

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

**Бугоркова С.А.**

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»  
Роспотребнадзора, Саратов

Приведен анализ различных данных по вопросам формирования иммунного ответа у больных COVID-19. Показано, что в целом иммунный ответ при COVID-19 развивается преимущественно по клеточному типу. Гуморальный иммунный ответ, связанный с продукцией вируснейтрализующих антител обеспечивает защиту от инфекции в дальнейшем. Интересной является установленная перекрестная реактивность сывороток крови больных COVID-19 и SARS.

Рассмотрены вопросы популяционного иммунитета и длительности сохранения антител к SARS-CoV-2.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Распространение в мире острого респираторного синдрома, обусловленного новым коронавирусом (SARS-CoV-2), началось со вспышки в декабре 2019 года в городе Ухань китайской провинции Хубэй [1,2]. Быстрое продвижение вируса по всему миру, сопровождающееся повсеместно резким обострением эпидемиологической обстановки в странах, где были зарегистрированы завозные случаи заражения, обусловленные SARS-CoV-2, привело к объявлению с 30 января 2020 года Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения. А уже 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, которому было присвоено название COVID-19 (corona virus disease 2019) [3].

Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК - содержащих вирусов, способных вызывать заболевания у человека и животных. В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех типов коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), вызывающих острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) различной степени тяжести. Известные на настоящий момент коронавирусы разделяются на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Для большинства из них естественными хозяевами являются млекопитающие. Но в конце 2002

года был выделен коронавирус (SARS-CoV) из рода Betacoronavirus. Этот возбудитель был способен вызывать атипичную пневмонию у людей с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС от англ. SARS). За период эпидемии в 37 странах мира было зарегистрировано более 8000 случаев ТОРС, из них 774 закончились смертью больного. В 2012 году в мире было зарегистрировано 2519 случаев заболевания, обусловленного другим коронавирусом (MERS-CoV), также из рода Betacoronavirus, вызывающим острый респираторный синдром у жителей Аравийского полуострова (MERS - ближневосточный респираторный синдром), который в 866 случаях закончился смертельным исходом.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус рода Betacoronavirus, отнесенный ко II группе патогенности, как и его предшественники (вирус SARS-CoV, MERS-CoV), при этом выявлено до 80 % гомологии нового коронавируса с его предшественником SARS-CoV [4], в том числе по механизму инфицирования [5]. Входными воротами для возбудителя является эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Клетками-мишенями SARS-CoV-2 служат клетки, несущие на своей поверхности рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) – это альвеолоциты 2 типа (AT2) легких, эпителиоциты почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС [6,7].

Изложенное выше позволяет предположить наличие ряда общих черт в формировании иммунного ответа на эти особо опасные варианты коронавирусов.

Патогенез COVID-19 пока до конца не изучен. Основной путь передачи инфекции от человека к человеку преимущественно воздушно-капельный, реже контактный. Инкубационный период от 2 до 14 дней. В этот период вирус легко передается от инфицированного лица здоровому. При аэрозольном попадании SARS-CoV-2 происходит инфицирование клеток-мишеней, экспрессирующих ACE2 – альвеолоцитов 2 типа. Возможно, вирус блокирует или снижает продукцию интерферонов (IFN) на этапе неконтролируемой вирусной репликации. Но на фоне выраженного притока к очагу поражения нейтрофильных гранулоцитов и клеток моноцитарно-макрофагальной фагоцитирующей системы происходит высвобождение значительного количества провоспалительных цитокинов. Развивающийся «цитокиновый шторм» влечет формирование иммунопатологических реакций в паренхиме легких [8,9]. При этом в 80 % случаев инфекция может протекать бессимптомно или в виде легких форм [10,11]. Возможно, в

процесс активации воспалительного ответа вовлечены Th1/Th17 клетки, а активация В-клеток и выработка ими специфических антител к SARS-CoV-2, может способствовать нейтрализации вируса [12].

Уже известно, что чаще инфекция протекает на фоне лимфопении и с высокой продукцией провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, и TNF $\alpha$ ), особенно, в тяжелых случаях. «Цитокиновому шторму» отводится ведущая роль в развитие необратимых повреждений внутренних органов больного COVID-19.

### **Врожденные иммунные реакции к инфекции SARS-CoV-2**

По аналогии с SARS-CoV иммунный ответ при COVID-19 должен носить преимущественно Th1 доминирующий характер. Адаптивный ответ обусловлен Т-хелперами, а элиминация вируса связана с активностью цитотоксических Т-клеток (Thcyt).

При анализе общего количества В-клеток, Т-клеток и NK-клеток в крови пациентов с COVID-19 установлена тенденция к их резкому уменьшению. У всех больных количество Т-клеток почти в два раза ниже нормы, особенно при тяжелой форме течения инфекции. При этом функция CD4+, CD8+ Т-клеток и NK-клеток остается в пределах нормы независимо от тяжести состояния пациентов [13]. Аналогичным образом изменяется и субпопуляционное распределение Т-клеток, за счет снижения, как Т-клеток хелперов, так и Т-клеток супрессоров. Поэтому иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у обследованных больных COVID-19 остается в пределах нормы. До 44,5 % (у здоровых доноров 35 % P=0,035) увеличивается доля наивных Т-клеток (CD3+CD4+CD45RA+), а вот доля Т-хелперов памяти (CD3+CD4+CD45RO+), напротив снижается до 55,5 % (у здоровых доноров 65 % P=0,035). Особенно характерным такое снижение бывает при тяжелом течении заболевания [12]. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов супрессоров (CD3+CD8+CD28+) в тяжелых случаях снижается до 54,5 % (у здоровых доноров 67 % P=0,035). При этом существенного субпопуляционного различия среди активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+) и Т-клеток супрессоров (CD3+CD8+HLA-DR+) исследователи не выявляли. У больных COVID-19 регистрировали снижение и регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+CD127low+), особенно в тяжелых случаях до 3,7 % (у здоровых доноров 4,5 % P=0,04). Эта тенденция распространялась как на наивные (CD45RA+CD3+CD4+CD25+CD127low+), так и индуцированные клетки (CD45RO+CD3+CD4+CD25+CD127low+) [12; 14].

Анализируя выше описанные дисрегуляторные изменения клеточного иммунитета у больных COVID-19 можно предположить, что SARS-CoV-2 повреждает лимфоциты,

особенно Т-клетки. Дифференциация наивных CD4+ Т-лимфоцитов в эффекторные и активация клеток памяти это один из фундаментальных аспектов иммунитета [15]. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитами и Т-клетками памяти имеющих решающее значение для формирования эффективного клеточного иммунного ответа, явно нарушен у больных COVID-19.

### **Гуморальный иммунный ответ при COVID-19**

Значение гуморального иммунного ответа при COVID-19 по аналогии с SARS возрастает на более поздней стадии инфекционного процесса и обусловлено продукцией вируснейтрализующих антител (NAb), во многом, предотвращающих повторное заражение.

В сравнительном аспекте сероконверсия при COVID-19 и других коронавирусных инфекциях формируется к 2 - 3 недели болезни, так на SARS-CoV - сероконверсию регистрировали даже на 4-й день манифестации заболевания, но у большинства больных это был 14-й день болезни, при этом сохранение специфических антител у переболевших отмечали до 2-х лет [16]. На MERS-CoV – сероконверсию регистрировали на 2 - 3 недели заболевания. По мнению ряда авторов, для SARS и MERS была характерна задержка формирования антительного ответа, сопряженная с тяжестью течения заболевания [17]. На SARS-CoV-2 – пик специфических IgM выявляли на 9-й день болезни, а IgG – после 2-ой недели заболевания [18]. Отмечена перекрестная реакция антительного ответа на SARS-CoV и SARS-CoV-2. Установлена *in vitro* способность сыворотки переболевших лиц нейтрализовать вирус SARS-CoV-2 [18]. К настоящему времени нет достаточных данных о корреляции динамики антителогенеза с тяжестью заболевания COVID-19 [19].

При анализе антительного ответа у 285 пациентов с COVID-19 и контактных лиц, среди которых были 39 больных с тяжелым или критическим течением заболевания, установлено, что у пациентов с клиникой заболевания титры специфических антител (IgG и IgM) увеличиваются постепенно в течение нескольких дней после появления первых симптомов болезни. Сероконверсия по IgM в 94,1 % случаев приходится на 20-22 день от начала заболевания. У всех обследованных в группах, разделенных по периоду заболевания (1-я неделя, 2-я, 3-я и далее), было выявлено увеличение титра антител IgG и IgM, но в группе болеющих более 3-х недель уже отмечали некоторое снижение IgM [20].

Более высокие титры антител IgG и IgM против SARS-CoV-2 выявляли у тяжелых больных [21]. Общий уровень сероконверсии у обследованных пациентов с клиническими проявлениями COVID-19 (61 из 63 обследованных) составлял 96,8 %. При этом описан

случай (дочь и мать) когда вообще не было выявлено специфических антител, несмотря на тяжелое течение болезни (отрицательный IgG и IgM статус) [20]. Развернутый анализ антительного ответа больных COVID-19 в течение 20 дней, проведенный китайскими исследователями на 27 добровольцах, позволил выделить несколько вариантов формирования серопозитивности у таких пациентов: синхронная серопозитивность – одновременное выявление IgG и IgM (10 случаев); IgM раньше, чем у IgG (7 случаев); IgM позже, чем у IgG (10 случаев) [20]. При этом средний день сероконверсии для IgG и IgM приходился на 13-й день после появления симптомов заболевания.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, сероконверсия или 4-кратное увеличение титра IgG в сыворотке, забираемой на первой недели заболевания и у выздоравливающего, используют для подтверждения инфекции, обусловленной MERS-CoV. Насколько этот постулат можно применить к COVID-19?

Анализ данных по 41 пациенту с COVID-19 выявил: у 43,9 % - сероконверсию в конце первой недели болезни; у 26,8 % - титры IgG увеличивались, но не достигали 4-х кратного превышения исходного уровня на 1-ой недели, а сероконверсию регистрировали позднее; у 29,3 % пациентов - за время госпитализации титры антител IgG так и не достигали уровня сероконверсии, хотя выявлялись регулярно [20].

В ряде публикаций [22,23] указывается на перспективность скрининга и идентификации сероконвертеров COVID-19 с использованием плазмы/сыворотки человека уже через 3 дня после появления симптомов заболевания.

В целом, инфицирование SARS-CoV-2 происходит по шкале сероконверсии, аналогично другим вирусным инфекциям. Суммарные антитела и антитела изотипа IgM обнаруживали в 100 % случаев приблизительно через месяц после появления симптомов заболевания. Серопозитивные лица на 12-ый день болезни составляли 50 %, а на 39-й день – уже 100 %. Более высокий титр антител регистрировали у тяжелых больных, что позволило высказать предположение, что высокие титры общих антител к SARS-CoV-2 могут быть важным фактором риска развития критических состояний, в отличие от ранее установленных факторов риска: возраст, пол и соматический статус [21].

Для определения кинетики появления различных антител, вырабатываемых против нового коронавируса SARS-CoV-2 и оценки потенциала тестирования антител для диагностики COVID-19 был проведен анализ 208 образцов плазмы из 82 подтвержденных и 58 вероятных случаев заболевания, что позволило установить средний срок обнаружения

антител IgM и IgA через 5 дней (интервал 3 - 6 дней) и IgG через 14 дней (интервал 10 - 18) после появления симптомов болезни. В подтвержденных и вероятных случаях положительные показатели антител IgM составляли 75,6% и 93,1% соответственно [24].

Финские исследователи [25] применяя для оценки антительного ответа у больных с COVID-19 иммунофлуоресцентный анализ на основе клеток Vero E6 (тест находится в разработке) установили низкие титры IgM и IgG или их отсутствие на 4-й день болезни, но регистрировали увеличение серопозитивных лиц на 9–10-й день заболевания.

Ранее китайскими исследователями было установлено, что среднее время сероконверсии составляет 20 дней, к этому времени 60–75 % пациентов имеют IgG против SARS-CoV-2 [26,27], по данным других исследователей - 11–14 дней, в зависимости от используемых диагностических тест систем и принципа иммунологического анализа [28].

По последним данным антительный ответ развивается уже через 6-10 дней после заражения SARS-CoV-2. [29]. По-видимому, пик IgM достигает максимума приблизительно через 12 дней после заражения SARS-CoV-2 и сохраняется в течение 35 дней, после чего их количество быстро снижается. А пик специфических IgG приходится на 17-й день после заражения SARS-CoV-2, и эти антитела сохраняются в течение не менее 49 дней [48]. Поэтому определение специфических IgM и IgG и сероконверсии информативно для выявления текущей и ретроспективной инфекции SARS-CoV-2 и бессимптомных носителей.

### **Популяционный иммунитет**

Популяционный иммунитет – это приобретенное состояние специфической защищенности популяции или отдельных групп населения, слагающееся из иммунитета индивидуумов, входящих в эту популяцию. По результатам серологических исследований, проводимых в Германии (Центр исследований инфекций имени Гельмгольца), среди 500 жителей было выявлено лишь 14 % населения с положительными результатами серологического теста, по сравнению с 2 % населения, у которых был диагностирован COVID-19 с использованием метода ПЦР диагностики [31]. Анализ образцов крови контрольной популяции в Финляндии не выявил распространенность антител к SARS-CoV-2. Ранее проведенный метаанализ серопозитивности к SARS-CoV среди различных групп населения показал общую низкую серопозитивность (0,10%), хотя она была немного выше (0,23 %) среди работников здравоохранения [32]. Для ответа на вопрос о популяционном иммунитете был запущен пул клинических исследований в ряде стран, так в Соединенных Штатах Америки - планируются серологические исследования в системе здравоохранения

Мичигана [33], Школа общественной политики Прайса Университета Южной Калифорнии в партнерстве с Департаментом общественного здравоохранения Лос-Анджелеса проводит серологическое исследование 1000 человек в районе Лос-Анджелеса [34,35]. Но все эти исследования готовы будут представить результаты в январе 2021 г – марте 2022 года.

Вопросу выработки защитных антител к SARS-CoV-2 и формированию иммунной прослойки посвящен ряд публикаций:

Так в материале по оценке серопозитивности к SARS-CoV-2 в общей выборке бессимптомных индивидуумов и среди пациентов с признаками заболевания, но без подтвержденного диагноза [36] представлены данные по серопозитивности обследуемых. Из 311 бессимптомных индивидуумов - 17 человек были серопозитивными по отношению к IgM и / или IgG, что определило общую распространенность антител в этой популяции 5,47 %. Из 634 пациентов с симптомами болезни 244 (38,49 %) были серопозитивны в отношении IgM и / или IgG, но в целом серопозитивность антител против COVID-19 среди бессимптомных лиц в общей популяции была ниже, чем ожидалось.

#### **Длительность сохранения антител к SARS-Cov-2 и вероятность защиты от повторного заражения**

Пока судить о длительности сохранения высокого уровня гуморального ответа при COVID-19 сложно. Так, у 34 больных с COVID-19 диагностические уровни антител (IgM и IgG) к вирусу регистрировали в течение 7 недель [37]. Описан случай регистрации антитела IgM и IgG, с более высоким уровнем IgG1 (самый распространенный подкласс) к SARS-CoV-2 у переболевших через 36 дней после появления симптомов болезни [38].

Определение NAb является золотым стандартом для характеристики наличия у пациента эффективного защитного иммунитета против SARS-CoV-2. Ожидается, что NAb против SARS-CoV-2 будут коррелировать с выздоровлением и защитой от COVID-19. Однако пока таких данных недостаточно.

При исследовании крови 175 пациентов из больниц Китая с легкой формой COVID-19 на NAb было установлено их появление с 10-15-й день заболевания, титры NAb коррелировали с антителами к белку Spike, но отрицательно коррелировали с количеством лимфоцитов [39]. Показано, что у пожилых пациентов были более высокие титры вирус-нейтрализующих антител, несмотря на более низкий уровень иммунных клеток (лимфоцитов), но важно, что эти антитела действительно перекрестно связывались с SARS-CoV-2 в ELISA, но не нейтрализовали вирус [40], правда, в этом исследовании не

проводились анализы нейтрализации живого SARS-CoV-2, а были использованы псевдовirusы (модифицированные вирусы).

Понимание того, какие эпитопы, наиболее важны для иммунитета против SARS-CoV-2, открывает перспективу к разработке эффективных диагностических и терапевтических средств.

На примере обследования лиц, проживающих в Ухане (Китай) дана оценка длительности сохранения антительного ответа по изменению специфических IgG к SARS-CoV-2 у больных (1470), медицинских работников (19555) и людей, не имеющих контакта с вирусом (1616), что позволило установить распространенность антител IgG в этих группах: 89,8% (95% ДИ 88,2-91,3%); 4,0% (95% ДИ 3,4-4,7%) и 1,0% соответственно [41]. Авторы этой публикации на основании того, что лишь немногие медицинские работники имели антитела IgG к SARS-CoV-2, хотя значительная часть из них была заражена вирусом, позволили себе предположить, что «после заражения SARS-CoV-2 у людей вряд ли вырабатываются длительные защитные антитела против этого вируса». Достаточной доказательной базы для опровержения этого тезиса пока нет. Лишь в одном исследовании на макаках-резус показано, что первичная инфекция SARS-CoV-2 может защитить от повторного заражения, но продолжительность иммунитета в этом исследовании не изучалась [42]. В 2-х публикациях установлено, что устойчивые уровни антител IgG определяли от одного до 2-х лет после заражения SARS-CoV, но можно ли это в полной мере отнести и к SARS-CoV-2 таких данных нет [43,44]. Например, у работников здравоохранения (34 человека), ранее инфицированных SARS-CoV, титры антител регистрировали до 13 лет после первичной инфекцией [43]. Среди 173 пациентов с SARS антитела регистрировали в течение 3-х лет [44]. Учитывая много общего между SARS-CoV и SARS-CoV-2 [45], в том числе по механизму инфицирования [46], можно предположить вероятность относительно длительного сохранения специфических антител к SARS-CoV-2. Но по данным других исследователей [47] показано, что после перенесенных заболеваний MERS и SARS общее количество антител, в том числе, и нейтрализующих антител, снижается до уровня, при котором к 2–3 годам у всех ранее зараженных будет минимально обнаруживаемый иммунный ответ. При этом авторы не делают категоричного вывода об отсутствии защиты от повторного заражения коронавирусами, так как не было эпидемического распространения MERS и SARS, позволившего наблюдать реинфекцию, но это наводит на мысль о



возможности снижения уровня защиты населения от повторного заражения эпидемическими штаммами коронавируса в течение короткого периода времени.

На примере изучения антительного ответа на сезонные коронавирусы, ежегодно циркулирующих в популяции, показана возможность реинфекции в течение 23-56 недель, а в отдельных случаях в течение 7-15 недель [48].

### **Заключение**

Изучение адаптивных реакций иммунной системы хозяина в ответ на тот или иной патоген это ключ к разработке эффективных средств для специфической профилактики инфекции. Большинство проблем по лечению и профилактике вирусных инфекций, включая SARS-CoV-2, связано с возможностью вирусов манипулировать иммунными реакциями хозяина, тем самым, нарушая ранее существовавший естественный или искусственный (прививочный) иммунитет. Поэтому детальные знания о механизмах, с помощью которых вирусы справляются и модифицируют иммунные реакции макроорганизма, имеют решающее значение для разработки эффективных методов терапии и профилактики этих заболеваний.

Проанализированные исследования показывают, что SARS-CoV-2 особенно приспособлен для уклонения от иммунной системы хозяина и препятствует своевременному запуску механизмов защиты последним. В целом иммунный ответ при COVID-19 развивается преимущественно по клеточному типу. Продукция цитокинов, генерируемая антигенпрезентирующими клетками обуславливает общую адаптивную реакцию, а активация цитотоксических Т-клеток приводит к элиминации вируса из организма. Гуморальный иммунный ответ, связанный с продукцией вируснейтрализующих антител обеспечивает защиту от инфекции в дальнейшем. Интересной является установленная перекрестная реактивность сывороток больных COVID-19 и SARS. Используемые SARS-CoV-2 механизмы уклонения от реакций макроорганизма, обуславливающие длительный инкубационный период при COVID-19, во-многом, аналогичны таковым у SARS-CoV и MERS-Cov.

Детальное изучение механизма взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками организма хозяина, исследование роли различных структур патогена в обеспечении уклонения от механизмов защиты хозяина, открывает перспективу поиска новых лекарственных мишеней и эффективных средств для специфической профилактики этой болезни. Очевидным способом использования знаний о механизмах уклонения нового вируса от защитных

реакций системы врожденного иммунитета макроорганизма станет разработка новых вакцин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020 [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5);
2. National Health Commission of the People's Republic of China. Update on the novel coronavirus pneumonia outbreak (Feb 16, 2020). Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/18546da875d74445bb537ab014e7a1c6.shtml>.
3. A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. Available at: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
4. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32
5. Prompetcha E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9
6. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Version 2. *Nat Commun*. 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. PMID: 32221306;
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651
8. Vinh Q. Chau, Estefania Oliveros, Kiran Mahmood, Aditi Singhvi, Anuradha Lala Noah Moss, Umesh Gidwani, Donna M Mancini, Sean P Pinney, Aditya Parikh. The Imperfect Cytokine Storm: Severe COVID-19 With ARDS in Patient on Durable LVAD Support *JACC Case Rep* . 2020 Apr 8. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.001;

9. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32446778
10. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020 Apr;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607;
11. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Feb 21;323(14):1406-7. doi: 10.1001/jama.2020.2565. Online ahead of print. PMID: 32083643
12. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
13. Sheng Zhagn, Danping Li, Huazhong Chen, Dan Zheng, Yiping Zhou, Baoguo Chen, Weiwu Shi, Ronghai Lin. Dynamic Inflammatory Response in a Critically Ill COVID-19 Patient Treated With Corticosteroids. *Case Reports.* 2020; 25;49(2):220-226
14. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012. Epub 2020 Apr 18
15. Moro-Garcia MA, Alonso-Arias R, Lopez-Larrea C. When Aging Reaches CD4+ T-Cells: Phenotypic and Functional Changes. *Front Immunol* 2013; 4: 107
16. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2006;193(6):792-5
17. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017; 137:82-92
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Preprint]. 2020 [cited 2020 Feb 15]: [15 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
19. *Eakachai Prompetchara, Chutitorn Ketloy, Tanapat Palaga* Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* DOI 10.12932/AP-200220-0772

20. Quan-xin Long, Hai-jun Deng, Juan Chen et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. Preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>
21. Juanjuan Zhao Jr. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 Preprint · March 2020 with 694 Reads DOI: [10.1101/2020.03.02.20030189](https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189)
22. Shu-Yuan Xiao, Yingjie Wu, Huan Liu. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring J Med Virol. 2020; 92: 464–467. DOI: 10.1002/jmv.25702;
23. Fatima Amanat, Thi Nguyen, Veronika Chromikova et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans препринт doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>
24. Li Guo, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Clin Infect Dis/ 2020 Mar 21 DOI: [10.1093/cid/ciaa310](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310)
25. Anu Haveri, Teemu Smura Suvi Kuivanen et al. Serological and Molecular Findings During SARS-CoV-2 Infection: The First Case Study in Finland, January to February 2020 Euro Surveill 2020 Mar;25(11):2000266. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
26. Chen X, Zhou B, Li M, Liang X, Wang H, Yang G, et al. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. J Infect Dis. 2004;189(7):1158-63. 10.1086/380397;
27. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet. 2003; 361(9371):1767-72. 10.1016/S0140-6736(03)13412-5
28. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease. Pre-print. 2019medRxiv 2020.03.02.20030189.
29. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. Emerg Infect Dis 2020;26(7)
30. Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. medRxiv March 26, 2020. doi:10.1101/2020.03.24.20042382
31. Wighton D, Chazan D. Germany will issue coronavirus antibody certificates to allow quarantined to re-enter society. Telegraph March 29, 2020.

<https://www.telegraph.co.uk/news/2020/03/29/germany-will-issue-coronavirus-antibody-certificates-allow-quarantined/>. Accessed April 17, 2020

32. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States (Contributors from Johns Hopkins University) [https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs\\_archive/pubs-pdfs/2020/200422-national-strategy-serology.pdf](https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2020/200422-national-strategy-serology.pdf)

33. Tuzman KT. NCI takes lead on serological test validation as cancer center joins COVID-19 fight. *BioCentury* April 9, 2020. <https://www.biocentury.com/article/304874>. Accessed April 11, 2020

34. Hopper L. USC-L.A. County antibody testing may reveal when it's safe to go back to work. *USC News* April 10, 2020. <https://news.usc.edu/168497/antibody-testing-covid-19-pandemic-usc-losangeles-county/>. Accessed April 17, 2020. 21.

35. McLaughlin E, Blankstein A. Large-scale COVID-19 antibody testing study launched in California. *NBC News* April 12, 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/los>

36. Carlos Brotons, Jordi Serrano, Diana Fernandez, Carlos Garcia-Ramos, Begona Ichazo, Jeannine Lemaire, Patricia Montenegro, Irene Moral, Ricky Perez- Wienese, Marc Pitarch, Mireia Puig, Maria Teresa Vilella, Jaume Sellares Seroprevalence against COVID-19 and follow-up of suspected cases in primary health care in Spain doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20130575>

37. Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect* 2020 Mar 21. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012

38. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014;5:520

39. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* April 20, 2020. doi:10.1101/2020.03.30.20047365

40. Müller MA, Corman VM, Jores J, et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997. *Emerg Infect Dis* 2014;20(12):2093-2095.

41. Tao Liu, Sanyun Wu, Huangheng Tao, Guang Zeng, Fuling Zhou, Fangjian Guo, Xinghuan Wang. Prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in Wuhan - implications for the ability to

produce long-lasting protective antibodies against SARS-CoV-2 doi:  
<https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20130252>

42. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. 2020:2020.03.13.990226
43. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(10):1562-4;
44. Guo X, Guo Z, Duan C, chen Z, Wang G, Lu Y, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers. 2020:2020.02.12.20021386.
45. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32
46. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9
47. Paul Kellam and Wendy Barclay. The dynamics of humoral immune responses following SARS- CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology/* DOI/10/11099/jgv.0.001439
48. COVID-19-EPIDEMIC : Immunity after SARS-CoV-2 infection– a rapid review. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/immunity-after-sars-cov-2-infection-1st-update-report-2020.pdf>