

Научная статья

УДК 616.9-036.1-053.2

DOI: 10.17816/pmj41113-23

ДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ К SARS-CoV-2 ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

*И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова**

Читинская государственная медицинская академия, Российская Федерация

DYNAMICS OF FORMATION OF ANTIBODIES TO SARS-CoV-2 AFTER CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

*I.K. Bogomolova, V.N. Peregoedova**

Chita State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Оценить уровень антител SARS-CoV-2-IgM и SARS-CoV-2-IgG у детей с COVID-19 в острый период и на протяжении одного года наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании проанализированы образцы крови на наличие антител класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 от 119 детей в возрасте 11 [10,1; 11,2] лет с COVID-19 в остром периоде (29,4 % бессимптомная, 51,3 % – легкая и 19,3 % среднетяжелая форма), а также определены SARS-CoV-2-IgG в динамике наблюдения за пациентами через один ($n = 55$), 6 ($n = 33$) и 12 ($n = 32$) месяцев от момента выписки из стационара. Уровни поверхностного гликопротеина S SARS-CoV-2, включая рецептор-связывающий домен – RBD, измерялись в различные моменты времени с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень коэффициента позитивности IgM на SARS-CoV-2 изначально оказался отрицательным у 86,6 % детей с COVID-19. Исходная (на момент поступления в стационар) сероконверсия составила 38,7 %, которая увеличилась до 96,7 % через месяц и до 100 % через 12 месяцев соответствующего последующего наблюдения. Не обнаружено статистически значимых различий в отношении персистенции IgG в зависимости от возраста и степени тяжести COVID-19.

Выводы. Коронавирусная инфекция вызывает длительный ответ антител класса IgG к SARS-CoV-2, который сохраняется на протяжении года наблюдения и усиливается к 12 месяцам после инфекции независимо от степени тяжести COVID-19.

Ключевые слова. COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, антитела IgG и IgM, дети.

© Богомолова И.К., Перегоедова В.Н., 2024

тел.: +7 914 494 04 34

e-mail: v.peregoedova@mail.ru

[Богомолова И.К. – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов; Перегоедова В.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов].

© Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., 2024

tel. +7 914 494 04 34

e-mail: v.peregoedova@mail.ru

[Bogomolova I.K. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Medical and Dental Faculties; Peregoedova V.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics of Medical and Dental Faculties].

Objective. To estimate the level of antibodies to SARS-CoV-2-IgM and SARS-CoV-2-IgG in children with COVID-19 in acute period and during 1 year period of follow-up after coronavirus infection.

Materials and methods. Blood samples for the presence of IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 were analyzed in 119 children aged 11.0 [10.1; 11.2] with COVID-19 in the acute period (29.4 % asymptomatic, 51.3 % mild and 19.3 % moderate), and SARS-CoV-2-IgG in the dynamics of the follow-up after 1 ($n=55$), 6 ($n=33$) and 12 ($n=32$) months from the moment of discharge from the hospital in a prospective cohort study. The levels of SARS-CoV-2 surface glycoprotein S, including the receptor-binding domain – RBD were measured at different time by using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The level of IgM positive rate for SARS-CoV-2 was initially negative in 86.6 % of children with COVID-19. The original seroconversion (on admission to the hospital) was 38.7 % and it increased to 96.7 % in 1 month and to 100 % in 12 months of observation. There were no statistically significant differences in IgG persistence depending on the age and course of COVID-19.

Conclusions. The new coronavirus infection causes a long-term response of IgG antibodies to SARS-CoV-2 which persists for one year of observation and increases by 12 months after the infection regardless of the severity of COVID-19.

Key words. COVID-19, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, IgG and IgM antibodies, children.

ВВЕДЕНИЕ

Новый человеческий коронавирус SARS-CoV-2 является высококонтагиозным, вызываемое заболевание COVID-19 может привести к значительной заболеваемости и смертности у части пациентов [1]. У детей инфекция SARS-CoV-2 протекает бессимптомно или в легкой форме, однако дети подвержены развитию тяжелых проявлений COVID-19 и связанного с ним постинфекционного мультисистемного воспалительного синдрома [2]. При этом тяжесть COVID-19 коррелирует с величиной иммунного ответа хозяина против SARS-CoV-2, а дети и подростки с легкой или бессимптомной формами коронавирусной инфекции также могут давать сильный и стойкий ответ антител [3].

Лабораторные методы диагностики SARS-CoV-2 преимущественно основаны на обнаружении вирусной РНК в выделениях пациентов методом полимеразной цепной реакции и на выявлении антител (иммуноглобулинов М и G) в сыворотке крови [4].

Иммунный ответ против SARS-CoV-2 играет решающую роль в определении клинического исхода как у взрослых, так и у детей [5]. Иммунитет к SARS-CoV-2, вызванный ес-

тественной инфекцией, вероятно, опосредован комбинацией гуморального и клеточного иммунитета [6]. В исследовании, сравнивающем детей и взрослых, выявили разные иммунные профили при коронавирусной инфекции, коррелирующие с менее тяжелыми исходами у детей [7].

Иммунные факторы защиты от SARS-CoV-2 не идентифицированы, хотя нейтрализующие антитела все чаще признаются в качестве основного медиатора защиты [8].

Исследования тяжелого острого респираторного синдрома (MERS) и ближневосточного респираторного синдрома (SARS) показали, что вирусспецифические антитела обнаружены у 80–100 % пациентов через две недели после появления симптомов [9; 10].

У большинства взрослых при коронавирусной инфекции возникает ответ IgG, который может сохраняться как минимум 12 месяцев [11]. У выздоровевших серопозитивных взрослых имеется до 89 % защиты от повторного заражения тем же штаммом [12]. Напротив, доля детей, инфицированных SARS-CoV-2 с сероконверсией, неизвестна, особенно среди пациентов с бессимптомной или легкой формами COVID-19. У детей также могут быть отчетливые иммунные реакции,

которые модулируют клиническую тяжесть [7]. Ранее существовавшие антитела к сезонным коронавирусам человека также могут способствовать защите детей от SARS-CoV-2 на определенном уровне [13]. Многие аспекты врожденного и адаптивного иммунного ответа у детей еще не полностью охарактеризованы из-за ограниченного количества исследований в этой популяции. Гуморальный ответ на SARS-CoV-2 остается плохо изученным, при этом хорошо описан в клинических испытаниях иммунологический ответ на вакцины, а характеристика и устойчивость сероконверсии неясны, данные об уровнях IgG после COVID-19 в динамике наблюдения ограничены.

Цель исследования – оценить уровень антител SARS-CoV-2-IgM и SARS-CoV-2-IgG у детей с COVID-19 в острый период и на протяжении одного года наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном когортном исследовании приняли участие 119 детей с COVID-19 из ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы, которая на момент выполнения работы являлась единственным моностационаром, принимавшим пациентов с коронавирусной инфекцией на территории Забайкальского края.

Для контроля распространения коронавирусной инфекции государственными органами приняты превентивные меры и даны рекомендации о госпитализации всех детей с COVID-19, включая бессимптомные формы, для соблюдения социальной дистанции между людьми и предотвращения распространения вируса SARS-CoV-2.

Критерии включения: возраст 0–17 лет, положительный результат на SARS-CoV-2, наличие согласия родителей/детей на уча-

стие в исследовании. Критерии невключения: дети старше 17 лет, отрицательный результат теста на выявление SARS-CoV-2, отказ родителей (законных представителей) или детей на участие в исследовании.

Диагноз COVID-19 основан на критериях согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 24.04.2020).

Демографические данные, информация о положительных ПЦР-тестах на SARS-CoV-2, анамнезе заболевания, сопутствующей патологии, наследственности собраны из электронной базы историй болезни.

Все включенные случаи подтверждены полимеразной цепной реакцией с использованием мазков из носа и ротоглотки. В период проведения исследования детям и подросткам вакцинация против COVID-19 не проводилась. За время наблюдения повторных инфекций не зарегистрировано.

Форма тяжести коронавирусной инфекции у 35 (29,4 %) детей классифицирована как бессимптомная, но с положительным тестом на SARS-CoV-2 (I группа), у 61 (51,3 %) ребенка – как легкая (II группа), 23 (19,3 %) пациента находились в среднетяжелом состоянии (III группа). Медиана возраста детей составила 11 [10,1; 11,2] лет, 53,8 % из обследованных мальчики. Дополнительно детей разделили по возрасту: 1-я подгруппа – 0–6 лет ($n = 21$), 2-я подгруппа – 7–17 лет ($n = 98$).

Чтобы проанализировать напряженность гуморального иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции, определены SARS-CoV-2-IgG в динамике наблюдения за пациентами через один ($n = 55$), 6 ($n = 33$) и 12 ($n = 32$) месяцев от момента выписки из стационара.

Образцы крови для исследования отобраны в течение 48 ч от момента госпитализа-

ции у всех 119 детей и протестированы на наличие антител класса IgM и IgG к поверхностному гликопротеину S SARS-CoV-2, включая рецептор-связывающий домен (RBD) в сыворотке крови. Исследование проведено с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (фирма АО «Вектор-Бест», Новосибирская область) в соответствии с инструкциями производителя. Уровни антител выражали в S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение, результаты $> 1,1$ S/CO считались положительными, $> 0,8$ S/CO и $< 1,1$ S/CO – сомнительными, $< 0,8$ S/CO – отрицательными.

Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получено от участников старше 15 лет или родителей (законных представителей) детей в возрасте до 15 лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол № 101 от 15.04.2020). Работа проведена в соответствии с Кодексом этики (Хельсинкская декларация).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics

Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США). Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_1; Q_3$), категориальные переменные – как абсолютные значения и проценты (%). Оценка вариаций уровней изучаемых маркеров в сыворотке крови между двумя независимыми группами осуществлялась с помощью критерия Манна – Уитни (U). Межгрупповые различия по одному количественному признаку для сравнения трех и более независимых групп проанализированы с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису (H). Статистическая значимость различий при парных сравнениях между зависимыми выборками оценивались с применением критерия Уилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Серологическое тестирование на SARS-CoV-2 при поступлении в стационар в большинстве (86,6 %) случаев продемонстрировало отсутствие ответа антител IgM у детей с COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Уровень коэффициента позитивности SARS-CoV-2-IgM и SARS-CoV-2-IgG в зависимости от формы тяжести COVID-19 у детей разного возраста при поступлении

Форма тяжести COVID-19	Уровень КП* IgM, n/ %			Уровень КП IgG, n/ %		
	отрицательный $< 0,8$ S/CO	сомнительный $\geq 0,8$ и $< 1,1$ S/CO	положительный $> 1,1$ S/CO	отрицательный $< 0,8$ S/CO	сомнительный $\geq 0,8$ и $< 1,1$ S/CO	положительный $> 1,1$ S/CO
Бессимптомная, $n = 23$	19/82,6	3/13	1/4,3	15/65,2	0/0	8/34,8
Легкая, $n = 61$	54/88,5	4/6,6	3/4,9	35/57,4	1/1,6	25/40,9
Среднетяжелая, $n = 35$	30/85,7	1/2,9	4/11,4	17/48,6	5/14,3	13/37,1
Всего, $n = 119$	103/86,6	8/6,7	8/6,7	67/56,3	6/5,0	46/38,7

Примечание: * – уровень коэффициента позитивности (КП).

Положительные результаты тестирования на антитела класса IgM к поверхностному гликопротеину S (Spike) SARS-CoV-2 в сыворотке крови обнаружены у 6,7 % пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, из них у 4,3 % – с бессимптомной, у 4,9 % – с легкой и у 11,4 % – со среднетяжелой формой заболевания.

Серопревалентность (положительные антитела IgG к SARS-CoV-2) на момент госпитализации составила 38,7 %. Не имели антител IgG 56,3 % пациентов с положительной ПЦР на SARS-CoV-2, сомнительные результаты зафиксированы у 5 % детей. Обнаружено, что 34,8 % пациентов первой, 40,9 % второй и 37,1 % детей третьей группы дали положительный результат на SARS-CoV-2-IgG.

Медиана уровня SARS-CoV-2-IgM при бессимптомной форме коронавирусной инфекции составила 0,37 [0,35; 0,55] S/CO и соответствовала значениям при легкой (0,27 [0,27; 0,56] S/CO; $p = 0,533$) и средней степени тяжести COVID-19 (0,28 [0,27; 0,73] S/CO; $p = 0,661$). Бессимптомное течение инфекции SARS-CoV-2 характеризовалось сывороточной концентрацией IgG, равной 0,41 [0,39; 2,86], и не отличалось от показателей при легкой (0,49 [0,37; 2,99] S/CO; $p = 0,439$) и среднетяжелой (0,75 [1,76; 3,14] S/CO; $p = 0,551$) формах. Не установлено статистической разницы в содержании IgM и IgG между пациентами II и III групп ($p = 0,734$ и $p = 0,894$ S/CO соответственно).

Титры антител в зависимости от формы тяжести коронавирусной инфекции у детей разного возраста представлены в табл. 2. Результаты исследования показали повышение титра антител IgG к SARS-CoV-2 у пациентов в возрастной группе 0–6 лет со среднетяжелой формой COVID-19, по сравнению с уровнем при бессимптомной и легкой формах заболевания, при этом не отмечено статистически значимых различий содержания

антител класса IgM и IgG в зависимости от возраста детей и формы тяжести заболевания ($p > 0,05$). Так как не установлено статистически значимых различий в уровне антител класса IgM и IgG у детей разного возраста, дальнейшее динамическое наблюдение исследуемых групп проводилось среди детей в возрасте 0–17 лет.

Медиана уровня SARS-CoV-2-IgG при динамическом наблюдении через месяц после перенесенной коронавирусной инфекции составила 9,55 [8,15; 10,90], что статистически значимо выше в 12 раз аналогичных данных в острый период (0,81 [0,79; 3,74]; $p = 0,000$). К 6-му месяцу от даты выписки из стационара уровень IgG к SARS-CoV-2 оказался 10,38 [8,97; 10,25], что статистически значимо выше, чем при первом исследовании (0,92 [0,87; 2,48]; $p = 0,000$).

Доля серопозитивных пациентов (IgG к SARS-CoV-2) достигла максимальных (100 %) значений – 10,12 [8,63; 10,34] – при их определении через 12 месяцев, по сравнению с результатами, полученными через один и 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции (96,4 и 96,9 % соответственно, табл. 3).

Серологическое тестирование на COVID-19 продемонстрировало сероконверсию IgG у всех детей через 12 месяцев наблюдения, включая пациентов с бессимптомной формой, тогда как в острый период заболевания SARS-CoV-2-IgG зарегистрирован у 38,7 %.

Известно, что IgM обеспечивают первую линию защиты при вирусных инфекциях, в то время как продукция IgG отстает от IgM и отвечает за долговременный иммунитет и память [14]. Согласно предыдущему отчету о SARS в 2003 г., IgM выявляли в крови пациентов через 3–6 дней после дебюта заболевания, тогда как IgG можно было обнаружить через 8 дней от начала

Таблица 2

**Титры антител при поступлении в зависимости от формы тяжести
коронавирусной инфекции у детей разного возраста**

Ig (S/CO)	Исследуемая группа						Тестовая статистика		
	I, n = 23		II, n = 61		III, n = 35		Краскела – Уоллиса, df = 3	Манна – Уитни	
	0–6 лет, n = 7	7–17 лет, n = 16	0–6 лет, n = 7	7–17 лет, n = 54	0–6 лет, n = 7	7–17 лет, n = 28		сравнение внутри групп	сравнение исследуемых подгрупп
1	2	3	4	5	6				
IgM	0,49 [0,40; 0,65]	0,30 [0,30; 0,55]	0,27 [0,27; 0,54]	0,27 [0,27; 0,58]	0,50 [0,50; 1,28]	0,28 [0,28; 0,67]	U = 3,45; p = 0,632	U ₁₋₂ = 43,5, p ₁₋₂ = 0,402; U ₃₋₄ = 185,5, p ₃₋₄ = 0,937; U ₅₋₆ = 65,0, p ₅₋₆ = 0,172	U ₁₋₃ = 20,0, p ₁₋₃ = 0,562; U ₁₋₅ = 21,5, p ₁₋₅ = 0,701; U ₃₋₅ = 18,0, p ₃₋₅ = 0,404; U ₂₋₄ = 427,5, p ₂₋₄ = 0,950; U ₂₋₆ = 216,0, p ₂₋₆ = 0,845; U ₄₋₆ = 739,0, p ₄₋₆ = 0,868
IgG	0,44 [0,44; 4,08]	0,37 [0,36; 2,85]	0,31 [0,30; 1,68]	0,49 [0,49; 3,23]	3,30 [3,20; 8,35]	0,69 [0,67; 2,13]	U = 3,90; p = 0,564	U ₁₋₂ = 46,5, p ₁₋₂ = 0,524; U ₃₋₄ = 151,5, p ₃₋₄ = 0,396; U ₅₋₆ = 62,5, p ₅₋₆ = 0,143	U ₁₋₃ = 20,0, p ₁₋₃ = 0,564; U ₁₋₅ = 16,0, p ₁₋₅ = 0,277; U ₃₋₅ = 15,0, p ₃₋₅ = 0,225; U ₂₋₄ = 363,0, p ₂₋₄ = 0,334; U ₂₋₆ = 211,5, p ₂₋₆ = 0,760; U ₄₋₆ = 696,0, p ₄₋₆ = 0,557

Таблица 3

Динамика титра антител SARS-CoV-2-IgG у детей после перенесенного COVID-19

Постковидный срок	Уровень КП Ig G, n/%		
	отрицательный < 0,8 S/CO	сомнительный ≥ 0,8 и < 1,1 S/CO	положительный > 1,1 S/CO
Один мес., n = 55	2/3,6	0/0	53/96,4
6 мес., n = 33	1/3,0	0/0	32/96,9
12 мес., n = 32	0/0	0/0	32/100,0

инфекции [15]. Другие авторы [16; 17], изучающие серопозитивность на антитела к SARS-CoV-2 у детей, сообщили о более низких показателях, чем те, которые обнаружены в нашей работе. Так, A. Rostami et al.

опубликовали метаанализ, в котором установлено, что распространенность антител к SARS-CoV-2 среди населения моложе 19 лет составляет 2,3 % [16]. По данным национального реестра Испании серопозитив-

ность на SARS-CoV-2 выявлена у 12,5 % взрослых и 7,7 % детей [17]. Наше исследование показало, что уровень IgG против SARS-CoV-2 на момент госпитализации уже относительно высок (38,7 %), что согласуется с предыдущим исследованием, в котором обнаружен ранний и высокий уровень ответа IgG против SARS-CoV-2 [18]. Высокая частота положительных IgG на ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 может быть связана с тем, что некоторые пациенты с COVID-19 не имеют симптомов в первые дни после заражения [19]. Согласно данным литературы, у 97,5 % людей симптомы появляются в течение 11,5 сут [20]. Зафиксированная дата начала заболевания может быть позже даты заражения из-за бессимптомного течения, что объясняет высокий уровень IgG в течение первой недели болезни [21].

Длительный иммунный ответ SARS-CoV-2, продемонстрированный в ходе динамического наблюдения за детьми, перенесшими коронавирусную инфекцию, в нашей работе, совпадает с таковым у коронавируса, связанного с SARS-CoV [22]. Исследователи сообщили, что антитела класса IgG непрерывно определялись в течение двух лет у пациентов, выздоровевших от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV [23].

Кроме того, в литературе представлены предыдущие исследования [21; 24; 25], которые подтверждают наши выводы о высоких значениях уровня коэффициента позитивности IgG к SARS-CoV-2. Так, титры антител класса IgG оставались повышенными против белка S и RBD в 96 и 99 % случаев соответственно [24]. У 95,3 % пациентов, включенных в работу K. Li, через пять недель после появления симптомов обнаруживали IgG против SARS-CoV-2 [21]. Iyer et al. обследовали 343 пациентов и показали, что IgG сохранялись в течение 90 дней после появления симптомов [25]. Liguozhu et al. опубли-

ковали информацию о том, что свыше 60 % взрослых через семь месяцев после появления симптомов по-прежнему оставались положительными на IgG независимо от формы тяжести COVID-19 [26]. В исследовании A.L. Whitcombe 96 % пациентов имели анти-S-белковый IgG выше исходного уровня через 4–8 месяцев после заражения [24]. У детей Иркутской области после перенесенной подтвержденной новой коронавирусной инфекции антитела обнаруживались в 66,1 % наблюдений и сохранялись до 10–15 месяцев к нуклеокапсиду и до 15–18 месяцев – к RBD SARS-CoV-2 [27]. Оценка уровней IgG к SARS-CoV-2 после COVID-19 у детей продемонстрировала, что наиболее высокий уровень антител сохранялся в течение 2–4 месяцев после перенесенного заболевания [28].

Таким образом, необходимо более длительное наблюдение за детьми, инфицированными SARS-CoV-2, чтобы установить продолжительность гуморальной защиты в этой популяции. Требуются дальнейшие исследования для выяснения роли долгосрочных гуморальных реакций у детей после заражения SARS-CoV-2 и их связь с защитой от повторных инфекций. Отслеживание динамических изменений SARS-CoV-2-IgG может дать дополнительную информацию для диагностики, мониторинга, прогнозирования COVID-19, разработки новых вакцин.

Выводы

У 6,7 % детей с коронавирусной инфекцией на момент госпитализации обнаружены положительные уровни коэффициента позитивности антител класса IgM к SARS-CoV-2, тогда как общий уровень сероконверсии составил 38,7 %. Дети, перенесшие COVID-19, начиная с первого месяца от

момента выписки из стационара, демонстрируют нарастание количества титра антител SARS-CoV-2-IgG. Большинство детей, инфицированных SARS-CoV-2, сохраняют положительный серологический ответ через шесть месяцев после заражения. Антитела класса IgG к SARS-CoV-2 сохраняются до 12 месяцев после инфекции независимо от степени тяжести COVID-19.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Ravichandran S., Tang J., Grubbs G., Lee Y., Pourhashemi S., Hussaini L., Lapp S.A., Jerris R.C., Singh V., Chabroudi A., Anderson E.J., Rostad C.A., Khurana S. SARS-CoV-2 immune repertoire in MIS-C and pediatric COVID-19. *Nat Immunol.* 2021; 22 (11): 1452–1464. DOI: 10.1038/s41590-021-01051-8.
3. Garrido C., Hurst J.H., Lorang C.G., Aquino J.N., Rodriguez J., Pfeiffer T.S., Singh T., Semmes E.C., Lugo D.J., Rotta A.T., Turner N.A., Burke T.W., McClain M.T., Petzold E.A., Permar S.R., Moody M.A., Woods C.W., Kelly M.S., Fouda G.G. Asymptomatic or mild symptomatic SARS-CoV-2 infection elicits durable neutralizing antibody responses in children and adolescents. *JCI Insight.* 2021; 6 (17): e150909. DOI: 10.1172/jci.insight.150909.
4. Mou D., Feng H., Cao R., Weng X., Zhao L., Yang L., Jin R., Chen W. Profile of specific antibodies to the SARS-CoV-2. *J Med Microbiol.* 2021; 70 (3): 001335. DOI: 10.1099/jmm.0.001335.
5. Petrara M.R., Bonfante F., Costenaro P., Cantarutti A., Carmona F., Ruffoni E., Di Chiara C., Zanchetta M., Barzon L., Donà D., Da Dalt L., Bortolami A., Pagliari M., Plebani M., Rossi P., Cotugno N., Palma P., Giaquinto C., De Rossi A. Asymptomatic and Mild SARS-CoV-2 Infections Elicit Lower Immune Activation and Higher Specific Neutralizing Antibodies in Children Than in Adults. *Front Immunol.* 2021; 12: 741796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741796.
6. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y.L., Hafezi M., Chia A., Chng M.H.Y., Lin M., Tan N., Linster M., Chia W.N., Chen M.I., Wang L.F., Ooi E.E., Kalimuddin S., Tambyah P.A., Low J.G., Tan Y.J., Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020; 584 (7821): 457–462. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z.
7. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S., Szabo P.A., Wells S.B., Dogra P., Gray J., Idzikowski E., Stelitano D., Bovier F.T., Davis-Porada J., Matsuoto R., Poon M.M.L., Chait M., Mathieu C., Horvat B., Decimo D., Hudson K.E., Zotti F.D., Bitan Z.C., La Carpia F., Ferrara S.A., Mace E., Milner J., Moscona A., Hod E., Porotto M., Farber D.L. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021; 22 (1): 25–31. DOI: 10.1038/s41590-020-00826-9.
8. Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med.* 2021; 27 (7): 1147–1148. DOI: 10.1038/s41591-021-01432-4
9. Hsueh P.R., Huang L.M., Chen P.J., Kao C.L. & Yang P.C. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 1062–1066.

10. Park W.B., Perera R.A., Choe P.G., Lau E.H., Choi S.J., Chun, J.Y., Oh M.D. Kinetics of Serologic Responses to MERS Coronavirus Infection in Humans, South Korea. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (12): 2186–2189. DOI: 10.3201/eid2112.151421. (2015).
11. Feng C., Shi J., Fan Q., Wang Y., Huang H., Chen F., Tang G., Li Y., Li P., Li J., Cui J., Guo L., Chen S., Jiang M., Feng L., Chen L., Lei C., Ke C., Deng X., Hu F., Tang X., Li F. Protective humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 persist up to 1 year after recovery. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 4984. DOI: 10.1038/s41467-021-25312-0.
12. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E., Matthews P.C., Howarth A., Hatch S.B., Marsden B.D., Cox S., James T., Warren F., Peck L.J., Ritter T.G., de Toledo Z., Warren L., Axten D., Cornall R.J., Jones E.Y., Stuart D.I., Screaton G., Ebner D., Hoosdally S., Chand M., Crook D.W., O'Donnell A.M., Conlon C.P., Pouwels K.B., Walker A.S., Peto T.E.A., Hopkins S., Walker T.M., Jeffery K., Eyre D.W. Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021; 384 (6): 533–540. DOI: 10.1056/NEJMoa2034545.
13. Ng K.W., Faulkner N., Cornish G.H., Rosa A., Harvey R., Hussain S., Ulferts R., Earl C., Wrobel A.G., Benton D.J., Roustan C., Bolland W., Thompson R., Agua-Doce A., Hobson P., Heaney J., Rickman H., Paraskevopoulou S., Houlihan C.F., Thomson K., Sanchez E., Shin G.Y., Spyer M.J., Joshi D., O'Reilly N., Walker P.A., Kjaer S., Riddell A., Moore C., Jebson B.R., Wilkinson M., Marshall L.R., Rosser E.C., Radziszewska A., Peckham H., Ciurtin C., Wedderburn L.R., Beale R., Swanton C., Gandhi S., Stockinger B., McCauley J., Gamblin S.J., McCoy L.E., Cherepanov P., Nastouli E., Kassiotis G. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020; 370 (6522): 1339–1343. DOI: 10.1126/science.abe1107.
14. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020; 92 (9): 1518–1524. DOI: 10.1002/jmv.25727.
15. di Mauro G., Scavone C., Rafaniello C., Rossi F., Capuano A. SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106519. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106519.
16. Rostami A., Sepidarkish M., Leeflang M.M.G., Riabi S.M., Nourollahpour Shiadeh M., Esfandyari S., Mokdad A.H., Hotez P.J., Gasser R.B. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (3): 331–340. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.020.
17. Pollán M., Pérez-Gómez B., Pastor-Barriuso R., Oteo J., Hernán M.A., Pérez-Olmeda M., Sanmartín J.L., Fernández-García A., Cruz I., Fernández de Larrea N., Molina M., Rodríguez-Cabrera F., Martín M., Merino-Amarador P., León Paniagua J., Muñoz-Montalvo J.F., Blanco F., Yotti R.; ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396 (10250): 535–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
18. Xu X., Sun J., Nie S., Li H., Kong Y., Liang M., Hou J., Huang X., Li D., Ma T., Peng J., Gao S., Shao Y., Zhu H., Lau J.Y., Wang G., Xie C., Jiang L., Huang A., Yang Z., Zhang K., Hou F.F. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med*. 2020; 26 (8): 1193–1195. DOI: 10.1038/s41591-020-0949-6.
19. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q., Deng H.J., Yuan J., Hu J.L., Xu W., Zhang Y.,

- Lu F.J., Su K., Zhang F., Gong J., Wu B., Liu X.M., Li J.J., Qiu J.F., Chen J., Huang A.L.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020; 26 (8): 1200–1204. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6.
20. *Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J. & Prescott H.C.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324: 782–793.
21. *Li K., Huang B., Wu M., Zhong A., Li L., Cai Y., Wang Z., Wu L., Zhu M., Li J., Wang Z., Wu W., Li W., Bosco B., Gan Z., Qiao Q., Wu J., Wang Q., Wang S., Xia X.* Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 6044. DOI: 10.1038/s41467-020-19943-y.
22. *Jiang S., Hillyer C., Du L.* Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol* 2020; 41: 355–359. DOI: 10.1016/j.it.2020.03.007.
23. *Cao W.C., Liu W., Zhang P.H., Zhang F., Richardus J.H.* Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med* 2007; 357: 1162–1163. DOI: 10.1056/NEJMc070348.
24. *Whitcombe A.L., McGregor R., Craigie A., James A., Charlewood R., Lorenz N., Dickson J.M., Sheen C.R., Koch B., Fox-Lewis S., McAuliffe G., Roberts S.A., Morpeth S.C., Taylor S., Webb R.H., Jack S., Upton A., Usher J.E., Moreland N.J.* Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 antibody dynamics in New Zealand. *Clin Transl Immunology.* 2021; 10 (3): e1261. DOI: 10.1002/cti2.1261.
25. *Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., Mills R., Teng E., Kamruzzaman M., Garcia-Beltran W.F., Astudillo M., Yang D., Miller T.E., Oliver E., Fischinger S., Ahyeo C., Iafrate A.J., Calderwood S.B., Lauer S.A., Yu J., Li Z., Feldman J., Hauser B.M., Caradonna T.M., Branda J.A., Turbett S.E., LaRocque R.C., Mellon G., Barouch D.H., Schmidt A.G., Azman A.S., Alter G., Ryan E.T., Harris J.B., Charles R.C.* Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020; 5: eabe0367. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe0367.
26. *Zhu L., Xu X., Zhu B., Guo X., Xu K., Song C., Fu J., Yu H., Kong X., Peng J., Huang H., Zou X., Ding Y., Bao C., Zhu F., Hu Z., Wu M., Shen H.* Kinetics of SARS-CoV-2 Specific and Neutralizing Antibodies over Seven Months after Symptom Onset in COVID-19 Patients. *Microbiol Spectr.* 2021; 9 (2): e0059021. DOI: 10.1128/Spectrum.00590-21.
27. *Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Киселёва Н.О., Пятидесятникова А.Б., Коротков К.М., Балахонов С.В.* Оценка показателей специфического гуморального иммунитета против COVID-19 у детей в период распространения новой коронавирусной инфекции в Иркутской области (2020–2021 гг.). *Acta biomedical scientifica* 2023; 8 (1): 239–246. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.1.24 / *Bryukhova D.D., Dubrovina V.I., Kiseleva N.O., Pyatidesyatnikova A.B., Korytov K.M., Balakhonov S.V.* Assessment of indicators of specific humoral immune against COVID-19 in children during the distribution of a new coronavirus infection in the Irkutsk region (2020–2021). *Acta biomedical scientifica* 2023; 8 (1): 239–246. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.1.24 (in Russian).
28. *Евсеева Г.П., Лазарева М.А., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Сунрун С.В., Тепенёва Р.С., Книжникова Е.В., Галынт О.И., Лебедько О.А.* Оценка уровня иммунной прослойки к SARS-CoV-2 у детей в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2023; 88: 59–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68 / *Evseeva G.P., Lazareva M.A.,*

Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Galyant O.I., Lebed'ko O.A. Assessment of the level of immune layer to SARS-CoV-2 in children under conditions of novel coronavirus infection COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88): 59–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 11.07.2023

Одобрена: 11.01.2024

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом Богомоллова, И.К. Динамика образования антител к SARS-CoV-2 после перенесенной коронавирусной инфекции у детей / И.К. Богомоллова, В.Н. Перегодова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 13–23. DOI: 10.17816/pmj41113-23

Please cite this article in English as: Bogomolova I.K., Peregoedova V.N. Dynamics of formation of antibodies to SARS-CoV-2 after coronavirus infection in children. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 13-23. DOI: 10.17816/pmj41113-23