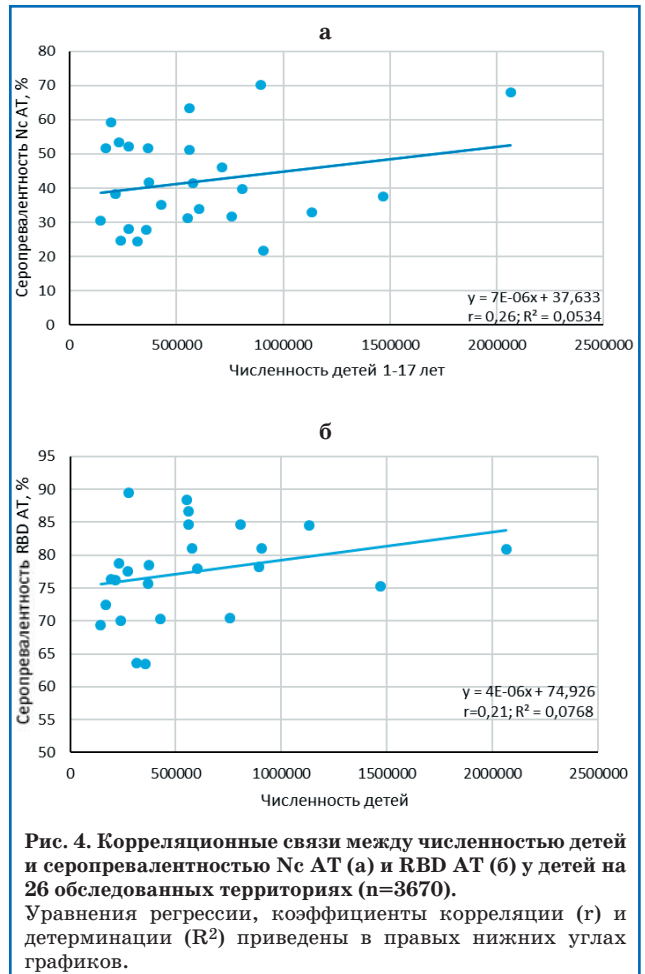
**Рис. 3. Корреляционная связь между серопревалентностью AT к Nc и RBD среди детей 1–17 лет (n=3670).** Сплошная линия – тренд зависимости; в правом нижнем углу – уравнение регрессии, значение коэффициента корреляции (r) и детерминации ( $R^2$ ).

$p < 0,001$ . В среднем по всей когорте серопревалентность к Nc составила 42,5% (95% ДИ 40,9–44,1), по RBD – 78,7% (95% ДИ 77,3–80,0).

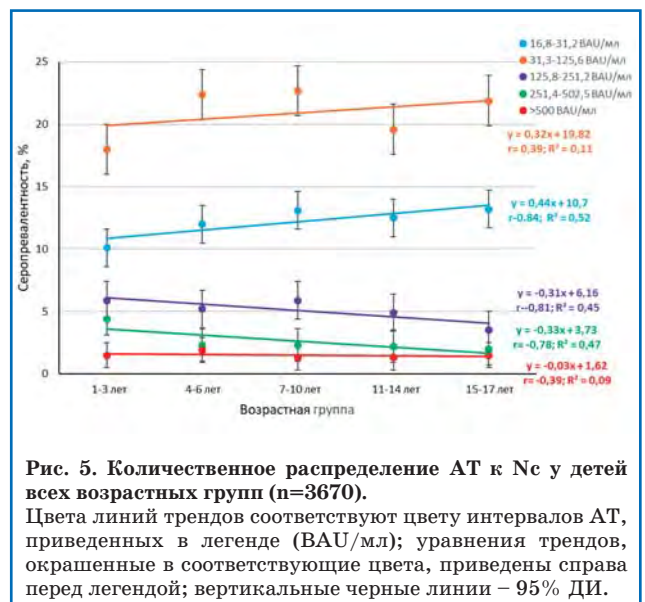
При анализе распределения серопозитивности к исследованным антигенам отмечено статистически значимое преобладание доли детей, серопозитивных к RBD, независимо от возрастного интервала (рис. 2). При попытках найти зависимость между серопревалентностью к Nc и RBD заметная связь не найдена (рис. 3). Коэффициент корреляции между значениями серопревалентности к Nc и RBD составил 0,31 при критическом значении  $r = 0,39$  (рис. 3).

В поисках причины гетерогенности результатов определения серопревалентности AT к исследованным антигенам мы провели анализ корреляционных связей серопревалентности с численностью детского населения 26 обследованных территорий (рис. 4).

Как и ранее (рис. 3), не удалось выявить сильных корреляционных связей. Коэффициенты корреляции были значительно ниже критических значений, а коэффициенты детерминации – ниже 0,1. Эти данные продемонстрировали отсутствие заметной статистически значимой зависимости между серопревалентностью и чис-



**Рис. 4. Корреляционные связи между численностью детей и серопревалентностью Nc AT (а) и RBD AT (б) у детей на 26 обследованных территориях (n=3670).** Уравнения регрессии, коэффициенты корреляции (r) и детерминации ( $R^2$ ) приведены в правых нижних углах графиков.



**Рис. 5. Количественное распределение AT к Nc у детей всех возрастных групп (n=3670).** Цвета линий трендов соответствуют цвету интервалов AT, приведенных в легенде (BAU/мл); уравнения трендов, окрашенные в соответствующие цвета, приведены справа перед легендой; вертикальные черные линии – 95% ДИ.

ленностью детского населения на обследованных модельных территориях.

Кроме качественной характеристики гуморального иммунитета к SARS-CoV-2, оценивали количественное содержание циркулирующих AT в плазме детей всех возрастных групп. Так, при количественном тестировании AT к Nc установлено, что наибольшее число детей всех возрастов содержит данные AT в небольшом количестве в пределах 31,3–125,6 BAU/мл (рис. 5). Невысокие значения углового коэф-

Распределение детей по серопозитивности к Nc и RBD (n=3669)

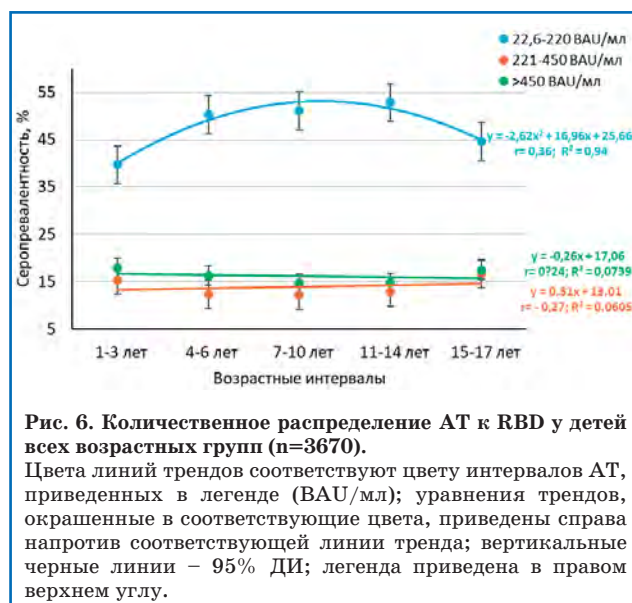
Наименование региона	n	АТ к Nc		АТ к RBD	
		n AT+	% (95% ДИ)	n AT+	% (95% ДИ)
Амурская область	153	79	51,6 (43,4–59,8)*	111	72,5 (64,8–79,4)
Астраханская область	344	132	38,4 (33,2–43,7)*	262	76,2 (71,3–80,6)
Белгородская область	228	119	52,2 (45,5–58,8)*	204	89,5 (84,7–93,1)
Владимирская область	77	19	24,7 (15,7–35,8)*	54	70,1 (58,6–80,0)
Иркутская область	251	78	31,1 (25,4–37,2)*	222	88,4 (83,8–92,1)
Калининградская область	118	70	59,3 (49,9–68,3)	90	76,3 (67,6–83,6)
Краснодарский край	213	72	33,8 (27,5–40,6)*	180	84,5 (78,9–89,0)
Красноярский край	100	60	60,0 (49,7–69,8)*	78	78,0 (68,6–85,7)
Ленинградская область	77	19	24,7 (15,7–35,8)*	49	63,6 (51,9–74,3)
Москва	47	32	68,1 (52,9–80,9)	38	80,9 (66,7–90,8)
Московская область	85	49	57,6 (46,4–68,3)	64	75,3 (64,7–84,0)
Мурманская область	85	26	30,6 (21,0–41,5)*	59	69,4 (58,5–79,0)
Нижегородская область	53	22	41,5 (28,1–55,9)*	43	81,1 (68,0–90,6)
Новосибирская область	45	23	51,1 (35,8–66,3)*	39	86,7 (73,2–94,9)
Приморский край	148	41	27,7 (20,7–35,6)*	94	63,5 (55,2–71,3)
Республика Крым	276	143	51,8 (45,7–57,8)*	209	75,7 (70,2–80,7)
Республика Татарстан	385	153	39,7 (34,5–44,5)*	326	84,7 (80,7–88,1)
Ростовская область	206	65	31,6 (25,3–38,4)*	145	70,4 (63,6–76,5)
Санкт-Петербург	105	23	21,9 (14,4–31,0)*	85	81,0 (72,1–87,9)
Саратовская область	37	13	35,1 (20,2–52,5)*	26	70,3 (53,0–84,1)
Свердловская область	101	71	70,3 (60,4–79,0)	79	78,2 (68,9–75,8)
Ставропольский край	98	62	63,3 (52,3–72,3)*	83	84,7 (76,0–91,0)
Тульская область	127	68	53,5 (44,5–62,4)*	100	78,7 (70,6–85,5)
Тюменская область	158	66	41,8 (34,0–50,0)*	124	78,5 (71,2–84,6)
Хабаровский край	89	25	28,1 (19,1–38,6)*	69	77,5 (67,4–85,7)
Челябинская область	63	29	46,0 (33,4–59,1)*	54	85,7 (74,6–93,2)
<b>Итого по РФ</b>	<b>3669</b>	<b>1559</b>	<b>42,5 (40,9–44,1)*</b>	<b>2887</b>	<b>78,7 (77,3–80,0)</b>

n – общее число обследованных проб; n AT+ – число проб, в которых выявлены АТ к Nc или RBD; то же в процентах (95% ДИ); звездочкой отмечены статистически значимые различия между долями серопозитивных к Nc и RBD ( $p=0,0001-0,05$ ).

фициента в пределах 0,2–0,8 свидетельствуют о слабой связи уровней АТ указанной специфичности с возрастом обследованных детей. Об этом же свидетельствует и корреляционный анализ по Спирмену. Так, у детей с уровнем АТ к Nc в пределах 16,8–31,2 ВАУ/мл коэффициент корреляции ( $r$ ) с возрастом составил 0,84, а у детей с АТ к Nc в пределах 31,3–125,6 ВАУ/мл значение  $r$  снизилось до 0,39. При высоком диапазоне уровня АТ 125,8–505,5 ВАУ/мл коэффициент корреляции принял отрицательное значение, равное  $-0,87$ , а при уровне АТ к Nc более 505,5 ВАУ/мл значение  $r$  составило  $-0,39$ .

Поскольку считается, что АТ к Nc в большей мере связаны с перенесенной COVID-19-инфекцией, а протективный иммунитет определяется преимущественно АТ к RBD [25], было проведено аналогичное определение АТ к этому антигену (рис. 6).

Как видно на рис. 6, распределение долей серопозитивных детей по АТ к RBD в целом было сходным с таковым, приведенным на рис. 5. Большинство детей имели низкие уровни АТ к RBD в пределах 22,6–220 ВАУ/мл. Распределение по возрастным интервалам носило сложный характер, описываемый полиномом 2-го порядка ( $y=-2,62x^2+16,96x+25,66$ ). Наи-



меньшая доля серопозитивных детей выявлена в возрастных группах 1–3 года и 15–17 лет. Понятно, что при таком распределении не следовало ожидать заметной корреляционной связи, которая составила 0,36. По мере увеличения уровня АТ к RBD полиномиальная кривая вырождалась в линейную зависимость, свиде-



Структура серопревалентности АТ к SARS-CoV-2 у переболевших детей в период сентябрь–ноябрь 2021 г. (группа «реконвалесценты»)

Общее число детей группы «реконвалесценты» COVID-19 (n=97)		
	есть АТ к Nc, n, % (95% ДИ)	нет АТ к Nc, n, % (95% ДИ)
Есть АТ к RBD, n, % (95% ДИ)	57 58,5 (48,3–68,7)	32 33,0 (23,8–43,2)
Нет АТ к RBD, n, % (95% ДИ)	2 2,1 (0,2–7,2)	6 6,2 (2,3–13,0)

Здесь и в табл. 5 и 6: АТ – антитела; RBD – рецептор-связывающий антиген; Nc – нуклеокапсидный антиген; в ячейках: числитель: n – количество обследованных, человек, знаменатель: доля волонтеров, % (95% ДИ).

Таблица 5

Структура постинфекционного иммунитета у детей, переболевших COVID-19 в период с 2020 г. по сентябрь 2021 г., на 1–5-м этапах популяционного исследования (группа «анамнез»)

Общее число детей из группы «анамнез» COVID-19 (n=121)		
	есть АТ к Nc, n, % (95% ДИ)	нет АТ к Nc, n, % (95% ДИ)
Есть АТ к RBD, n, % (95% ДИ)	52 42,3 (34,5–51,2)	55 45,4 (36,4–54,8)
Нет АТ к RBD, n, % (95% ДИ)	1 0,8 (0,02–4,5)	13 10,7 (5,8–17,4)

Таблица 6

Структура постинфекционного иммунитета у не болевших детей (группа «бессимптомные»)

Общее число детей, не болевших манифестной формой COVID-19 (n=3449)		
	есть АТ к Nc, n, % (95% ДИ)	нет АТ к Nc, n, % (95% ДИ)
Есть АТ к RBD, n, % (95% ДИ)	1300 37,7 (36,1–39,3)	1391 40,3 (38,7–42,0)
Нет АТ к RBD, n, % (95% ДИ)	130 3,8 (3,2–4,5)	628 18,6 (17,3–19,9)

Результаты 3 проб были невалидны.

тельствующую о минимизации межвозрастных различий и соответствующего снижения значений коэффициента корреляции до 0,24, а при максимальном уровне АТ к RBD наблюдалась также и смена знака до –0,27.

Таким образом, на основании результатов исследований можно утверждать, что повышение уровня АТ к Nc и RBD сопровождается снижением серопревалентности и одновременно нивелирует межвозрастные различия.

В структуре гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 два рассмотренных выше антигена играют ведущую роль [26]. В этой связи мы оценили вклад АТ к Nc и RBD переболевших COVID-19 непосредственно перед обследованием, в разные периоды перед обследованием и серопозитивных детей, не болевших манифестной формой инфекции.

Из общей выборки в 3670 человек 97 детей перенесли манифестную форму COVID-19, что составило 2,7% (95% ДИ 2,2–3,2) (табл. 4).

Из всего числа реконвалесцентов 57 детей [58,8% (95% ДИ 48,3–68,7)] были серопозитивны сразу к Nc и RBD. Эта группа была обозна-

чена как дважды позитивная. В другой группе, состоявшей из 32 детей, серопозитивность выявлена только к RBD [33,0% (95% ДИ 23,8–43,3)]. В 3-й группе, состоявшей из 2 детей [2,1% (95% ДИ 0,2–7,2)], выявлены АТ только к Nc. Эти две группы были названы монопозитивными.

Таким образом, имеется три возможных вида серопозитивности среди детей: дважды позитивные: Nc+RBD+, монопозитивные: Nc+ или RBD+. Кроме того, была и 4-я группа, включавшая полностью серонегативных лиц. Они были названы дважды негативными: N–RBD–. Доля последних составила 6,2% (95% ДИ 2,3–13,0). Общая доля RBD-серопозитивных (RBD+Nc+ и RBD+Nc–) составила 91,8% (95% ДИ 84,4–94,4) и была статистически значимо выше общей доли Nc-позитивных (Nc+RBD+ и Nc+RBD–), доля которых составила 60,8% (95% ДИ 50,4–70,5) (p<0,01).

Наряду с реконвалесцентами, которые перенесли манифестную форму COVID-19, в когорте были дети, у которых заболевание наблюдалось в анамнезе в период с 2020 по сентябрь 2021 гг. Таковых в когорте оказалось 121 человек [3,3%

**Вклад серопревалентность АТ к аgs SARS-CoV-2 групп детей, отнесенная к серопревалентности когорты в целом (n=3667)**

Группа	Серопозитивность к антигенам, % (95% ДИ)		
	RBD+	Nc+	суммарно RBD+Nc
Реконвалесценты	2,4% (2,0–3,0)	1,6% (1,2–2,1)	2,4% (2,0–3,0)
Анамнез	2,9% (2,4–3,5)	1,4% (1,9–1,9)	3,0% (2,4–3,5)
Бессимптомные	73,4% (71,9–74,8)	39% (37,4–40,6)	76,9% (75,5–78,3)
В целом	78,8% (77,6–80,1)	6,6% (5,8–7,4)	82,3% (81,1–83,6)

(95% ДИ 2,7–3,9)]. По сравнению с реконвалесцентами COVID-19 различия статистически незначимы, но было интересно оценить, как долго сохраняется серопревалентность АТ к SARS-CoV-2 (табл. 5).

Доля дважды позитивных детей за период с июня 2020 г. по март 2021 г. сохранилась практически на том же уровне, что и в группе «реконвалесценты» (табл. 4). Небольшое снижение оказалось статистически незначимым; доля RBD-серопозитивных увеличилась в 1,3 раза, но это было статистически незначимо. Доля Nc-серопозитивных уменьшилась на одного человека, что также статистически незначимо. На этом фоне выросла доля дважды негативных (Nc–RBD–) в 2,2 раза. И хотя имеющиеся различия оказались также статистически незначимыми, тем не менее тенденция была вполне очевидной.

Приведенные данные относятся только к детям, которые в разные периоды мониторинга перенесли манифестную форму инфекции. Между тем хорошо известно, что дети в большинстве своем переносят COVID-19 в бессимптомной форме, при которой у них развивается полноценный гуморальный иммунный ответ [14, 27]. Учитывая, что мониторинг проводился более 18 мес., было важно оценить общую структуру серопревалентности АТ к SARS-CoV-2 без учета доли лиц с ранее перенесенной манифестной формой COVID-19.

В табл. 6 представлена структура постинфекционного иммунитета у детей, не болевших манифестной формой COVID-19 (группа «бессимптомные»). Таковых в когорте выявлено 3449 человек от всей когорты.

Прежде всего обращает на себя внимание высокая доля серопозитивных детей, не имевших проявлений манифестной инфекции: 97,3% (95% ДИ 96,8–97,8). Эти данные хорошо коррелируют с данными литературы и нашими предыдущими результатами о том, что значительная часть популяции детей переносит COVID-19 в бессимптомной форме, причем в ответ формируется полноценный постинфекционный иммунитет, хотя и менее напряженный, чем в ответ на вакцинацию [25, 28–30].

По итогу анализа серопревалентности к каждому из антигенов показано, что доля RBD+ составила 78,0% (95% ДИ 76,6–79,4), а доля

Nc+ – 41,5% (95% ДИ 39,8–43,1). Следует также отметить высокую долю дважды серонегативных волонтеров. Кроме структуры серопревалентности волонтеров к исследованным антигенам SARS-CoV-2, было важно определить вклад каждой группы волонтеров в суммарный показатель серопревалентности всей когорты. С этой целью мы суммировали число детей, имевших АТ отдельно по каждому антигену и суммарно по всем группам за исключением дважды негативных (табл. 7).

Как и следовало ожидать, наибольшая серопревалентность АТ наблюдалась к RBD, наименьшая – к Nc. Значительные различия в серопозитивности переболевших и бессимптомных можно было объяснить несопоставимостью выборок: 218 обследованных детей в группах «реконвалесценты» + «анамнез» против 3449 человек среди бессимптомных. Вместе с тем результаты обследования лиц, имевших в отдаленном анамнезе COVID-19, свидетельствуют о продолжительном сохранении гуморального иммунного ответа и переболевших. В то же время высокая серопревалентность лиц с бессимптомной формой инфекции свидетельствует о значительной распространенности не диагностированных случаев COVID-19 среди детей.

### Обсуждение

Проведенное в 2020–2021 гг. проспективное когортное исследование в модельных субъектах Российской Федерации позволило подробно осветить динамику серопревалентности АТ к SARS-CoV-2 группы населения в 26 регионах страны [8, 14, 15, 31–37]. Впервые создана и внедрена в практику методология оценки популяционного иммунитета и в период пандемии острой вирусной инфекции [38]. Выявлены территориальные и демографические особенности развития серопревалентности АТ к Nc и RBD [14, 31]. Мониторинговые исследования позволили также подтвердить известный в литературе факт широкого распространения бессимптомных форм COVID-19 [15, 30, 33, 37]. По результатам исследования также показано, что проводимая в 2021 г. массовая вакцинация населения привела к значимому росту серопревалентности АТ к Nc и RBD и формированию гибридного иммунитета.

Шестой этап мониторинга серопревалентности АТ к SARS-CoV-2, результаты которого

рассмотрены в данной статье, предусматривал проведение исследований только среди детей в возрасте 1–17 лет, численность которых по данным Росстата на 1 января 2021 г. составила более 22,6% от всего населения регионов [20]. Естественно, что вовлеченность детей в эпидемический процесс статистически значима даже с учетом того, что среди них реже наблюдается манифестная форма заболевания, которая чаще всего протекает с минимальными симптомами, а чаще всего бессимптомно [7, 39]. В то же время отсутствие коронавирусной симптоматики не исключает формирование гуморального иммунного ответа, проявляющегося в том числе секрецией АТ к Nc и RBD [30]. По результатам мониторинговых исследований среди детей, обследованных на 6-м этапе, доли серопозитивных к Nc и RBD составили соответственно 42,5% (95% ДИ 40,9–44,1) и 78,7% (95% ДИ 77,3–80,0). Различия между сравниваемыми показателями статистически значимы при  $p < 0,01$ . Следует отметить, что эти отличия наблюдались во всех обследуемых возрастных группах (рис. 2). Причем нам не удалось выявить заметной статистически значимой корреляционной связи между сравнивавшимися показателями серопревалентности АТ к Nc и RBD (рис. 3) Вероятно, одной из причин независимого варьирования показателей может быть меньшее время жизни АТ к Nc по сравнению с АТ к RBD, причем IgM и IgA снижаются даже быстрее, чем измеренные нами IgG [40].

Помимо доли детей, серопозитивных к SARS-CoV-2, было исследовано количественное содержание АТ. При анализе концентрационного и возрастного распределения АТ к Nc было установлено, что наибольшая доля волонтеров содержала в плазме циркулирующие АТ в пределах 31,3–126,6 ВАУ/ml. Эта доля имела статистически незначимый рост от группы детей младшего (1–3 года) до старшего (15–17 лет) возраста. Тенденция роста носила линейный характер (рис. 5). По мере увеличения уровня циркулирующих АТ доля серопозитивных волонтеров снижалась (рис. 5), причем первоначально восходящий тренд зависимости доли серопревалентности от возраста вида  $y = ax + b$  сменялся нисходящим вида  $y = -ax + b$ , а у лиц, содержащих АТ в количестве 502,5 ВАУ/ml, серопозитивность была практически одинаковой во всех возрастных группах и тренд изменения концентрации проходил параллельно оси ординат.

Распределение уровней anti-RBD АТ демонстрировало сходную динамику. При минимальном уровне АТ (22,6–220 ВАУ/ml) распределение описывалось полиномиальной кривой 2-й степени вида  $y = -ax^2 + bx + c$ . Минимальное количество отмечено у детей в возрасте 1–3 и 15–17 лет, а максимальное – в возрастной группе 11–14 лет. По мере увеличения уровня АТ кривая распределения превращалась в линейную; при концентрации anti RBD АТ в пределах 221–450 ВАУ/ml линейный тренд слабо понижался,

а при дальнейшем увеличении концентрации до  $>450$  ВАУ/мл слабо возрастал.

Таким образом, согласно итогам исследований, рост уровня циркулирующих АТ к Nc и RBD сопровождается снижением доли серопревалентности к антигенам SARS-CoV-2 среди детей и нивелирует межвозрастные отличия.

Хорошо известно, что формирование гуморального иммунитета к коронавирусу может проходить непосредственно после контакта с возбудителем (дни, недели) либо задолго до обследования (месяцы или годы) или в неустановленное время в результате перенесенной COVID-19-инфекции в бессимптомной форме. Первую группу волонтеров условно назвали «реконвалесцентами», вторую – «анамнез», третья группа получила название «бессимптомные» (табл. 4–6). Уровень серопозитивности одновременно к двум антигенам (RBD+N+) среди реконвалесцентов был незначительно выше, чем среди волонтеров группы «анамнез», но статистически значимо выше, чем среди бессимптомных ( $p < 0,001$ ). Иной была структура RBD+ серопозитивности: наибольшая доля отмечена в группе «анамнез», среди бессимптомных волонтеров доля серопозитивных была незначительно меньше, а наибольшее снижение (в 1,4 раза) наблюдалось среди реконвалесцентов. Точно рассчитать межгрупповые различия в Nc+ оказалось невозможно вследствие значительных различий в объемах выборок. В группе бессимптомных детей он составил 130 человек, а в остальных – в общей сложности 3 человека. Тем не менее на основании всей совокупности результатов удалось оценить общий вклад серопозитивных детей из сравнивавшихся групп в общий уровень гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 (табл. 7). В сумме он составил 82,3% (95% ДИ 81,1–83,6), причем наибольшая доля пришлась на бессимптомных детей – 76,9% (95% ДИ 75,5–78,3), вклад детей из двух других групп был почти в 30 раз меньше. Одной из возможных причин была несопоставимая разница в объемах выборок. Так, общая численность бессимптомных волонтеров составила 3667 человек, тогда как две других группы в совокупности включали всего 100 человек.

Таким образом, по результатам исследования показан наибольший вклад бессимптомных серопревалентных лиц в уровень гуморального иммунитета к COVID-19, высокий уровень которого позволил надеяться на постепенное снижение интенсивности эпидемии новой коронавирусной инфекции. Этот вывод вполне соответствует существующим представлениям о роли популяционного иммунитета в динамике пандемии SARS-CoV-2 [41–43]. Можно полагать, что активное формирование популяционного иммунитета в сочетании с начавшейся в последнее время вакцинацией как взрослого, так и детского населения может послужить главным фактором прекращения глобальной пандемии COVID-19.

## Закключение

Таким образом, в ходе нашего исследования, проведенного в декабре 2021 г., были получены следующие основные результаты.

1. Коллективный иммунитет среди детей к COVID-19 в целом по РФ составил: к Nc 42,5% (95% ДИ 40,9–44,1); к RBD – 78,7% (95% ДИ 77,3–80,0).

2. Коллективный иммунитет к Nc был неравномерно распределен по регионам РФ. Наибольшая доля серопозитивных детей выявлена в Свердловской области [70,3% (95% ДИ 60,4–79,0)]; наименьшая – в Ленинградской области [24,7% (95% ДИ 15,7–35,8)].

3. Коллективный иммунитет к RBD был относительно однородно распределен среди детей из всех регионов РФ и варьировал в пределах от 63,5% (95% ДИ 55,2–71,3) – Приморский край до 89,5% (95% ДИ 84,7–93,1) – Белгородская область. У всех обследованных детей доля серопозитивности к RBD была статистически значимо выше, чем к Nc ( $p < 0,001$ ).

4. При количественном определении АТ к Nc установлено, что среди серопозитивных образцов 45–49% проб содержали АТ в интервале 37,4–150 ВАУ/мл.

5. Близкие закономерности отмечены и при количественном анализе уровня АТ к RBD. Наибольшая доля (55–56%) обследованных содержала АТ на уровне 22,6–220 ВАУ/мл, причем максимальный уровень был установлен среди детей 4–6, 7–10 и 11–14 лет.

6. У лиц, перенесших манифестную форму COVID-19 за период с сентября по ноябрь 2021 г. (97 человек), специфические АТ к RBD и Nc выявлялись у 93,8% (95% ДИ 87,0–97,7) обследованных, причем в 91,5% (95% ДИ 86,4–98,4) это были АТ к RBD, а 58,5% (95% ДИ 48,3–68,7) содержали АТ как к RBD, так и к Nc.

7. Среди 3449 детей, не имевших в анамнезе манифестную форму COVID-19, суммарная серопозитивность к обоим антигенам SARS-CoV-2 составила 76,9% (95% ДИ 80,8–83,3), из которых 40,3% (95% ДИ 38,7–42,0) содержали АТ только к RBD, 3,8% (95% ДИ 3,2–4,5) – АТ только к Nc, а 37,7% (95% ДИ 36,1–39,3) содержали АТ одновременно к обоим антигенам.

8. При расчете серопозитивности к обоим антигенам на всю выборку численностью 3667 человек показано, что основной вклад в популяционный иммунитет вносят дети, перенесшие заболевание в бессимптомной форме, – 76,9%. Вклад детей, имевших в анамнезе манифестную форму заболевания, составил всего 5,4%. Суммарный уровень серопревалентности составил 82,3%.

**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  
Smirnov V.S.  0000-0002-2723-1496  
Andreeva E.E.  0000-0001-6687-7276  
Arbuzova T.V.  0000-0002-3074-8656  
Babura E.A.  0000-0002-4610-752X  
Balakhonov S.V.  0000-0003-4201-5828  
Bashketova N.S.  0000-0003-3609-0274  
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  
Gubanova A.V.  0000-0001-7222-081X  
Detkovskaya N.N.  0000-0002-7543-0633  
Ezhlova E.B.  0000-0002-8701-280X  
Zhimbayeva O.B.  0000-0003-0807-9588  
Zaitseva N.N.  0000-0001-5370-4026  
Zueva E.V.  0000-0002-4241-1452  
Ivanov V.A.  0000-0003-4512-8588  
Istoriik O.A.  0000-0003-1241-3534  
Kovalchuk I.V.  0000-0003-1253-7449  
Kozlovskikh D.N.  0000-0003-0360-7695  
Kombarova S.Y.  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  
Melnikova A.A.  0000-0002-5651-1331  
Mikhailova O.M.  0000-0003-3842-6368  
Milichkina A.M.  0000-0002-9421-7109  
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  
Penkovskaya N.A.  0000-0002-1585-0919  
Petrova O.A.  0000-0002-6252-1499  
Razumovskaya A.P.  0000-0001-5873-8612  
Samoilova L.V.  0000-0003-4836-9010  
Stepanova T.F.  0000-0002-6289-6274  
Trotsenko O.E.  0000-0003-3050-4472  
Khamitova I.V.  0000-0003-1966-7860  
Totolian A.A.  0000-0003-4571-8799

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus J.: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020; 395 (10224): 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
3. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2021; 1–21. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303.
4. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with COVID-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020; NEJMc2007617. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
5. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020; NEJMc2005073. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
6. Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years – United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021; 70 (3): 88–94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
7. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch. Med. Res.* 2022; 53 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
8. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А. и др. 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. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-97-106.
9. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur. Respir. J.* 2020; 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
10. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiub CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119 (3): 670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
11. Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity. *Cell.* 2018; 172 (1–2): 147–161.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
12. Felsenstein S, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (9): e514–e516. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30212-5.
13. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020; 19 (7): e13168. doi: 10.1111/acer.13168.
14. Popova AY, Smirnov VS, Andreeva EE, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses.* 2021; 13: 1648. doi: 10.3390/v13081648.
15. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., 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. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684.
16. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev.* 2021; 65: 101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
17. Hendricks CL, Green RJ. COVID-19 in children: Should we be worried? *S. Afr. Med. J.* 2020; 110 (9): 864–868. doi: 10.7196/SAMJ.2020.v110i9.15023.
18. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Midulla1 F. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur. Respir. J.* 2020; 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
19. Levy ER, Blumenthal J, Chiotos K. Coronavirus disease 2019 in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2021; 34 (5): 500–509. doi: 10.1097/QCO.0000000000000762.
20. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. М.: Росстат, 2021. URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediatank/Bul\\_chislen\\_nasel-pv\\_01-01-2021.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediatank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf). Дата доступа 02/03/2022.
21. Popova AY, Kasymov OT, Smolenski VY, et al. A cross sectional cohort study to assess the seroprevalence of SARS-CoV-2 specific antibodies in the Kyrgyz population in 2021. *Research Square.* 2021. Preprint. doi: 10.21203/rs.3.rs-1138128/v1.
22. Wald A, Wolfowitz J. Confidence Limits for Continuous Distribution Functions. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1939; 10 (2): 105–118. AvailATLe: [www.jstor.org/stATLe/2235689](http://www.jstor.org/stATLe/2235689). Дата доступа: 10.10.2021.
23. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than «Exact» for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician.* 1998; 52 (2): 119–126. doi: 10.2307/2685469.
24. Significant Difference Calculator (z-test). RADAR Research Company. URL: [https://radar-research.ru/software/z-test\\_calculator](https://radar-research.ru/software/z-test_calculator) (07.10.2021).
25. Wang RC, Murphy 4th CE, Kornblith AE, et al. SARS COV-2 anti-nucleocapsid and anti-spike antibodies in an emergency department healthcare worker cohort: September 2020 – April 2021. *Am. J. Emerg. Med.* 2022; 54: 81–86. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.055.
26. Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, et al. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (10): 2556–2564. doi: 10.1002/ppul.24981.
27. Cooper DM, Zulu MZ, Jankeel A, et al. SARS-CoV-2 acquisition and immune pathogenesis among school-aged learners in four diverse schools. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (5): 1073–1080. doi: 10.1038/s41390-021-01660-x.
28. Munro APS, Faust SN. COVID-19 in children: current evidence and key questions. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020; 33 (6): 540–547. doi: 10.1097/QCO.0000000000000690.
29. Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin. Immunol.* 2020; 220: 108588. doi: 10.1016/j.clim.2020.108588.
30. Sui Z, Dai X, Lu Q, et al. Viral dynamics and antibody responses in people with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6 (1): 181. doi: 10.1038/s41392-021-00596-2.
31. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации. А.Ю. Попова, ред. Саратов: Амирит, 2021.
32. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97 (5): 392–400. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-1>.
33. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. 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. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
34. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в ранний период пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2021; 20 (3): 8–18. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-8-18.
35. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б. и др. Популяционный иммунитет населения Южных регионов Дальнего Востока России к SARS-CoV-2. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6 (5): 253–273. doi: 10.29413/ATS.2021-6.5.25.
36. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Структура популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Красноярского края в эпидемию COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6 (3): 227–238. doi: 10.29413/ATS.2021-6.3.23.
37. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Новосибирской области на фоне пандемии COVID-19. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66 (4): 299–309. doi: 10.36233/0507-4088-54.
38. Попова А.Ю., Тоголян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11 (4): 609–616. doi: 10.15789/2220-7619-MFA-1770.
39. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr. Int. Child. Health.* 2021; 41 (1): 36–55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356.
40. Whitcombe AL, McGregor R, Craigie A, et al. Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 antibody dynamics in New Zealand. *Clin. Transl. Immunology.* 2021; 10 (3): e1261. doi: 10.1002/cti2.1261.
41. Randolph HE, Barreiro L. B Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52 (5): 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012.
42. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and metaanalysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020.
43. Kwok KO, Lai F, Wei WI, et al. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J. Infect.* 2020; 80 (6): e32–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.027.