



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-19: ЧТО МЫ ЗНАЕМ?

Нормуродов Ж.Й.

Магистр, кафедра внутренних болезней No.1, Самаркандский
Государственный медицинский Университет, Самарканд,
Узбекистан.

Исламова К.А.

Доцент, кафедра внутренних болезней No.1, Самаркандский
Государственный медицинский Университет, Самарканд,
Узбекистан. Почта: kamola.islamova@mail.ru ORCID: 0000-0002-
8447-2579

Зиядуллаев Ш.Х.

Проф., кафедра внутренних болезней No.1, Самаркандский
Государственный медицинский Университет, Самарканд,
Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10223895>

Аннотация

Недавно появившийся коронавирус (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 SARS-CoV-2) и вызываемое им заболевание — коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) изменили известный нам мир. Тем не менее, происхождение и эволюция SARS-CoV-2 остаются по большей части неясными. Многие факторы вирулентности и иммунные механизмы способствуют ухудшению воздействия на организм при заражении SARS-CoV-2. В патофизиологию заболевания вовлечены как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции, при этом основным и эффективным иммунным ответом на вирусную инфекцию является клеточно-опосредованный иммунитет. Клиническая картина COVID-19, включающая иммунную память и реинфекцию, остается неясной и непредсказуемой. Тем не менее, многие надежды возлагаются на разработку эффективной вакцины против вируса, и были реализованы различные терапевтические варианты, чтобы найти эффективное, хотя и не специфическое, лечение этого заболевания. Можно предположить, что взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с иммунной системой человека в значительной степени определяет возникновение и развитие заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; Иммунная память; антитела против SARS-CoV-2; COVID-19 лечение; Плазмотерапия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА КОРОНАВИРУСНОЙ 2 ИНФЕКЦИИ

Новый коронавирус (ранее называвшийся HCoV-19) — это новый коронавирус у людей, который появился в конце 2019 года (декабрь) в Ухане, Китай. Позже он получил название «тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2» (SARS-CoV-2), что расшифровывается как «тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2». Сейчас он является причиной нынешней пандемии [1]. Неудивительно, что коронавирусы (CoV) интенсивно изучались в течение последнего десятилетия, особенно в последние месяцы нынешней пандемии, но информации по ним выяснено недостаточно. Известно, что CoV — это зоонозные вирусы с одноцепочечной

рибонуклеиновой кислотой (РНК), вызывающие широкий спектр симптомов. К последним относятся симптомы от простуды до более тяжелых респираторных заболеваний, а также желудочно-кишечных, печеночных и неврологических симптомов [2]. Кроме SARS CoV-2, зарегистрировано еще шесть человек, зараженных коронавирусом. Это HCoV-OC43, HCoV229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и HCoVNL63[3,4]. За последние двадцать лет CoV стал причиной двух крупных эпидемий: SARS[5] и MERS[6]. Одноцепочечная РНК SARS-CoV-2 с положительным смыслом окружена липидным бислоем. Вирус принадлежит к роду Betacoronavirus и семейству Coronaviridae[7]. Тем не менее, происхождение и эволюция SARS-CoV-2 остаются неясными. Кроме того, как показали несколько недавних исследований, вирусы, связанные с SARS-CoV-2, были обнаружены у малайских панголинов (*Manis javanica*). Эти данные позволили по-новому взглянуть на эволюцию и распределение среди хозяев вирусов, связанных с SARS-CoV-2[8,9].

Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) – это заболевание, связанное с инфекцией SARS-CoV-2. Клинический синдром характеризуется разнообразными симптомами: от легких симптомов со стороны верхних дыхательных путей до тяжелой интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [10,11].

SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV принадлежат к одному и тому же роду бетакоронавирусов и имеют примерно 80% нуклеотидной идентичности. Однако, несмотря на тесную связь между SARS-CoV и SARS-CoV-2, последний, по-видимому, вызывает более легкие инфекции[7]. При этом SARS и MERS характеризовались преимущественно нозокомиальным распространением, тогда как SARS-CoV-2 имеет внебольничную передачу [12].

Что касается клинических особенностей, COVID-19 похож на SARS; однако он считается менее смертоносным, чем MERS, который отличается от двух других CoV как по филогенетическим, так и по патогенетическим особенностям. Из-за менее тяжелой клинической картины COVID-19 может легче распространяться в обществе, чем MERS и SARS, о чем сообщается в внутрибольничных условиях [13-15].

Распространение COVID-19 происходит стремительно, что в некоторой степени ожидаемо, поскольку передача осуществляется контактным и воздушно-капельным путем[16]. Тем не менее, существует мало доказательств, позволяющих предположить передачу воздушно-капельным путем, поскольку в образцах, передающихся воздушно-капельным путем, вирусная РНК была обнаружена в минимальном количестве или вообще не была обнаружена, а вирусная РНК не была обнаружена в образцах мочи или сыворотки положительных пациентов [17].

В проверенных экспериментальных условиях стабильность SARS-CoV-2 аналогична стабильности SARS-CoV-1. Это указывает на то, что их различные эпидемиологические особенности, вероятно, обусловлены другими факторами, такими как высокие концентрации вируса в верхних дыхательных путях и потенциальное бессимптомное распространение SARS-CoV-2 [18,19]. Кроме того, вероятна передача SARS-CoV-2 аэрозолями и фомитами, поскольку вирус может оставаться заразным в зависимости от выделения биноккуляра. Было показано, что вирус жизнеспособен в аэрозолях в течение нескольких часов, а на поверхностях — до суток. Эти результаты отражают

результаты SARS-CoV-1, при котором наблюдались как нозокомиальная, так и сверх распространяющаяся передача. Все эти характеристики предоставляют информацию для усилий по смягчению последствий пандемии[20]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вирус COVID-19 в основном передается между людьми воздушно-капельным и контактным путем[21]. Передача воздушно-капельным путем документируется при тесном контакте (считается на расстоянии 1–1,5 м) с человеком с симптомами (например, при кашле или чихании). Риск оценивается по контакту слизистых оболочек (рота и носа) или конъюнктивы (глаз) с потенциально инфекционными каплями из дыхательных путей. Фомиты в непосредственной близости от инфицированного человека также могут привести к передаче инфекции[22]. Таким образом, вирус может распространяться непосредственно инфицированными людьми и косвенно через поверхности или предметы, которыми пользовался инфицированный человек[22].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Симптоматический случай COVID-19 определяется как инфицированный человек с клинической картиной, напоминающей COVID-19. С другой стороны, бессимптомным случаем является инфицированный человек, у которого не появились какие-либо признаки или симптомы COVID-19[39].

Инкубационный период заболевания в среднем составляет 5-6 дней, но может достигать 14 дней. Критические эпидемиологические и иммунологические аспекты заболевания заключаются в том, что инфицированный человек может быть заражен за 1-3 дня до появления симптомов[40]. Около 40% пациентов с COVID-19 имеют легкое клиническое течение, а еще 40% имеют среднетяжелое течение. Тяжелое течение заболевания, требующее кислородной поддержки, наблюдается примерно у 15% больных. У пяти процентов инфицированных развивается тяжелое заболевание, которое прогрессирует до дыхательной недостаточности (ОРДС), а также сепсиса и септического шока, тромбоэмболии, полиорганной недостаточности, включая острую почечную недостаточность, и повреждения сердца[41]. Сообщается, что пожилой возраст, курение, а также сопутствующие заболевания, такие как диабет, гипертония, сердечные и хронические заболевания легких, цереброваскулярные заболевания, иммуносупрессия и рак, предрасполагают к тяжелому течению COVID-19. У детей и младенцев обычно заболевание протекает в легкой форме или протекает бессимптомно [42].

ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ, СВЯЗАННЫЕ С ИММУННЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Инфекция COVID-19 выявила некоторые варианты лечения, связанные с иммунными реакциями. Если принять разделение инфекции SARS-CoV-2 на три стадии, то в начале инфекции (стадия I, бессимптомный инкубационный период с обнаруживаемым вирусом или без него) играют роль некоторые механизмы врожденного иммунитета, в том числе НК-клетками, выработкой интерферона и некоторых цитокинов. Поэтому стратегии повышения иммунитета, такие как введение антисывороток (готовых антител от выживших) или пегилированного IFN α , несомненно, имеют решающее значение на данном этапе. В инкубационный период, а также на нетяжелую стадию (II стадия, легкий симптоматический период с наличием вируса в организме) необходим специфический адаптивный иммунный ответ для нейтрализации и элиминации вируса, что в конечном итоге предотвратит переход заболевания в тяжелую стадию.

Однако адаптивная реакция происходит медленнее и активируется на более позднем этапе. Когда защитный иммунный ответ нарушен, вирус будет распространяться, и произойдет массивное повреждение пораженных тканей и органов, особенно тех, которые сильно экспрессируют рецепторы ACE-2, таких как кишечник и почки. Это приводит к воспалению легких, в основном опосредованному провоспалительными иммунными клетками. Воспаление легких является ведущим причина опасной для жизни дыхательной недостаточности в тяжелой стадии заболевания (III стадия, тяжелая респираторная симптоматическая стадия с высокой вирусной нагрузкой). Поэтому при возникновении серьезного повреждения легких следует сосредоточить внимание на воспалении и усилиях по подавлению иммунных реакций и контролю симптомов [43].

Терапия антителами и плазмой являются следующим вариантом терапии, тесно связанным с иммунными механизмами. Сообщалось, что многие вылеченные пациенты сдают плазму против SARS-CoV-2, поскольку проводились клинические испытания SARS-CoV[44] и MERS-CoV[45]. Предварительные данные указывают на благоприятные результаты при применении у пациентов с острой и тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. Кроме того, разработка рекомбинантного человеческого моноклонального антитела, такого как CR3022, является достаточно простым способом нейтрализации вируса путем прикрепления к рецептор-связывающему домену SARS-CoV-2. Это человеческое моноклональное антитело, специфичное для SARS, потенциально может быть разработано в качестве лекарства от инфекции SARSCoV-2[46]. Другие моноклональные антитела, нейтрализующие SARS-CoV, такие как m396 и CR3014, могут быть альтернативой для лечения SARS-CoV-2[47].

Терапия пассивными антителами — это введение готовых антител против инфекционного агента восприимчивому человеку для предотвращения или лечения инфекционного заболевания, вызванного этим микроорганизмом. Таким образом, пассивное применение антител является единственным средством обеспечения немедленного и готового иммунитета лиц, находящихся под угрозой исчезновения.

Опыт предыдущих эпидемий других CoV, таких как SARS CoV-1, показал, что сыворотка выживших может содержать нейтрализующие антитела к вирусу, поэтому ожидаемым механизмом действия пассивной терапии антителами является нейтрализация и элиминация вируса. Однако возможны и другие механизмы, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность и/или фагоцитоз[43]. В настоящее время единственными готовыми к использованию антителами являются антитела, полученные от выживших пациентов. По мере того, как все больше людей заболевают COVID-19 и выздоравливают, число потенциальных доноров будет продолжать расти. Сыворотку выздоровевших людей можно

используется профилактически для предотвращения заражения у лиц из группы высокого риска, таких как лица с хроническими заболеваниями, медицинский персонал и те, кто был в контакте с пациентами. Эффективность этого подхода неизвестна, но исторический опыт показал, что продукты, содержащие пассивные антитела, более эффективны в предотвращении, чем в лечении существующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на результатах выявления COVID-19 в результате взаимодействия вируса SARS CoV-2 с иммунной системой человека, можно предположить, что возникновение и развитие COVID-19 существенно зависят от этого взаимодействия.

Вирусные факторы, такие как тип вируса, нагрузка, титр, жизнеспособность, мутации, а также индивидуальные факторы, такие как генетика, возраст, пол, общее состояние здоровья, состояние питания, нейроэндокринно-иммунная регуляция и т. д., могут определять продолжительность и тяжесть заболевания, возможен риск повторного заражения.

Сейчас наука направлена на получение новых данных по иммунологии, в том числе иммунной памяти против вируса, разработку новых технологий обнаружения инфекции и эффективных вакцин. Однако неизвестное гораздо больше, чем проверенные знания о вирусе SARS-CoV-2 и COVID-19.

Будучи глобальной проблемой здравоохранения, COVID-19 призывает ученых приложить немало усилий для разработки эффективных терапевтических стратегий для лечения и спасения жизней. О гистопатологических изменениях в легких и поврежденных органах известно мало, так как имеется мало сообщений о патологоанатомических исследованиях. Таким образом, дальнейшие исследования будут иметь большое значение для детального понимания инфекции SARS-CoV-2.

Список литературы:

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-48. 2020. Available
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490–502.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418–423.
5. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004;10:S88–S97.
6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814–1820.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273.
8. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020;30:1346–1351.e2.
9. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*) *Viruses.* 2019;11
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513.



11. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025–1031.
12. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med.* 2020;382:692–694.
13. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:729–734.
14. Shamsiev E.A., Islamova K. A., & Ziyadullayev Sh.X. (2023). ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH COVID-19. *Scholastic: Journal of Natural and Medical Education*, 2(11), 13–18.
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–574
16. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020 [
17. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, Niemeyer D, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Bruenink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier M, Drosten C, Wendtner C. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv.* 2020 [Google Scholar]
18. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323:1406–1407.
19. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1177–1179.
20. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564–1567.
21. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, Wang Z, Wang FS, Liu L, Zhang Z. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1320–1323.
22. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 2020;323:1610–1612.
23. Akramovna, I. K., & Rustamovna, A. K. (2023, November). ULTRATOVUSH TEKHIRUV USULINING ERTA RIVOZHLANGAN OSTEOARTHROSIS KASALLIGIDAGI DIAGNOSTIC AHAMIYATI. In *International Conference on Medicine and Life Sciences* (pp. 72-75).
24. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:7–8
25. Amrillaevich, A. I., Akramovna, I. K., Sherzod, A. U., & Botirov, F. K. (2023, November). EFFECTIVENESS OF LASER PHYSIOTHERAPY METHOD IN TREATMENT OF PRIMARY KNEE



JOINT OSTEOARTHRITIS. In International Conference on Medicine and Life Sciences (pp. 76-86).

26. Alisherovna, K. M., Akramovna, I. K., Bakhtiyorovich, U. J., Nizamitdinovich, K. S., Jasurovna, J. S., Kairatovna, R. A., & Abdukholikovna, E. S. (2023). EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS. Journal of new century innovations, 39(1), 176-178.

27. Акромовна, И. К. (2023). Факторы Риска Раннего Развития Остеоартроза. Journal of Science in Medicine and Life, 1(3), 1-7.

28. Akramovna I. K., Zaynobbiddin o'g'li F. J. RISK FACTORS OF EARLY DEVELOPED OSTEOARTHRITIS //IMRAS. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 28-35.

29. Исламова К. А. Факторы Риска Раннего Развития Остеоартроза //Journal of Science in Medicine and Life. – 2023. – Т. 1. – №. 3. – С. 1-7.

30. Исламова К. А., Хамраева Н. А. Факторы Риска И Качество Жизни Больных Остеартрозом //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 6. – С. 268-273.

31. Abdurasulovna, H. N., Akramovna, I. K., Rustamovna, A. K., & Egamkulovich, X. B. (2023). INFLAMMATORY ACTIVITY AND RENAL PATHOLOGY IN LUPUS NEPHRITIS. Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development, 13, 89-94.

32. Абдушукурова, К., & Исламова, К. (2023). ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕРВНО-ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research, 3(11), 16-20.

33. Исламова, К., & Карабаева, Г. (2020). ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА. Журнал кардиореспираторных исследований, 1(3), 59-62

34. Islamova, K. A., Sh, K. F., & Toirov, E. S. (2020). Efficiency Of Intra-Articular Administration In Early Osteoarthrosis. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2(11), 22-27.

35. Akramovna I. K., Sanatovich T. E. Functional evaluation of the effectiveness of intraarticular chondro hyaluronic injection in early knee osteoarthritis //Journal of Critical Reviews. – 2020. – Т. 7. – №. 7. – С. 410-413

36. Хусинов А.А., Исламова К.А., & Зиядуллаев Ш.Х. (2023). Поражение Желудочно-Кишечного Тракта У Больных Коронавирусной Инфекцией. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 4(6), 580-58537.

38. Hamrayev B.E., Islamova K. A., & Ziyadullayev Sh.X. (2023). SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RENAL LESIONS: CLINICOPATHOGENETIC ASPECTS. American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149), 1(9), 482-489.

39. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:411-415.

40. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;172:577-582

41. 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. *Lancet*. 2020;395:497–506.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
43. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27:1451–1454.
44. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211:80–90.
45. Koenig KL. Identify-Isolate-Inform: A Modified Tool for Initial Detection and Management of Middle East Respiratory Syndrome Patients in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2015;16:619–624.
46. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu L, Jiang S, Yang Z, Wu Y, Ying T. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:382–385.
47. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92:479–490.

