

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К SARS-COV-2 НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ В ЭПИДЕМИЮ COVID-19

Попова А.Ю.¹,
Ежлова Е.Б.¹,
Мельникова А.А.¹,
Смирнов В.С.⁴,
Лялина Л.В.⁴,
Горяев Д.В.²,
Ходов Д.А.³,
Чепижко Т.Г.³,
Русин М.В.²,
Кузнецова Н.Н.³,
Безручко Е.Ю.³,
Кочергина А.С.³,
Каримов В.Р.³,
Шарова А.А.⁴,
Ветров В.В.⁴,
Тотоян А.А.⁴

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия (127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7, Россия).

² Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, Красноярск, Россия (660049, Красноярский край, Красноярск, ул. Каратанова, 21, Россия).

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае», Красноярск, Россия (660100, Красноярский край, Красноярск, ул. Академика Киренского, 71, Россия).

⁴ Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия (197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Россия).

Автор, ответственный за переписку:
Смирнов Вячеслав Сергеевич,
e-mail: vssmi@mail.ru

Статья поступила: 13.05.2021

Статья принята: 30.06.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение популяционного гуморального иммунитета SARS-CoV-2 населения Красноярского края в период эпидемии COVID-19.

Материалы и методы. Исследование выполнено в рамках проекта по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Российской Федерации по единой методике, разработанной Роспотребнадзором, при участии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, с учетом рекомендаций ВОЗ. В работе участвовало 2907 волонтеров, отобранных методом анкетирования online и рандомизации по возрастному и территориальному признакам. Все волонтеры были распределены на 7 возрастных групп: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 и более (70+) лет, включавших 246–449 человек. Тестирование популяционного иммунитета проводили в период формирования групп (1-этап), а затем ещё дважды с интервалом 6–8 недель. Из проб венозной крови, полученных от волонтеров, получали сыворотку, в которой иммуноферментным методом определяли антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2. Результаты анализировали методами непараметрической статистики: медиану, межквартильный интервал, коэффициент ранговой корреляции рассчитывали в статистическом пакете Excel. Доверительный интервал к показателям серопревалентности (95% ДИ) рассчитывали в статистическом пакете WinPeri (версия 11,65). Оценку статистической значимости различий проводили с уровнем вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты. Серопревалентность населения Красноярского края в течение 5-месячного периода серомониторинга выросла в 3,3 раза с 12,8% (95% ДИ 11,3–14,4) до 41,7% (95% ДИ 39,4–44,0), при этом группировка по возрастам не выявила каких-либо особенностей на всём протяжении исследования. Тренд к снижению заболеваемости сформировался на 6-й недели 2021 г. Серопревалентность реконвалесцентом после COVID-19 при первичном тестировании составила 61,5% (95% ДИ 40,6–79,8), среди лиц, контактировавших с больными COVID-19 или реконвалесцентами – 23,8% (95% ДИ 13,9–36,2). Среди волонтеров выявлено 347 серопозитивных лиц, из которых у 324 наблюдалось бессимптомное течение.

Заключение. Исследована структура популяционного гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 населения Красноярского края. Установлено что повышение серопревалентности до 41,7% (95% ДИ 39,4–44,0) сопровождалась снижением заболеваемости.

Ключевые слова: Коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, популяционный иммунитет, серопревалентность, заболеваемость, Красноярский край, население.

Для цитирования: Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Горяев Д.В., Ходов Д.А., Чепижко Т.Г., Русин М.В., Кузнецова Н.Н., Безручко Е.Ю., Кочергина А.С., Каримов В.Р., Шарова А.А., Ветров В.В., Тотоян А.А. 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/ABS. 2021-6.3.23

STRUCTURE OF HERD IMMUNITY TO SARS-COV-2 IN THE KRASNOYARSK REGION POPULATION IN THE COVID-19 EPIDEMIC

Popova A.Yu.¹,
Ezhlova E.B.¹,
Melnikova A.A.¹,
Smirnov V.S.⁴,
Lyalina L.V.⁴,
Goryaev D.V.²,
Khodov D.A.³,
Chepizhko T.G.³,
Rusin M.V.²,
Kuznetsova N.N.³,
Bezruchko E.Yu.³,
Kochergina A.S.³,
Karimov V.R.³,
Sharova A.A.⁴,
Vetrov V.V.⁴,
Totolian A.A.⁴

¹ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia (Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7, 127994 Moscow, Russian Federation).

² Rospotrebnadzor Administration for the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russia (Karatanova st., 21, 660049 Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russian Federation).

³ Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russia (Academician st. Kirensky, 71, 660100, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russian Federation).

⁴ St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia (st. Mira, 14, 197101, St. Petersburg, Russian Federation).

Corresponding author:
Vyacheslav S. Smirnov,
e-mail: vssmi@mail.ru

Received: 13.05.2021
Accepted: 30.06.2021
Published: 13.08.2021

ABSTRACT

Purpose. Determination of the SARS-CoV-2 population humoral immunity among the population of the Krasnoyarsk Territory during the COVID-19 epidemic.

Materials and methods. The study was carried out as a part of project for assessing population immunity to SARS-CoV-2 among the population of Russian Federation using unified methodology developed by Rospotrebnadzor, with the participation of the Research Institute for Epidemiology and Microbiology named by Pasteur, and taking into account the recommendations of the WHO. The work involved 2907 volunteers, selected by the online survey and randomization by age and territory. All volunteers were divided into 7 age groups: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 and older (70+), including a total 246–449 people. Population immunity testing was carried out during the formation of groups (1st stage), and then twice more, with the interval of 6–8 weeks. Serum was obtained from venous blood samples obtained from volunteers, in which antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid were determined by the enzyme immunoassay. The results were analyzed by methods of nonparametric statistics: median, interquartile range, rank correlation coefficient were calculated in the Excel statistical package. The confidence interval to seroprevalence indicators (95% CI) was calculated using the WinPepi statistical package (version 11.65). The statistical significance of the differences was assessed with a probability level of $p \leq 0.05$.

Results. The seroprevalence of the population of the Krasnoyarsk Territory during the 5-month period of seromonitoring had increased 3.3 times from 12.8% (95% CI 11.3–14.4) to 41.7% (95% CI 39.4–4.0), while the grouping by age had not revealed any peculiarities throughout the study. The trend towards a decrease in the incidence was formed on the 6th week of 2021. The seroprevalence of convalescents after COVID-19 during the initial testing was 61.5% (95% CI 40.6–79.8), among those who were in contact with patients with COVID-19 or convalescents – 23.8% (95% CI 13.9–36.2). Among the volunteers, 347 seropositive persons were identified, 324 of which were observed asymptomatic course.

Conclusion. The structure of the population humoral immunity to SARS-CoV-2 of the population of the Krasnoyarsk Territory has been investigated. It was found that an increase in seroprevalence to 41.7% (95% CI 39.4–4.0) was accompanied by a decrease in morbidity.

Key words: Coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, population immunity, seroprevalence, morbidity, Krasnoyarsk Territory, population.

For citation: Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Smirnov V.S., Lyalina L.V., Goryaev D.V., Khodov D.A., Chepizhko T.G., Rusin M.V., Kuznetsova N.N., Bezruchko E.Yu., Kochergina A.S., Karimov V.R., Sharova A.A., Vetrov V.V., Totolian A.A. Structure of herd immunity to SARS-COV-2 in the Krasnoyarsk region population in the COVID-19 epidemic. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 228–238. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.23

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдавшаяся в течение всего 2020 года пандемия новой коронавирусной (CoV) инфекции (COVID-19) не только не снизила интенсивности эпидемического процесса во всем мире, но ближе к концу 2020 года был отмечен значительный рост темпов заболеваемости, послуживший основанием для прогноза начала новой волны пандемии. По данным на 05 декабря 2020 года в мире зарегистрировано 66.955.703 случаев заражения, из которых на долю России приходится 2375546 человек [1]. Рост уровня заболеваемости наблюдался до конца года и только в первые недели 2021 г. появились первые признаки некоторого снижения заболеваемости.

Первый больной COVID-19 в Красноярском крае был официально зафиксирован 17 марта (12 неделя 2020 года). Инфекцию обнаружили у местного жителя, вернувшегося из Австрии [2]. Дальнейшая ситуация характеризовалась умеренным ростом числа заражений в летний период, сменившимся некоторой стабилизацией во второй половине августа – сентябре, которая с начала октября перешла в экспоненциальный рост и продолжалась до 48-й недели 2020 г. С 49-й недели рост уровня заболеваемости прекратился и сменился нисходящим трендом (рис. 2).

Как показали дальнейшие эпидемиологические наблюдения, представленные на Российском портале [1], восходящий тренд, наблюдавшийся с 41-й по 48-ю недели, сменился на 49-й неделе 2020 года нисходящим.

Подобная динамика могла быть следствием формирования популяционного иммунитета, как результата накопления числа переболевших пациентов [3]. Известно, что в крови, перенесших COVID-19, выявляются специфические антитела (АТ) против большого числа вирусных антигенов (АГ). Большая часть этих АТ достигает максимальной концентрации примерно к концу первого месяца [4, 5]. Специфические АТ к SARS-CoV-2 играют важнейшую роль в формировании индивидуального иммунитета у реконвалесцентов и в значительной степени определяют уровень популяционной невосприимчивости к инфекции. Из этого следует, что серологические методы определения гуморального иммунитета представляют собой важный инструмент мониторинга инфекционного процесса, позволяющий получить важную информацию о состоянии гуморального иммунитета к возбудителю (серопревалентности) и оценить вероятный прогноз динамики заболевания [6]. Среди основных АГ SARS-CoV-2, используемых для оценки серопревалентности, чаще всего применяют поверхностный spike АГ (Sag) вируса и нуклеокапсидный (Nc) АГ, выполняющий функцию «чехла» для вирусной РНК [7]. Известно, что Sag в большей мере определяет протективные антитела (АТ), тогда как Nc, хотя и связан с иммунитетом, чаще используется как серологический маркер инфекции [8]. Уровень серопревалентности может служить индикатором распространения SARS-CoV-2 в популяции [9]. Существует обратная зависимость между популяционным иммунитетом и уровнем заболеваемости.

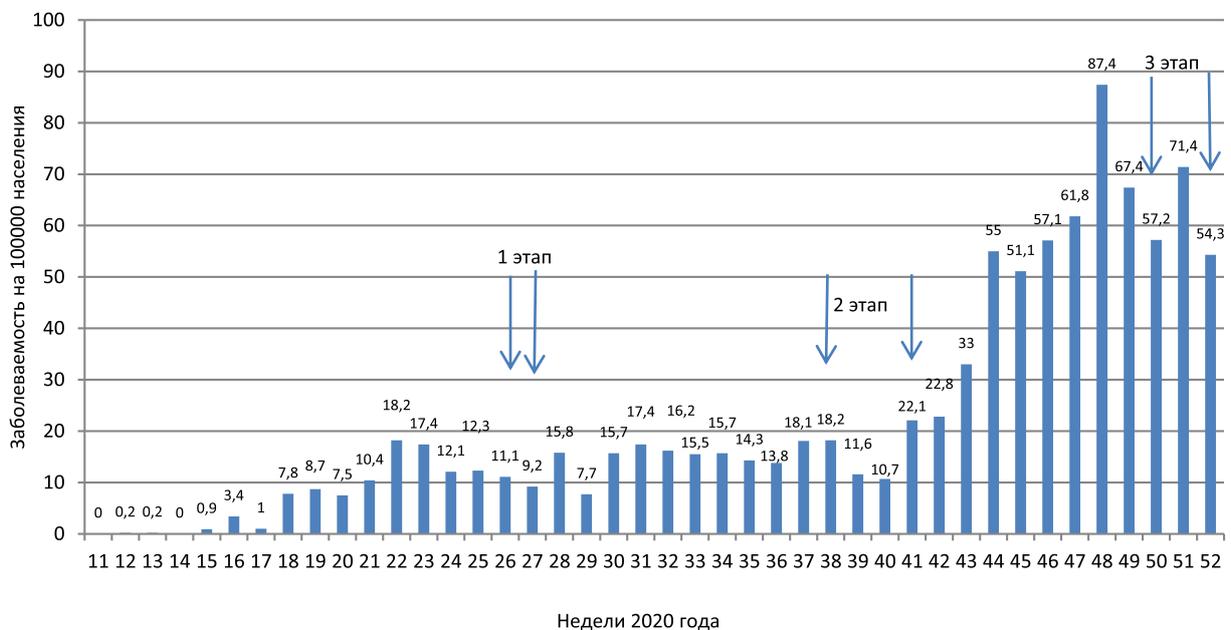


РИС. 1.
Понедельная динамика заражений SARS-CoV-2 населения Красноярского края. Стрелками отмечены этапы обследования волонтеров на серопревалентность: 0 (1-й) этап: с 22.06. по 24.07; 2-й этап: с 14.09 по 09.10; 3-й этап: с 10.12 по – 30.12.2020 г.

FIG. 1.
Weekly dynamics of SARS-CoV-2 infections in the population of the Krasnoyarsk Territory. Arrows mark the stages of seroprevalence examination of volunteers: 0 (1st) stage: from 22.06. Until 24.07; 2 stage: from 14.09 to 09.10; 3rd stage: from 10.12 to – 30.12. 2020.

Чем выше доля серопревалентных лиц в популяции, тем ниже уровень заболеваемости, и если начальной фазе эпидемии эта связь не очевидна, то при достижении определенного уровня эти факторы могут послужить причиной спонтанного угасания вспышки. Вышеупомянутый уровень был назван «базовым репродуктивным числом (R_0) [10]. В эпидемиологическом смысле он обозначает максимальное число субъектов, которых может заразить один больной в полностью восприимчивой популяции [10, 11]. Считается, что R_0 при COVID-19 варьирует в пределах от 2 до 6 [10]. Используя формулу: $1-1/R_0$ и выразив долю в процентах, получим порог популяционного иммунитета, при котором прекращается распространение заболевания. Применительно к SARS-CoV-2 он составляет 60% и выше [8, 10]. Другие исследователи называют более высокое значение R_0 – 5, 7, что соответствует порогу коллективного иммунитета, равному 82.5%. [12]. К сожалению, пока мир не подошел к данному пороговому уровню. Среднемировой показатель популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 варьирует в разных странах от 0.37% (95% ДИ 0.08–1.07) до 22.16% (95% ДИ 18.7–26.0) [9].

В Российской Федерации (РФ) исследования по определению популяционного иммунитета были развернуты в июне 2020 года. Средний уровень серопревалентности по территории РФ в августе 2020 года составил 18,0% (95% ДИ 10,4–24,2) , что минимум в 3 раза ниже порогового уровня популяционного иммунитета [10]. Начиная со 2-й половины сентября, в РФ

наблюдался непрерывный рост числа COVID-19, квалифицированный как вторая волна инфекции, что не могло не отразиться на состоянии коллективного иммунитета населения РФ.

Целью проведенного исследования было определение серопревалентности к Nc SARS-CoV-2 населения Красноярского края в период эпидемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в рамках проекта по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Российской Федерации по единой методике, разработанной Роспотребнадзором, при участии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, с учетом рекомендаций ВОЗ [13]. Программа исследования была рассмотрена и одобрена локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 64 от 26 мая 2020 г.). Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования и рандомизации по возрастному и территориальному принципам с применением облачных технологий. Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования.

Объем выборки определяли по формуле, согласно которой численность одной возрастной когорты составила 384 (246-449) человек [14].

ТАБЛИЦА 1
ИСХОДНАЯ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ У ЖИТЕЛЕЙ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

TABLE 1
BASELINE SEROPREVALENCE AMONG RESIDENTS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY OF DIFFERENT AGE GROUPS

Возрастная группа, лет	Число обследованных, человек	Наличие IgG AT		Серопревалентность % (95% ДИ)	
		Есть	Нет		
1–17	402	53	349	13,2 (10,0–16,9)	
В том числе:	1–6	122	16	106	13,1 (7,7–20,4)
	7–13	187	26	161	13,9 (9,3–19,7)
	14–17	93	11	82	11,8 (6,1–20,2)
18–29	409	62	347	15,2 (11,8–19,0)	
30–39	440	43	397	9,8 (7,2–12,9)	
40–49	441	49	392	11,1 (8,3–14,4)	
50–59	449	51	398	11,4 (8,6–14,7)	
60–69	420	56	364	13,3 (10,2–16,9)	
70 и более	246	33	213	13,4 (9,4–18,3)	
ИТОГО:	2807	347	2460	12,4 (11,2–13,6)	

Первоначально было протестировано на содержание АТ к Nc SARS-CoV-22807 человек. Обследованная когорта волонтеров была распределена на 7 возрастных групп, включавших от 246-ти до 449-ти человек (табл. 1). В связи с особенностями формирования иммунной системы у детей, первая возрастная группа была дополнительно разделена на три возрастных подгруппы: 1–6 лет, 7–13 лет и 14–17 лет. Когорта волонтеров состояла из 2000 женщин и 807 мужчин; иными словами, женщины участвовали в обследовании в 2,5 раза активнее мужчин.

Доля переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в лечебно-профилактическом учреждении, составила 0,9% (26 человек), а доля волонтеров, имевших признаки ОРЗ (рис. 4) в день обследования – 1,1% (31 человек).

Исследования были организованы в 33 населенных пунктах или районах края, однако, в 20 районах края численность обследованных волонтеров оказалась ниже порога репрезентативности (не менее 30 случаев), вследствие чего, полученные результаты не позволяют судить о серопревалентности на этих территориях, хотя они, разумеется, учтены в совокупности результатов по краю в целом.

На 2-м этапе обследовали тех же волонтеров, что и в самом начале, однако число составило 1595 человека, поскольку 213 волонтеров не явились на исследование. На 3-м этапе обследовали только 1808 лиц, абсолютное большинство которых участвовало в первых двух этапах.

Отбор проб крови, необходимую пробоподготовку, исследование на содержание АТ к нуклеокапсиду (Nc) SARS-COV-2, а также статистическую обработку полученных результатов проводили по ранее описанным методикам [13, 15]. Специфические Nc-АТ определяли с помощью диагностического набора, производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболенск) на иммуноферментном анализаторе *Thermo Scientific Multiscan FC*. Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении уровня *cutoff*.

Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики: рассчитывали медиану, верхний (Q75) и нижний (Q25) квартили, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена с по-

мощью статистического пакета Excel. Процент серопревалентности выражали в процентах. Расчет 95% доверительных интервалов серопревалентности проводили с помощью статистического пакета WinPeri (версия 11.65) и выражали в виде (95% ДИ). Там, где это было неприменимо, определяли ошибку доли [16]. Оценку статистической значимости различий проводили с уровнем вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. ВОЗРАСТНОЕ И ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ

Исходный уровень серопозитивности к Nc SARS-CoV-2 среди жителей Красноярского края составил 12,4 (95% ДИ 11,2–13,6) %. Некоторое превышение среднего значения отмечено у волонтеров в группе 18–29 лет, а практически такое же снижение – в группе 30–39 лет, однако, эти отклонения не достигали уровня статистически значимых различий. В отличие от ряда других территорий [17], результаты анализа серопревалентности в детской группе практически не отличались от среднего значения по краю в целом.

Серопревалентность не имела гендерных различий и составила: у мужчин – 12,1 (95% ДИ 9,9–14,6) % у женщин – 12,5 (95% ДИ 11,0–13,9) %.

При распределении доли серопревалентных волонтеров по районам области было установлено (табл. 2), что среди населенных пунктов Красноярского края с репрезентативной выборкой (более 30 обследованных) максимальная доля серопозитивных выявлена в г. Дивногорске 23,9 (95% ДИ 12,6–38,8) %, минимальная – в Канске 2,4 (95% ДИ 0,3–8,4) %.

Учитывая, что различия в серопревалентности между Лесосибирском и Канском, сопровождались определенными отличиями в уровне заболеваемости, можно было ожидать существование некоторой связи между показателями и в других населенных пунктах края. К сожалению, это предположение не оправдалось. Коэффициент корреляции между показателями заболеваемости и серопревалентности составил всего 0.2834, что существенно ниже порогового значения. Стало понятно, что при той серопревалентности, которая сформировалась к лету 2020 года (табл. 1), не имело смысла ожидать какого-либо влияния популяционного иммунитета на заболеваемость.

ТАБЛИЦА 2
УРОВЕНЬ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ РАЙОНОВ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Район Красноярского края*	Число обследованных, человек.	Наличие IgG АТ		Серопревалентность, (95 % ДИ) %	Заболеваемость, 0/0000
		Есть	Нет		
Ачинск	82	9	73	11 (5,1-19,8)	50,0
Дивногорск	46	11	35	23,9 (12,6-38,8)	61,6
Енисейск	37	1	36	2,7 (0,1-14,2)	27,8

TABLE 2
LEVEL OF SEROPREVALENCE AMONG RESIDENTS OF DIFFERENT DISTRICTS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY

Железногорск	31	7	24	22,6 (9,6-41,1)	14,0
Заозерный	62	10	52	16,1 (8,0-27,7)	6,6
Канск	83	2	81	2,4 (0,3-8,4)	19,1
Кежемский	32	2	30	6,3 (0,8-20,8)	12,0
Красноярск	1920	245	1675	12,8 (11,3-14,3)	45,3
Лесосибирск	84	18	66	21,4 (13,2-31,7)	27,7
Минусинск	65	2	63	3,1 (0,4-10,7)	22,7
Назарово	46	5	41	10,9 (3,6-23,6)	32,2
Норильск	37	6	31	16,2 (6,2-32,0)	45,9
Сосновоборск	47	4	43	8,5 (2,4-20,4)	13,1
Шарыпово	96	8	88	8,3 (2,4-20,4)	42,5

Примечание * - в таблицу не включены данные по населенным пунктам и районам, где количество обследованных волонтером было меньше 30 человек (города: Боготол, Бородино Зеленогорск, Игарка; районы: Богучанский, Большемуртинский, Емельяновский, Ермаковский, Иланский, Каратузский, Краснотуранский, Нижнеингашский, Пировский, Саянский, Сухобузимский, Таймырский, Ужурский, Уярский, Шушенский).

Note * - the table does not include data on settlements and districts where the number of people surveyed by the volunteer was less than 30 people (cities: Bogotol, Borodino Zelenogorsk, Igarka; districts: Boguchansky, Bolshemurtinsky, Emelyanovsky, Ermakovsky, Ilansky, Karatuzsky, Krasnoturansky, Nizhneingashsky, Pirovsky, Sayansky, Sukhobuzimsky, Taimyrsky, Uzhursky, Uyarsky, Shushensky).

2. РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЭТАПНОГО МОНИТОРИНГА СЕРОПОЗИТИВНОСТИ К SARS-COV-2 КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Поскольку в начальный период исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 вакцины находились только в стадии разработки, представляло интерес оценить динамику формирования популяционного иммунитета в ответ на рост заболеваемости (рис. 1) С этой целью провели описанный выше трехэтапный серомониторинг (табл. 3).

Результаты серомониторинга показали, что на первом этапе уровень серопревалентности составил всего около 21% от порогового [10]. Ко 2-му этапу он вырос практически в 2 раза ($p < 0,05$), а к 3-му ещё на 17,3% ($p < 0,05$), и хотя он составил около 65% от принятого в литературе [10], этого оказалось достаточно для последующего снижения заболеваемости, зафиксированного на 49-й неделе (рис. 1), а с 7-й недели 2021 г., перешедшей в устойчивый тренд на снижение, продолжавшийся до 17-й недели (срок наблюдения (рис. 2)).

Полученные данные дают основание предполагать, что снижение заболеваемости может начинаться при меньшем, чем считается, значении R_0 в пределах 1,8–2,2, что согласно приведенной выше формуле соответствует серопревалентности от 45 до 55%. Насколько приведенный минимальный порог популяционного иммунитета соответствует реальной эпидемической обстановке покажут соответствующие исследования.

3. УРОВЕНЬ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ ИЛИ ИМЕВШИХ КОНТАКТ С БОЛЬНЫМИ COVID-19

Среди 26 человек, имевших в анамнезе официально подтвержденный диагноз COVID-19, доля серопревалентных составила 61,5 (95% ДИ 40,6–79,8) %, что в 5 раз превышает среднее значение по всей ко-

горте волонтеров. Подобный результат представляется вполне адекватным и свидетельствует об активном гуморальном иммунитете у реконвалесцентов [18] Особенностью эпидемического процесса при COVID-19 является высокая контагиозность и соответственно риск контактной передачи [19], причем до 86% контактных лиц остаются нераспознанными и могут поддерживать дальнейшее распространение инфекции [20]. На основании результатов обследования лиц, имевших бытовые и/или производственные контакты с больными или реконвалесцентами COVID-19, доля серопревалентных составила 23,8% (95% ДИ 15,2–72,3), что в 1,9 раза больше, чем в среднем по всей когорте. Эти сведения можно трактовать как свидетельство явной роли больных, реконвалесцентов и контактных лиц в распространении COVID-19.

Среди волонтеров была выявлена еще одна группа – бессимптомные лица с положительными результатами определения РНК вируса в полимеразной цепной реакции (ПЦР). В обследованной когорте таковых было 12 человек, среди них процент серопозитивных составил 41,7% (95% ДИ 15,2–72,3), что в 3,4 раза выше, чем в среднем по всей когорте. При анализе этих данных, возникает вопрос: следует ли считать этих лиц бессимптомными носителями и какова их роль в эпидемическом процессе? Поиск ответа на этот вопрос может быть предметом дальнейших исследований.

4. ОЦЕНКА ДОЛИ БЕССИМПТОМНЫХ ФОРМ

В рамках данной статьи бессимптомными считали серопозитивных лиц, у которых отсутствовали какие-либо клинические симптомы COVID-19. Всего в когорте насчитывался 671 волонтер (табл. 4). Будучи распределены по возрастному признаку, они продемонстрировали близкие показатели, варьировавшие в пределах 92–98%. Из этого ряда несколько выбиваются участники из возрастной группы 40–49 лет показав-

ТАБЛИЦА 3
СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К NC SARS-COV-2 В ОСЕННЕ-ЗИМНИЙ ПЕРИОД 2020 ГОДА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

TABLE 3
THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY TO NC SARS-COV-2 IN THE AUTUMN-WINTER PERIOD OF 2020 AMONG THE POPULATION OF THE KRASNODAR TERRITORY

Возрастная группа, лет	1-й этап		2-й этап		3-й этап		
	Объем группы, человек	Серопозитивность, (95 % ДИ) %	Объем группы, человек	Серопозитивность, (95 % ДИ) %	Объем группы, человек	Серопозитивность, (95 % ДИ) %	
1-17	230	16,1 (11,6-21,5)	221	24,9 (19,3-31,1)	232	44,4 (37,9-51,0)#	
В том числе	1-6	55	14,5 (6,5-26,7)	53	30,2 (18,3-44,3)	56	41,1 (28,1-5,0)
	7-13	121	18,2 (11,8-26,2)	116	21,7 (14,5-30,2)	123	47,5 (38,1-6,4)
	14-18	54	13,0 (5,4-24,9)	53	26,4 (15,3-40,3)	54	40,7 (27,6-4,9)
18-29	218	13,8 (9,5-19,1)	181	29,3 (22,8-36,5) *	218	42,7 (36,0-49,5)	
30-39	291	9,3 (6,2-13,2)	249	25,3 (20,0-31,2) *	294	37,4 (31,9-3,2)#	
40-49	331	12,1 (8,8-16,1)	298	25,2 (20,3-30,5)*	334	42,2 (36,9-47,7)#	
50-59	324	10,2 (7,1-14,0)	292	21,6 (17,0-6,7) *	328	46,6 (41,2-,2)#	
60-69	290	14,5 (10,6-19,1)	259	22,8 (17,8-28,4)	291	37,0 (31,6-2,9)#	
70 и более	112	18,9 (12,0-27,2)	95	22,1 (14,2-31,8)	111	41,4 (32,2-1,2)#	
Итого	1796	12,8 (11,3-14,4)	1595	24,4 (22,3-26,6)*	1808	41,7 (39,4-4,0)#	

Примечания. Даты проведения исследований: 1-й этап: с 22.06. по 24.07; 2-й этап: с 14.09 по 09.10; 3-й этап: с 10.12 по -30.12. Объем группы – число лиц в каждой возрастной группы, позитивных по Nc-AT к SARS-CoV-2, участвовавших в исследованиях на последующих этапах; 70+ волонтеры в возрасте 70 лет и старше Звездочкой отмечены статистически значимые различия с результатами 1-го этапа (p<0,05); решеткой отмечены статистически значимые различия с результатами 2-го этапа (p<0,05).

Notes. Dates of research: 1st stage: from 22.06 until 24.07; 2nd stage: from 14.09 to 09.10; 3rd stage: from 10.12 to -30.12. Group size - the number of people from the age group, positive for Nc-AT to SARS-CoV-2, who participated in the studies at subsequent stages; 70+ volunteers aged 70 and over The asterisk marks statistically significant differences with the results of the 1st stage (p <0.05); the grid marks statistically significant differences with the results of the 2nd stage (p <0.05).

шие 88% долю лиц с бессимптомным течением. Столь высокие результаты неизбежно вызывают вопрос относительно судьбы этих волонтеров. Обладают ли они надлежащим иммунитетом к заражению SARS-CoV-2 или это те люди, которые и формируют иммунную прослойку среди населения?

С первого взгляда можно сделать единственный вывод о том, что среди серопревалентных волонтеров большинство составляют бессимптомные. Необходимо

отметить, что эти результаты получены при однократном обследовании, которое могло дать завышенные результаты [21]. Считается, что серопревалентные лица возможно разделить на две категории: полностью бессимптомные, у которых COVID-19 протекает и заканчивается в виде инapparантной формы и пресимптомные, у которых симптомы появятся позднее проведенного тестирования [21]. Показано, что полностью бессимптомными на протяжении всей ин-

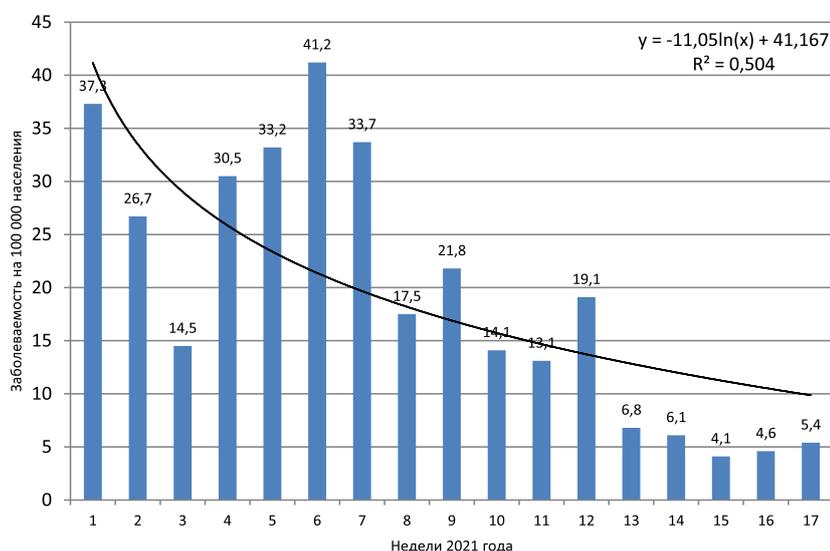


РИС. 2.
Понедельная регистрация заболеваемости населения Краснодарского края COVID-19 в 2021 году.

FIG. 2.
Weekly registration of the incidence of COVID-19 in the population of the Krasnodar Territory in 2021.

ТАБЛИЦА 4

ДОЛЯ ЛИЦ С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИНФЕКЦИИ ИЗ ОБЩЕГО ЧИСЛА СЕРОПОЗИТИВНЫХ ЖИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

TABLE 4

THE PROPORTION OF PEOPLE WITH ASYMPTOMATIC INFECTION FROM THE TOTAL NUMBER OF SEROPOSITIVE RESIDENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY

Возрастная группа, лет	Число обследованных, человек	Число серопозитивных, человек	В том числе лиц с бессимптомным течением	Доля лиц с бессимптомным течением %, (M±m)
1 – 17	103	53	50	94,3±2,3
18 – 29	119	62	57	91,9±2,5
30 – 39	85	43	42	97,7±1,6
40 – 49	92	49	43	87,8±3,4*
50 – 59	99	51	48	94,1±2,4
60 – 69	109	56	53	94,6±2,2
70 и более	64	33	31	93,3±3,1
ИТОГО:	671	347	324	93,4±0,9

Примечания. * различия статистически значимы по сравнению со средним значением по группе. В табл. 4 приведена ошибка доли. Расчет 95 % ДИ при такой доле бессимптомных лиц неприменим.

Notes. * differences are statistically significant compared to the group mean. Table 4 shows the share error. Calculating a 95% CI for this proportion of asymptomatic individuals is not applicable.

фекции остается от 40 до 45% инфицированных лиц [22]. У остальных в дальнейшем появляются те или иные симптомы. Оценивая роль бессимптомных пациентов в эпидемическом процессе при COVID-19, ряд авторов указывает, что вирус обладает значительной способностью быстро распространяться среди людей, не вызывая при этом каких-либо проявлений инфекционного процесса, но сохраняя способность вызывать заболевание в течение продолжительного времени (более 2-х недель) [22, 23]. Учитывая, что большинство подобных больных чаще всего даже не подозревает наличия у них COVID-19 в форме бессимптомного течения, это может послужить одной из предпосылок распространения инфекции среди восприимчивой популяции. Отметим, что сплошной мониторинг населения на наличие вируса или АТ к нему представляет собой труднореализуемую задачу как по логистическим, так и по финансовым причинам. Из сказанного следует, что наиболее реалистичным инструментом борьбы с COVID-19 – массовая иммунизация населения вакцинами против коронавируса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Красноярского края составил 12,4 (95% ДИ 11,2–13,6) %. Тестирование, проведенное через 6 недель, показало рост серопревалентности в 1,9 раза, а 3-е исследование, через 10 недель, показало дальнейшее увеличение доли серопозитивных лиц ещё в 1,7 раза до 41,7 (95% ДИ 39,4–44,0) %. И хотя уровень популяционного гуморального иммунитета не достиг порогового значения [8], тем не менее, его оказалось достаточно для устойчивого снижения заболеваемости COVID-19 в 1-м квартале 2021 г. (рис. 2). В отличие от некоторых других субъектов РФ [17, 24],

не установлено каких-либо статистически значимых отличий доли серопозитивных детей от показателя популяционной серопревалентности в других возрастных группах (табл. 1).

Исследование серопревалентности в населенных пунктах и районах было проведено однократно в период формирования когорт волонтеров. К сожалению, среди 33 населенных пунктов и районов края, сформировать репрезентативные группы волонтеров удалось только в 15-ти. Среди подобных групп наибольшая серопревалентность была отмечена в Дивногорске – 23,9% (95% ДИ 12,6–38,8) , наименьшая – в Канске, составившая 2,4% (95% ДИ 0,3–8,4) . Нам не удалось выявить какой-либо корреляционной связи между заболеваемостью и серопревалентностью или плотностью населения в населенных пунктах края.

Среди групп волонтеров, которые могли играть некоторую роль в распространении SARS-CoV-2 среди населения края, выделяли реконвалесцентов и лиц, имевших верифицированный контакт с больными COVID-19. Отдельно выделяли группу лиц, у которых в отсутствие каких-либо иных симптомов был выделен вирус методом ПЦР и наконец, у 31 волонтера были выявлены симптомы острого респираторного заболевания (ОРЗ) в момент обследования.

Среди реконвалесцентов серопревалентность была отмечена в 61,5% (95% ДИ 40,6–79,8) . Вызывает вопрос: почему так мало? Поскольку диагноз COVID-19 был установлен в лечебном учреждении, можно было ожидать наличия циркулирующих АТ у 100% волонтеров, однако этого не произошло. В этой связи возникает вопрос: сформировался ли клеточный иммунитет у серонегативных реконвалесцентов и насколько велик риск повторного заражения? Вероятно, это предмет дальнейших исследований.

Среди лиц, имевших бытовой и/или производственный контакт с больными или реконвалесцентами COVID-19, серопревалентность выявили в 23,8 (95% ДИ 13,9–36,2) % случаев, что в 1,9 раза выше, чем в целом по когорте. Этот факт подтверждает высокую контагиозность патогенного вируса. По некоторым данным, уровень инфицированности этих лиц может достигать 86%. Большая часть из них остается нераспознанной и может участвовать в дальнейшем распространении инфекции [20].

Особый интерес вызывает группа бессимптомных волонтеров, у которых выявлена РНК вируса методом ПЦР. С одной стороны, это может свидетельствовать о возможном участии этих лиц в распространении вируса SARS-CoV-2 среди восприимчивого населения [25]. С другой стороны, ПЦР-тест, выполненный недостаточно квалифицированным исследователем, может послужить источником ложноположительных результатов [26].

Последняя группа, заслуживающая отдельного анализа, это серопозитивные волонтеры с бессимптомным течением инфекции. Серопревалентных в когорте Краснодарского края было выявлено 347 человек, из которых 324 отнесены к категории бессимптомных (93,4±0,9%). Это группа неизменно вызывает большой интерес. Некоторые аспекты этого феномена уже обсуждались выше. Отметим только, что это достаточно распространенное явление, свидетельствующее о значимом вкладе бессимптомных лиц в распространении COVID-19, поскольку продолжительность вiremии у них значительно выше, чем у пациентов с симптомами [25]. Кроме того, у лиц с бессимптомным течением инфекции наблюдаются сниженная выработка АТ, в том числе и нейтрализующих, на фоне более легкого течения со скудными симптомами в легких, и слабо выраженной воспалительной реакцией с низкими уровнями цитокинов и хемокинов [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие эпидемии COVID-19 сопровождается ростом популяционного иммунитета к патогенному вирусу. Вместе с тем, спонтанное нарастание невосприимчивости вследствие перенесенной инфекции развивается не столь быстро и не сопровождается нарастанием иммунитета до уровня, при котором происходит спонтанное угасание эпидемического процесса. Достичь этого уровня возможно только при условии массовой вакцинации против SARS-CoV-2.

В период серомониторинга популяционный иммунитет совокупного населения Краснодарского края увеличивался с 12,8 (95% ДИ 11,3–14,4) % на 1-м этапе тестирования до 41,7 (95% ДИ 39,4–44,0) % – на 3-м. Общий рост составил 3,26 раза. Не удалось выявить статистически достоверных демографических отличий в пределах когорты на каждом этапе обследования. Показано, что после перенесенной COVID-19 антитела обнаруживались в 61,5% реконвалесцентов, а доля серопревалентных среди лиц, контактировавших с ре-

конвалесцентами или больными COVID-19, увеличилась примерно в 1,5 раза. Среди серопозитивных волонтеров доля бессимптомных форм в целом составила 93,4%.

Полученные данные могут быть использованы при планировании и проведении противоэпидемических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коронавирус. Статистика коронавируса в России и мире. *Доступно на:* <https://coronavirus-monitor.info>. [Дата доступа: 10.05.2021]
2. О подтвержденном случае новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в Красноярском крае. *Доступно на:* <https://kraszdrazh.ru/news/8174> [Дата доступа: 10.05.2021]
3. To KK-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL-L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10 (1): 507–535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291
4. Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity.* 2020; 52 (6): 971–977. e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
5. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients Observational Study. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511
6. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmaier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1033–1036. doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5/
7. Burgess S, Ponsford MJ, Gill D. We underestimate seroprevalence of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020; 370: m3364. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3364>
8. Wu C, Qavi AJ, Hachim A, Kaviani N, Cole AR, Moyle AB, et al. Characterization of SARS-CoV-2 N protein reveals multiple functional consequences of the C-terminal domain. *BioRxiv.* 2020: 404905. doi.org/10.1101/2020.11.30.404905
9. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3). doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020
10. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52 (5): 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
11. Lourenço J, Paton R, Thompson C, Klenerman P, Gupta S. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *MedRxiv.* 2029; 2004229. doi.org/10.1101/2020.03.24.2004229
12. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Front Immunol.* 2020; 11: 586781. doi: 10.3389/fimmu.2020.586781
13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В. 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
14. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics*

in Medicine. 1998; 17:857–887. doi: 10.1002/(sici) 1097–0258 (19980430) 17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e

15. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В., и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3:114–123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123

16. Стандартная ошибка доли. *Доступно на: https://stataliz.info/statistica/opisaniedannyx/dispersiya-istandardnaya-oshibka-doli* [Дата доступа: 9.05.2021]

17. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов 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. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684

18. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020; 20155374. doi: 10.1101/2020.07.18.20155374

19. 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. doi: 10.3201/eid2607.200282

20. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020; 368 (6490): 489–493. doi: 10.1126/science.abb3221

21. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Occurrence and transmission potential of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020; 17 (9): e1003346. doi: 10.1371/journal.pmed.1003346

22. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *A Narrative Review Ann Intern Med*. 2020; 173 (5): 362–367. doi: 10.7326/M20-3012

23. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S.-m, Hayashi K. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 154–155. doi: 10.1016/j.ijid. 2020.03.020

24. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Пяташина М.А., Сизова Е.П., Юзлибаева Л.Р., и др., Характеристика серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстана на фоне COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2020; 97 (6): 518–528. doi: doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-2

25. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26:1200–1204 doi: 10.1038/s41591-020-0965-6

26. Mouliou DS, Gourgoulis KI. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021: 1–10. doi: 10.1080/17476348.2021.1917389

REFERENCES

1. Coronavirus. Coronavirus Statistics in Russia and the World *Available from: https://coronavirus-monitor.info* [Date of access: 05/10/2021]

2. Confirmed case of a new coronavirus infection COVID-2019 in Krasnoyarsk region. *Available from: https://krazsdrav.ru/news/8174*. [date of access: 05/10/2021]

3. To KK-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL-L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10 (1): 507–535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291

4. Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020; 52 (6): 971–977. e3. doi: 10.1016/j.immuni. 2020.04.023

5. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients Observational Study. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511

6. Amanat, F, Stadlbauer, D, Strohmeyer, S. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1033–1036. doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5/

7. Burgess S, Ponsford MJ, Gill D. We underestimate seroprevalence of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020; 370: m3364. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.m3364

8. Wu C, Qavi AJ, Hachim A, Kaviani N, Cole AR, Moyle AB, et al. Characterization of SARS-CoV-2 N protein reveals multiple functional consequences of the C-terminal domain. *BioRxiv*. 2020; 404905. doi.org/10.1101/2020.11.30.404905

9. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3). doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020

10. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 52 (5): 737–741. doi: 10.1016/j.immuni. 2020.04.012

11. Lourenço J, Paton R, Thompson C, Klenerman P, Gupta S. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *MedRxiv*. 2020; 2004229. doi.org/10.1101/2020.03.24.2004229

12. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Front Immunol.* 2020; 11: 586781. doi: 10.3389/fimmu.2020.586781

13. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V. Population immunity to SARS-CoV-2 among the population of St. Petersburg during the COVID-19 epidemic. *Problems of especially dangerous infections*. 2020; 3: 124–130. (In Russian). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130

14. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*. 1998; 17: 857–887. doi: 10.1002/(sici) 1097–0258 (19980430) 17: 8 <857:: aid-sim777> 3.0.co; 2-e

15. Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Historian OA, Mosevich OS, Lyalina LV, et al. Assessment of population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Leningrad Region during the COVID-19 epidemic. *Problems of especially dangerous infections*. 2020; 3: 114–123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123 (In Russian)

16. Standart error of fraction. *Available from: https://stataliz.info/statistica/opisaniedannyx/dispersiya-istandardnaya-oshibka-doli* [Date of access: 9.05.2021]

17. Popova AYU, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bulanov MV, et al. Features of the formation of seroprevalence of the population of the Russian Federation to the SARS nucleocapsid -CoV-2 in the first wave of the COVID-19 epidemic. *Infection and immunity*. 2021.11 (2): 297–323. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684 (In Russian)

18. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Dynamics and significance of the antibody

response to SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv*. 2020; 20155374. doi: 10.1101/2020.07.18.20155374

19. 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. doi: 10.3201/eid2607.200282

20. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020; 368 (6490): 489–493. doi: 10.1126/science.abb3221

21. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Occurrence and transmission potential of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (9): e1003346. doi: 10.1371/journal.pmed.1003346

22. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 362–367. doi: 10.7326/M20-3012

23. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S.-m, Hayashi K. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 154–155. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.020

24. Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, Patyashina MA, Sizova EP, Yuzlibaeva LR, et al. Characterization of seroprevalence to SARS-CoV-2 among the population of the Republic of Tatarstan against the background of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97 (6): 518–528. doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-2. (In Russian)

25. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26: 1200–1204 doi: 10.1038/s41591-020-0965-6

26. Mouliou DS, Gourgoulis KI. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021: 1–10. doi: 10.1080/17476348.2021.1917389

Сведения об авторах

Попова Анна Юрьевна – Руководитель службы. Доктор медицинских наук, профессор. Руководитель. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Адрес: 127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Тел.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: depart@gsen.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2567-9037>

Ежлова Елена Борисовна – кандидат медицинских наук. Заместитель руководителя. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Тел.: +7 (499) 973-26-90. e-mail: ezhlova_eb@rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Мельникова Альбина Андреевна – кандидат медицинских наук. Заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Тел.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: melnikova_aa@gsen.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Смирнов Вячеслав Сергеевич – Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: +7 (911) 948-59-22; e-mail: vssmi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2723-1496>

Лялина Людмила Владимировна – Доктор медицинских наук, профессор. Заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: +7 (812) 233-44-70; email: lyalina@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Горяев Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук. Руководитель. Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю. 660049 г. Красноярск ул. Каратанова, 21. Тел.: +7 (391) 226-89-50; e-mail: goryaev_dv@24.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6450-4599>

Ходов Дмитрий Анатольевич – Главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-01; e-mail: fguz@24.rosпотребmadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1618-361>

Татьяна Геннадьевна Чепижко – Заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел. +7 (391) 202-58-01; e-mail: chepizhko_tg@24.rosпотребmadzor.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2230-4844>

Русин Максим Владимирович – Начальник отдела эпидемиологического надзора. Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю. 660049 г. Красноярск ул. Каратанова, 21. Тел.: +7 (391) 226-89-63; e-mail: rusin_mv@24.rosпотребmadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9681-2456>

Кузнецова Надежда Николаевна – Заведующая лабораторией вирусологических исследований. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rosпотребmadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9693-0795>

Безручко Екатерина Юрьевна – Врач лаборатории вирусологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rosпотребmadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5638-2093>

Кочергина Анастасия Станиславовна – Врач лаборатории вирусологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rosпотребmadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7223-1057>

Каримов Вадим Равильевич – Биолог лаборатории вирусологических исследований. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае. 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rosпотребmadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3194-5210>

Шарова Алёна Александровна – Младший научный сотрудник Группы эпидемиологического мониторинга и прогнозирования ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: 89819451309; e-mail: Alenasharova21@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2086-7480>

Ветров Вячеслав Вячеславович – Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14; e-mail: vvv-3@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6557-9290>

Тотоян Арег Артемович – Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор. Директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: +7 (812) 233-20-92; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Information about authors

Anna Yu. Popova – Head of Service Doctor of Medical Sciences, Professor. Leader. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Address: 127994, Moscow, Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7. Tel.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: depart@gsen.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2567-9037>

Elena B. Ezhlova – Candidate of Medical Sciences. Deputy Head. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Address: 127994, Moscow, Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7. Tel.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: ezhlova_eb@rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Albina A. Melnikova – candidate of Medical Sciences. Deputy Head of the Epidemiological Surveillance Department. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Address: 127994, Moscow, Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7. Tel.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: melnikova_aa@gsen.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Vyacheslav S. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of St. Petersburg Pasteur Institute. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: +7 (911) 948-59-22; e-mail: vssmi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2723-1496>

Lyudmila V. Lyalina – Doctor of Medical Sciences, Professor. Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: +7 (812) 233-44-70; e-mail: lyalina@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Dmitry V. Goryaev – Candidate of Medical Sciences. Leader. Rosпотребнадзор Administration in the Krasnoyarsk Territory. 660049 Krasnoyarsk st. Karatanova, 21. Tel.: +7 (391) 226-89-50; e-mail: goryaev_dv@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6450-4599>

Dmitry A. Khodov – Chief physician of Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-01; e-mail: fguz@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1618-361>

Tatiana G. Chepizhko – Deputy Chief Physician, FBUZ Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-01; e-mail: chepizhko_tg@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2230-4844>

Maxim V. Rusin – Head of the Department of Epidemiological Surveillance. Rosпотребнадзор Administration in the Krasnoyarsk Territory. 660049, Krasnoyarsk, Karatanova st., 21. Tel.: +7 (391) 226-89-63; e-mail: rusin_mv@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9681-2456>

Nadezhda N. Kuznetsova – Head of the Virological Research Laboratory. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9693-0795>

Ekaterina Yu. Bezruchko – Doctor of the laboratory of virological research. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5638-2093>

Anastasia S. Kochergina – Doctor of the laboratory of virological research. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7223-1057>

Vadim R. Karimov – Biologist of the Virological Research Laboratory. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3194-5210>

Alena A. Sharova – Junior Researcher, Group of Epidemiological Monitoring and Forecasting, St. Petersburg Pasteur Institute. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: 89819451309; e-mail: Alenasharova21@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2086-7480>

Vyacheslav V. Vetrov – Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute. 197101, St. Petersburg, st. Mira, 14, e-mail: vvv-3@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6557-9290>

Areg A. Totolian – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor. Director. St. Petersburg Pasteur Institute. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: (812) 233-20-92; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>