

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.

Ключевые слова: иммунный ответ, COVID-19.

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, который вызывал 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, вызвавшим острый респираторный синдром у жителей Аравийского полуострова (MERS - ближневосточный респираторный синдром) и повлекшим гибель 866 заболевших.

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), 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].

Врожденные иммунные реакции к инфекции SARS-CoV-2

Реализация механизмов врожденного иммунитета позволяет распознавать посредством патоген-ассоциированных молекулярных образов (PAMP- pathogen-associated molecular patterns) широкий круг патогенов. Особенностью реакции системы врожденной защиты при SARS-CoV-2 является формирование чрезмерного воспалительного ответа, регистрируемого на фоне низкого уровня интерферонов (IFN) I и III типов и резкого нарастания хемокинов и IL-6 [13]. Механизм секреции провоспалительных цитокинов связывают с активацией Toll-подобного рецептора-7 (TLR-7) [14] посредством которого запускается сразу ряд сигнальных путей и факторов транскрипции, приводящих к повышению секреции провоспалительных цитокинов [5]. Ответные механизмы врожденного иммунитета при COVID-19, вероятно, обусловленные продукцией IL-8 эпителиоцитами легких и альвеолярными макрофагами, способствуют притоку в очаг воспаления нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Именно с нейтрофилами, а конкретно, с их способностью образовывать внеклеточные ловушки (NET-neutrophil extracellular traps) связывают массивное повреждение тканей и высокую смертность при COVID-19 [15, 16]. Не исключается роль IL-17 в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов при респираторных вирусных инфекциях [17], подтверждаемая регистрацией у больных COVID-19 с тяжелой формой заболевания резкого увеличения клеток Th17, секретирующих IL-17 [17, 18]. Все эти механизмы организма направлены на формирование воспалительной среды для уничтожения SARS-CoV-2, но чрезмерный характер ответной реакции обуславливает и ряд необратимых поражений тканей. Поэтому в основе поиска возможных терапевтических воздействий на SARS-CoV-2 лежит регуляция aberrantных врожденных иммунных реакций.

Наряду с выше перечисленными событиями происходит презентация антигена Т-клеткам, и включаются механизмы адаптивного иммунитета примерно к 7-14 суткам болезни [18].

Адаптивный иммунный ответ при 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 НК-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 НК-клеток остается в пределах нормы независимо от тяжести состояния пациентов [19]. 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; 20].

Именно ослабление иммунного ответа у лиц с хронической сопутствующей патологией обуславливает устойчивую репликацию вируса [13] и более тяжелое течение COVID-19.

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 [21]. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитов и Т-клетками памяти имеющий решающее значение для формирования эффективного клеточного иммунного ответа, явно нарушен у больных COVID-19.

Для долгосрочной защиты от SARS-CoV-2 необходимы специфичные для иммунодоминантных эпитопов вируса Т-клетки памяти, к такому выводу исследователи приходят на основании картирования детерминант иммунной защиты от этой инфекции. Уже

установлено, что SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки острой фазы обладают высокоактивированным цитотоксическим фенотипом, который коррелирует с рядом клинических маркеров тяжести заболевания. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки реконвалесцентной фазы – полифункциональны и чаще имеют фенотип клеток памяти. Ранее, на примере SARS-CoV, было установлено, что В-клетки памяти сохраняются кратковременно [22], в отличие от Т-клеток памяти, сохраняющихся до нескольких лет [23].

Сам факт обнаружения SARS-CoV-2 специфичных Т-клеток у переболевших COVID-19 обнадеживает и служит обоснованием формирования защиты от повторного заражения, но подтверждение этого в настоящий момент связано только с экспериментальными данными по заражению макак-резус [24]. Хотя и имеющихся фактов повторного заражения SARS-CoV-2 [25,26], по мнению ряда исследователей [27], недостаточно, чтобы опровергнуть вероятность формирования специфической защиты. Для решения этого вопроса необходимо проведение продольных когортных исследований среди лиц, переболевших COVID-19.

У лиц в фазе выздоровления (через 1 месяц после болезни) при бессимптомном или легком течении COVID-19 отмечали устойчивые ответы Т-клеток памяти (фенотип CCR7+CD127+CD45RA-/+TCF-1+), регистрируемые даже при отсутствии специфических антител. При этом отличительной чертой острой фазы болезни была активации Т-клеток экспрессирующих CD38 [23,28], хотя активация Т-клеток носила циклический характер и не исключала нарастание экспрессии HLA-DR и Ki-67. Ранее для SARS-CoV было показано, что вирус-специфические Т-клетки памяти могли сохраняться в течение многих лет после перенесенного заболевания [23]. Установлено, что сходные ответы Т-клеток памяти, направленные как против внутренних (нуклеокапсид), так и поверхностных белков (S-белка), были выявлены у некоторых людей в отсутствие обнаруживаемых специфических антител и доля таких лиц почти в двое превышала серопозитивных пациентов [28]. Результатом изучения Т-клеточного ответа на структурные (нуклеокапсид) и неструктурные белки (NSP-7, NSP13, ORF1) SARS-CoV-2 у пациентов, перенесших COVID-19, стало доказательство наличия CD4 и CD8 Т-клеток, распознающих множественные области белка нуклеокапсида [23].

Интересен и факт обнаружения у переболевших COVID-19 IFN-гамма-секретирующих Т-клеток, специфичных по отношению к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, а также наличие корреляционной связи между нуклеокапсид-специфическими Т-клетками и титром вирус-нейтрализующих антител [29].

Таким образом, по целому ряду исследований, реакцией на заражение бетакоронавирусами, включая SARS-CoV-2, характерным можно считать формирование выраженного и длительного Т-клеточного ответа к структурному белку патогена – нуклеокапсиду. Дальнейшие исследования профиля Т-клеток у больных COVID-19 и наблюдения за появлением и сохранением Т-клеток памяти у этих пациентов позволят с большей достоверностью судить о длительности специфического клеточного иммунитета.

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. Титр NAb в отношении SARS-CoV-2 коррелирующий с защитой от инфекции пока неизвестен [30], что определяет сложность оценки эффективности разрабатываемых вакцин против этой инфекции.

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 [31]. 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 [32,33]. На SARS-CoV-2 – пик специфических IgM выявляли на 9-й день болезни, а IgG – после 2-ой недели заболевания [33]. Отмечена перекрестная реакция антительного ответа на SARS-CoV и SARS-CoV-2, подтверждаемая *in vitro* по способности сыворотки переболевших лиц нейтрализовать вирус SARS-CoV-2 [33]. К настоящему времени нет достаточных данных о корреляционной связи динамики антителогенеза с тяжестью заболевания COVID-19 [5], но более высокие титры антител IgG и IgM против SARS-CoV-2 все же характерны для тяжелых больных [34].

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 характерной 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, хотя и отмечается некоторое снижением уровня IgM после 3-ей недели болезни [35].

Общий уровень сероконверсии у обследованных пациентов с клиническими проявлениями COVID-19 по данным ряда исследований составляет 96,8 %, но описан случай (дочь и мать) когда вообще не было выявлено специфических антител, несмотря на тяжелое течение болезни (отрицательный IgG и IgM статус) [35]. 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) [35].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, сероконверсия или 4-кратное увеличение титра IgG в сыворотке, забираемой на первой недели заболевания и у выздоравливающего, использовали 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 [35]. В тоже время, в ряде публикаций указывается на перспективность скрининга и идентификации сероконвертеров COVID-19 с использованием плазмы/сыворотки человека уже через 3 дня после появления симптомов заболевания [36,37].

В целом, инфицирование SARS-CoV-2 происходит по шкале сероконверсии, аналогично другим вирусным инфекциям. Суммарные антитела и антитела изотипа IgM обнаруживают 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 регистрируют у тяжелых больных, что позволяет высказать предположение, о связи высоких титров общих антител к SARS-CoV-2 с риском развития критических состояний, в отличие от ранее установленных факторов риска: возраст, пол и соматический статус [34].

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 образцов плазмы подтвержденных и 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 [38].

Финские исследователи [39], 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 [40,41], по данным других исследователей - 11–14 дней, в зависимости от используемых диагностических тест систем и принципа иммунологического анализа [34].

По последним данным антительный ответ развивается уже через 6-10 дней после заражения SARS-CoV-2 [42]. 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 [42]. 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 [43]. 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 [44]. 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 [45], Школа общественной политики Прайса Университета Южной Калифорнии в партнерстве с Департаментом общественного здравоохранения Лос-Анджелеса проводит серологическое исследование 1000 человек в районе Лос-Анджелеса [46,47]. Но все эти исследования готовы будут представить результаты не ранее января 2021 г – марта 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 общая распространенность антител в популяции составила 5,47 %, а среди лиц с симптомами болезни - 38,49 % в отношении IgM и / или IgG. В целом серопозитивность к SARS-CoV-2 среди бессимптомных лиц в общей популяции была ниже, чем ожидалось [48].

О длительности сохранения высокого уровня гуморального ответа при COVID-19 пока судить сложно. Так, у 34 больных с COVID-19 диагностические уровни антител (IgM и IgG) к вирусу регистрировали в течение 7 недель [49]. Описан случай регистрации антител IgM и IgG, с более высоким уровнем IgG1 (самый распространенный подкласс) к SARS-CoV-2 у переболевших через 36 дней после появления симптомов болезни [50].

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 человек), медицинских работников (1955 человек) и людей, не имеющих контакта с вирусом (1616 человек), что позволило установить распространенность антител IgG в этих группах: 89,8%; 4,0% и 1,0% соответственно [51]. 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 [52]. Ранее показано, что устойчивые уровни антител IgG в течение 1-2 лет регистрировали после заражения SARS-CoV [53,54], но можно ли это в полной мере отнести и к SARS-CoV-2? Например, у

работников здравоохранения, ранее инфицированных SARS-CoV, титры антител регистрировали до 13 лет после первичной инфекцией [54], а среди пациентов с SARS антитела выявляли в течение 3-х лет [54]. Учитывая много общего между SARS-CoV и SARS-CoV-2 [4], в том числе по механизму инфицирования [5], можно предположить вероятность относительно длительного сохранения специфических антител к SARS-CoV-2. Но по данным других исследователей [55] показано, что после перенесенных заболеваний MERS и SARS общее количество антител, в том числе, и NAb, 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 циркулирующие в популяции, показана возможность реинфекции в течение 23-56 недель, а в отдельных случаях в течение 7-15 недель [42].

Золотым стандартом для характеристики наличия у пациента эффективного защитного иммунитета против SARS-CoV-2 является определение NAb. 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 по 15-й день заболевания, а титры NAb положительно коррелировали с антителами к белку Spike, но отрицательно с количеством лимфоцитов [56]. Показано, что у пожилых пациентов были более высокие титры NAb, 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 [57], правда, в этом исследовании не проводились анализы нейтрализации живого SARS-CoV-2, а были использованы псевдовirus (модифицированные вирусы).

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

Заключение

Изучение адаптивных реакций иммунной системы хозяина в ответ на тот или иной патоген это ключ к разработке эффективных средств 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 понимания патогенеза заболевания и разработки эффективных методов его терапии и профилактики.

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.

Таким образом, адекватное функционирование механизмов клеточного и гуморального иммунитета важно для защиты от SARS-CoV-2, следовательно, создаваемые вакцины против этого патогена должны вызывать выработку не только NAb в высоком титре, но и стимулировать сильный клеточный ответ. Детальное изучение механизма взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками хозяина, исследование роли различных структур патогена в обеспечении уклонения от защитных реакций хозяина, позволят вести направленный поиск эффективных средств диагностики, профилактики и терапии COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang C., Wang Y., Li X, Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J.,

Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020: 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, Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32 DOI: 10.1002/jmv.25685.

5. 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. DOI: [10.12932/AP-200220-0772](https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772).

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 T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., 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 D.Y., 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. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C., Uhl S., Hoagland D., Møller R., Jordan T. X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., tenOever B.R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Journal pre-proof CellPress* 2020.04.026. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
14. Fung S.Y., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan C.P., Jin D.Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect* .2020; 9 (1): 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020.
15. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., J.M. Crawford J.M., Daßler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Yu., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps, *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: [10.1084/jem.20200652](https://doi.org/10.1084/jem.20200652)
16. Nathan C. Neutrophils and COVID-19: Nots, NETs, and knots. *J Exp Med.* 2020;Sep 7;217(9):e20201439. doi: 10.1084/jem.20201439.
17. Casillo G.M., Mansour A.A., Raucci F., Saviano A., Mascolo N., Iqbal A. J., Maione F. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? *Pharmacol. Res.* (2020) 104791. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104791>.
18. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sciences.*2020; 256 (1): 117900.<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>.
19. Zhagn S., Li D., Chen H., Zheng D., Zhou Y., Chen B., Shi W., Lin R. Dynamic Inflammatory Response in a Critically Ill COVID-19 Patient Treated With Corticosteroids. *Case Reports.* 2020; 25;49(2):220-226. DOI:[10.3785/J.ISSN.1008-9292.2020.03.10](https://doi.org/10.3785/J.ISSN.1008-9292.2020.03.10).

20. 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.
21. Moro-Garcia MA, Alonso-Arias R, Lopez-Larrea C. When Aging Reaches CD4+ T-Cells: Phenotypic and Functional Changes. *Front Immunol* 2013; 4: 107. DOI:[10.3389/fimmu.2013.00107](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00107).
22. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Virus-Specific Memory CD8 T Cells Provide Substantial Protection from Lethal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection . *J Virol.* 2014; 88: 11034-11044. doi: 10.1128/JVI.01505-14. Epub 2014 Jul 23.
23. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y. L., Hafezi M., Chia A., Chng M., Lin M., Tan N., Linster M., Chia W.N., Chen M. I.-C., Wang L.-F., Ooi E. E., Kalimuddin S., Tambyah P. A., Low J. G.-H., Tan Y.-J., Bertolotti A.. Different pattern of pre-existing SARS-COV-2 specific T cell immunity in SARS-recovered and uninfected individuals.2020 bioRxiv.
24. Chandrashekar A., Liu J., Martinot A.J., McMahan K., Mercado N.B., Peter L., Tostanoski L.H., Yu J., Maliga Z., Nekorchuk M., Busman-Sahay K., Terry M., Wrijil L.M., Ducat S., Martinez D.R., Atyeo C., Fischinger S., Burke J.S., Slein M.D., Pessaint L., Van Ry A., Greenhouse J., Taylor T., Blade K., Cook A., Finneyfrock B., Brown R., Teow E., Velasco J., Zahn R., Wegmann F., Abbink P., Bondzie E.A., Dagotto G., Gebre M.S., He X., Jacob-Dolan C., Kordana N., Li Z., Lifton M.A., Mahrokhian S.H., Maxfield L.F., Nityanandam R., Nkolola J.P., Schmidt A.G., Miller A.D., Baric R.S., Alter G., Sorger P.K., Estes J.D., Andersen H., Lewis M.G., Barouch D.H. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science.* 2020, May 20; eabc4776. doi: 10.1126/science.abc4776.
25. Xing Y., Mo P., Xiao Y., Zhao O., Zhang Y., Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10). doi:[10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191).
26. Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: rather than recurrence. *J Med Virol.* Published online April 9, 2020. doi:10.1002/jmv.25855.

27. Kirkcaldy R.D., King B.A., Brooks J.T. COVID-19 and Postinfection Immunity Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA*. 2020;323(22):2245-2246. doi:10.1001/jama.2020.7869.
28. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.-B., Olsson A., Llewellyn-Lacey S., Kamal H., Bogdanovic G., Muschiol S., Wullimann D.J., Kammann T., Emgård J., Parrot T., Folkesson E., Rooyackers O., Eriksson L.I., Sönnnerborg A., Allander T., Albert J., Nielsen M., Klingström J., Gredmark-Russ S., Björkström N.K., Sandberg J.K., Price D. A., Ljunggren H.-G., Aleman S., Buggert M. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19 bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.174888>.
29. Ni L., Ye F., Cheng M.-L., [Feng Yu, Deng Y.-Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., liLi X., Sun L., Cao T., Wang P., Zhou C., Zhang R., Liang P., Guo H., Wang X., Dong C.](#) Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020, 52 (16): 971-977. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>.
30. Muacevic A., Adler J.R., Manners Ch., Bautista E.L., Sidoti H., Lopez O.J. Protective Adaptive Immunity Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses 2 (SARS-CoV-2) and Implications for Vaccines. *Cureus*. 2020; 12(6): e8399. doi: 10.7759/cureus.8399.
31. Liu W., Fontanet A., Zhang P.H., Zhan L., Xin Z.T., Baril L., Tang F., Lv H., Cao W.-Ch. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2006;193(6):792-795. doi: 10.1086/500469. Epub 2006 Feb 9.
32. Liu W.J., Zhao M., Liu K., Xu K., Wong G., Tan W., Gao G.F. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*. 2017; 137:82-92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
33. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang. C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-Sh., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3.
34. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y. Wang X., Yuan J., Li T., Li J., Qian Sh., Hong C., Wang F., Liu Y., Wang Zh., He Q., Li Zh., He B., Zhang T., Fu Y., Ge Sh., Liu L., Zhang J., Xia N., Zhang Zh. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344.

35. Long Q.-X., Deng H.-J., Chen J., Hu J., Liu B.-Zh., Liao P., Lin Y., Yu L.-H., Mo Zh., Xu Y.-Y., Gong F., Wu G., Zhang X.-Z., Chen Y.-K., Li Zh.-J., Wang K., Zhang X.-L., Tian W.-G., Niu Ch.-Ch., Yang Q.-J., Xiang J.-L., Du H.-X., Liu H.-W., Lang Ch., Luo X.-H., Wu Sh.-B., Cui X.-P., Zhou Zh., Wang J., Xue Ch.-J., Li X.-F., Wang L., Tang X.-J., Zhang Y., Qiu J.-F., Liu X.-M., Li J.-J., Zhang D.-Ch., Zhang F., Cai X.-F., Wang D., Hu Y., Ren J.-H., Tang N., Liu P., Li Q., Huang A.-L. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. medRxiv. Preprint. March, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>.

36. Xiao Sh.-Y., Wu Y., Liu H.. 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.

37. Amanat F., Stadlbauer D., Strohmeier Sh., Nguyen T., Chromikova V., McMahon M., Jiang K., Asthagiri-Arunkumar G., Jurczynszak D., Polanco J., Bermudez-Gonzalez M., Kleiner G., Aydillo T., Miorin L., Fierer D., Amarilis L., Kojic E. M., Stoeber J., Liu S.T.H., Cunningham-Rundles Ch., Felgner Ph.L., Caplivski D., Garcia-Sastre A., Cheng A., Kedzierska K., Vapalahti O., Savolainen-Kopra C. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv. Preprint. March, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.

38. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Ch. S. Cruz, Wang Y., Wu Ch., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang Sh., Xu Y., Yang Q., Xu Sh., Zhu H., Xu Y., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) *Clin Infect Dis* . 2020 Mar 21;ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310. Online ahead of print.

39. Haveri A., Smura T., Kuivanen S., Österlund P., Hepojoki J., Ikonen N., Pitkääpaasi M., Blomqvist S., Rönkkö E., Kantele A., Strandin T., Kallio-Kokko H., Mannonen L., Lappalainen M., Broas M., Jiang M., Siira L., Salminen M., Puumalainen T., Sane J., Melin M., Vapalahti O., Savolainen-Kopra C. 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

40. Chen X, Zhou B, Li M, Liang X, Wang H, Yang G, Wang H, Le X. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. *J Infect Dis.* 2004;189(7):1158-63. 10.1086/380397.

41. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, Law K.I., Tang B.S.F., Hon T.Y.W., Chan C.S., Chan K.H., Ng J.S.C., Zheng B.J., Ng W.L., Lai R.W.M., Guan Y., Yuen K.Y. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361(9371):1767-72. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5.

42. 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>.

43. 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.

44. 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/.

45. Tuzman K.T. 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.

46. 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.

47. 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>.

48. Brotons C., Serrano J., Fernandez D., Garcia-Ramos C., Ichazo B., Lemaire J., Montenegro P., Moral I., Perez-Wienese R., Pitarch M., Puig M., Vilella M. T., Sellares J. Seroprevalence against COVID-19 and follow-up of suspected cases in primary health care in Spain. *medRxiv*. Preprint. June 13, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20130575>.

49. Xiao D.A.T., Gao D.C., Zhang D.S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect* 2020 Mar 21. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012.

50. Vidarsson G., Dekkers G., Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014;5:520. doi: 10.3389/fimmu.2014.00520

51. Liu T., Wu S., Tao H., Zeng G., Zhou F., Guo F., Wang X.. 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>.

52. 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. medRxiv. Preprint. March 13, 2020. **doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.

53. Wu L.-P., Wang N.-C., Chang Y.-H., Tian X.-Y., Na D.-Y., Zhang L.-Y., Zheng L., Lan T., Wang L.-F., Liang G.-D. . Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(10): 1562-1564. doi: 10.3201/eid1310.070576.

54. Guo X., Guo Z., Duan C., Chen Z., Wang G., Lu Y., Lu Y., Li M., Lu J. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers. medRxiv. Preprint. February 14, 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20021386>.

55. Kellam P., Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology.* 2020. May 20. DOI/10/11099/jgv.0.001439.

56 Wu F., Wang A., Liu M., Wang Q., Chen J., Xia Sh., Ling Y., Zhang Y., Xun J., Lu L., Jiang Sh., Lu H., Wen Yu., Huang J. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. Preprint. April 20, 2020. doi:10.1101/2020.03.30.20047365.

57. Müller M.A., Corman V.M., Jores J., Meyer B., Younan M., Liljander A., Bosch B.-J., Lattwein E., Hilali M., Musa B.E., Bornstein S., Drosten Ch. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997. *Emerg Infect Dis* 2014;20(12):2093-2095. doi: 10.3201/eid2012.141026.