

Пример

## Коллективный иммунитет: понимание COVID-19

Haley E. Randolph<sup>1</sup> и Luis B. Barreiro<sup>1,2,3,\*</sup><sup>1</sup>Genetics, Genomics, and Systems Biology, University of Chicago, Chicago, IL, USA<sup>2</sup>Department of Medicine, Section of Genetic Medicine, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA<sup>3</sup>Committee on Immunology, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA\*Адрес для связи: [lbarreiro@uchicago.edu](mailto:lbarreiro@uchicago.edu)<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>

**Появление коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома - 2 (SARS-CoV-2) и вызываемого им заболевания COVID-19 продемонстрировало, сколь разрушительно воздействие нового инфекционного патогена на восприимчивую популяцию. Мы объясняем основные концепции коллективного иммунитета и обсуждаем его значение в контексте COVID-19.**

### Базовые концепции коллективного иммунитета

Приобретенный иммунитет на индивидуальном уровне возникает после заражения патогеном или иммунизации вакциной. Коллективный иммунитет формируется из индивидуального иммунитета, масштабируемого до уровня всего населения (врезка 1). Когда в популяции существует достаточно большая доля людей, обладающих иммунитетом, это является косвенной защитой от инфекции для восприимчивых. Этот эффект учитывается при составлении программ вакцинации населения, целью которых является установление коллективного иммунитета, чтобы те, кому противопоказана вакцинация, в том числе дети и люди с ослабленным иммунитетом, были защищены от инфекции. В зависимости от доли устойчивых к патогену индивидуумов в популяции появление инфицированного человека может дать различные результаты (рисунок 1). В абсолютно неподготовленной («наивной») популяции патоген будет распространяться через восприимчивых хозяев неконтролируемым образом при контакте инфицированных и восприимчивых индивидов. Однако если часть популяции обладает иммунитетом к данному патогену, вероятность эффективного контакта между инфицированным и восприимчивым хозяевами снижается, поскольку многие хозяева иммунны и, следовательно, передача возбудителя невозможна. Если количество восприимчивых к инфекции людей мало, то патоген не может успешно передаваться и его распространённость снизится. Точка, в которой доля восприимчивых реципиентов падает ниже порога пе-

редачи инфекции, известна как порог коллективного иммунитета (Anderson и May, 1985). Выше этого уровня начинает действовать коллективный иммунитет, когда восприимчивые индивиды получают косвенную защиту от инфекции (рисунок 1B).

В простейшей модели порог коллективного иммунитета определяется только одним параметром, известным как  $R_0$ , или базовое репродуктивное число (индекс репродукции) (рисунок 2A).  $R_0$  – это среднее число вторичных инфекций, вызванное одним инфицированным индивидом в полностью восприимчивой популяции (Anderson и May, 1985). Если у рассматриваемого гипотетического патогена  $R_0 = 4$ , это означает, что в среднем один инфицированный индивид заразит четырех других в течение инфекционного периода, учитывая, что в популяции иммунитет отсутствует. Математически порог коллективного иммунитета определяется величиной  $1 - 1/R_0$  (например, если  $R_0 = 4$ , то соответствующий порог коллективного иммунитета равен 0,75) (Anderson и May, 1985). Следовательно, чем выше контагиозность патогена, тем выше его  $R_0$  и тем больше доля населения, которая должна обладать иммунитетом, чтобы блокировать устойчивую передачу инфекции (рисунок 2B). Аналогичным параметром, важным для понимания популяционного иммунитета, является эффективное число размножения ( $R_e$  или  $R_t$ ).  $R_e$  – это среднее число вторичных инфекций, генерируемых одним индексным случаем в течение инфекционного периода в частично иммунной популяции (Delamater et al., 2019). В отличие от  $R_0$ ,  $R_e$  не предполагает полностью восприимчивую попу-

**Врезка 1. Глоссарий**

*Коллективный иммунитет*: косвенная защита от инфекции уязвимых для возбудителя индивидов, достигаемая за счет достаточно большой доли членов популяции, обладающих иммунитетом

*Порог коллективного иммунитета*: доля членов популяции, обладающих иммунитетом, в случае превышения которой инцидентность инфекции снижается

$R_0$ : среднее число вторичных инфекций, вызванных одним инфицированным индивидом в полностью восприимчивой популяции

$R_e$ : среднее число вторичных инфекций, вызванных одним инфицированным индивидом в течение инфекционного периода в частично восприимчивой популяции

*Прямая передача*: эффективная передача патогена от инфицированного индивида к восприимчивому

*Коэффициент летальности инфекции (CFR)*: доля смертельных исходов определенного заболевания среди лиц, у которых диагностировано данное заболевание

*Коэффициент смертности от инфекции (IFR)*: доля смертельных исходов среди всех инфицированных лиц

ляцию и, следовательно, будет изменяться в зависимости от текущего иммунного статуса популяции, который будет динамично изменяться по мере развития эпидемии или кампании по вакцинации. В конечном счете цель программ вакцинации состоит в достижении  $R_e$  ниже 1. Это происходит, когда доля населения с иммунитетом превышает порог коллективного иммунитета. На этом этапе патоген не распространяется, поэтому наблюдается снижение числа инфицированных лиц в популяции.

**Установление коллективного иммунитета в популяции**

Приведенная выше интерпретация  $R_0$  и его связь с порогом коллективного иммунитета является упрощенной. Она основывается на нескольких ключевых предположениях, включая однородное смешение людей в популяции и то, что у всех людей развивается стерилизующий иммунитет – иммунитет, который обеспечивает пожизненную защиту от повторного заражения после вакцинации или естественного инфицирования. В реальной ситуации эти эпидемиологические и иммунологические допущения сложно прогнозировать, и, соответственно, параметры косвенной защиты, связанные с коллективным иммунитетом, будут различными.

$R_0$  определяется как патогеном, так и конкретной популяцией, в которой он циркулирует. Таким образом, один патоген будет иметь несколько значений  $R_0$  в зависимости от характеристик его взаимодействия с популяцией, переживающей вспышку заболеваемости (Dela-

mater et al., 2019). Это означает, что порог коллективного иммунитета будет отличаться в различных популяциях (Delamater et al., 2019). Для любого инфекционного заболевания contagiousность зависит от многих факторов, влияющих на динамику передачи инфекции: плотность населения, демографическая специфика, частота контактов между различными социальными группами (Anderson и May, 1985). Все эти факторы будут прямо или косвенно воздействовать на  $R_0$  и, следовательно, на порог коллективного иммунитета.

Для установления коллективного иммунитета иммунитет, создаваемый вакцинацией или перенесенным заболеванием, должен предотвращать дальнейшую передачу, а не только клиническое заболевание. Для некоторых патогенов, таких как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), клинические проявления являются плохим показателем передачи, так как бессимптомные индивиды могут быть высокоинфекционными и будут способствовать распространению эпидемии. По достижении порога коллективного иммунитета эффективность коллективного иммунитета в значительной степени зависит от силы и продолжительности приобретенного иммунитета. Для патогенов, индуцирующих пожизненный иммунитет, как в случае с инфицированием и вакцинацией против кори, коллективный иммунитет является высокоэффективным, так как предотвращает распространение патогена в популяции. Подобная ситуация встречается относительно редко, так как иммунитет ко

многим возбудителям инфекционных заболеваний, таким как коклюшная палочка (*Bordetella pertussis*) или ротавирус, со временем снижается. Как следствие, коллективный иммунитет менее эффективен и возможны периодические вспышки заболеваний. Наконец, если иммунитет распределен в популяции неравномерно, могут остаться кластеры восприимчивых к инфекции индивидов, часто контактирующих друг с другом. Даже если доля immunized людей в популяции в целом превышает порог коллективного иммунитета, эти группы восприимчивых людей все еще подвержены риску локальных вспышек заболевания.

### Коллективный иммунитет и SARS-CoV-2

Продолжающаяся пандемия SARS-CoV-2 вызвала более 3,5 миллионов клинически подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и унесла более 250 000 жизней во всем мире (по состоянию на 4 мая 2020 года). В настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания по созданию экспериментальной вакцины и возможному репрофилированию лекарств для профилактики и лечения инфекции SARS-CoV-2. Однако неизвестно, приведут ли эти испытания к эффективным результатам, и неясно, сколько времени потребуется для определения эффективности и безопасности вакцины, учитывая тот факт, что испытание в среднем составляет 12-18 месяцев. При отсутствии вакцины теоретически возможно формирование коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 путем естественного инфицирования. Однако прямого и при этом этического пути для достижения этой цели не существует, поскольку социальные последствия её реализации являются разрушительными.

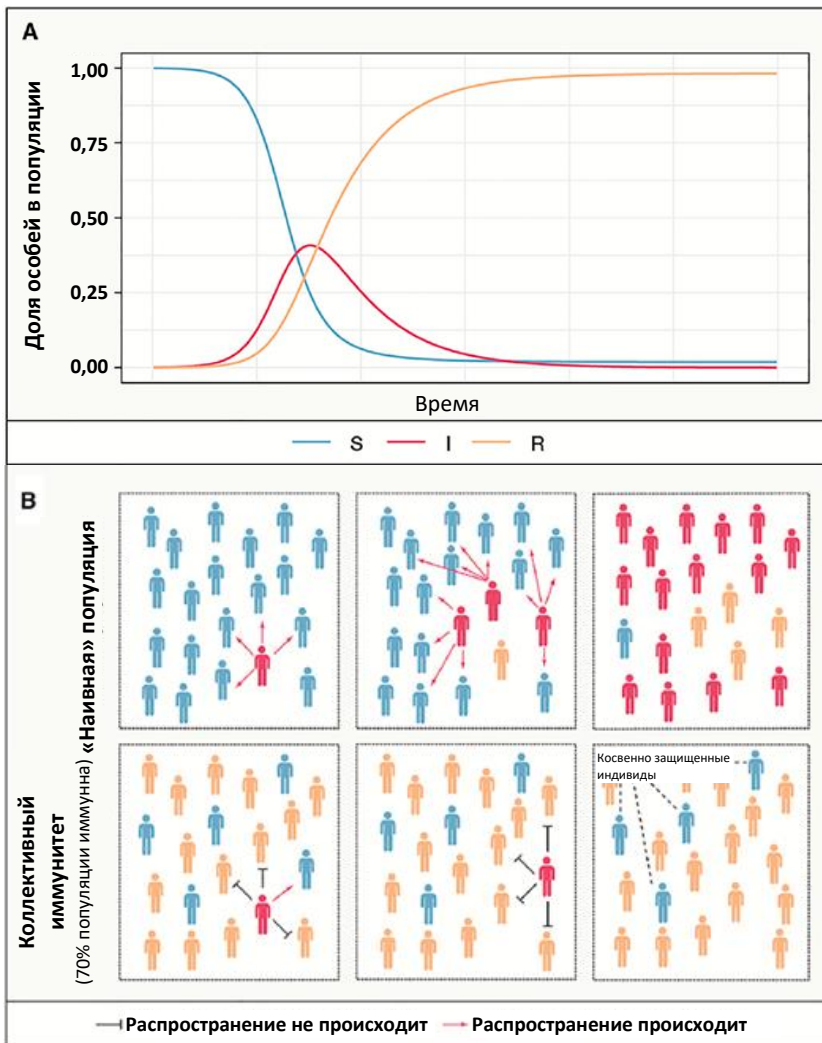
С момента начала распространения SARS-CoV-2 различные исследования оценивали базовое репродуктивное число ( $R_0$ ) вируса в диапазоне от 2 до 6. На основе анализа 425 подтвержденных случаев заболевания в Ухане (Китай), было подсчитано, что  $R_0$  составляет приблизительно 2,2, что означает, что в среднем каждый инфицированный индивид заражает 2,2 других индивидов (Li et al., 2020). По более поздним оценкам  $R_0$  выше – 5,7. В этот диапазон попадают и многие другие оценки (Sanche et al., 2020). Эта разница в оценках показывает сложность получения точных значений  $R_0$  при продолжающейся пандемии, и текущие оценочные значения  $R_0$  для SARS-CoV-2

не передают полной картины динамики передачи инфекции во всех странах.

Если принять значение  $R_0$  равным 3 для SARS-CoV-2, то порог коллективного иммунитета составляет приблизительно 67%. Это означает, что вероятность заражения начнет снижаться, как только доля лиц с приобретенным иммунитетом к SARS-CoV-2 в популяции превысит 0,67. Как обсуждалось выше, эта модель основана на упрощающих предположениях, таких как однородное смешение населения и равномерный стерилизующий иммунитет у выздоровевших индивидов в разных демографических группах, что мало соответствует действительности. Тем не менее эта базовая модель дает представление о количестве людей, которые должны быть инфицированы для достижения коллективного иммунитета в отсутствие вакцины, учитывая приблизительный порог коллективного иммунитета и численность населения страны.

### Последствия достижения порога коллективного иммунитета SARS-CoV-2 при отсутствии вакцины

Важным критерием оценки распространения SARS-CoV-2 является общий коэффициент летальности (CFR). CFR – это доля смертей от определённого заболевания среди всех лиц, у которых диагностировано данное заболевание (т.е. случаев) в течение определенного периода времени. Следует отметить, что до сих пор CFR в случае с COVID-19 невозможно определить из-за различий в тестировании в каждой стране, вариативности отбора людей для исследований и различий в том, какие смерти официально регистрируются как наступившие от COVID-19. Кроме того, CFR может изменяться в зависимости от возрастной структуры популяции и частоты коморбидности среди индивидов. Следовательно, CFR может значительно различаться в разных странах в различные моменты времени. В случае с COVID-19 первоначальная оценка CFR в небольшой группе из 41 человека с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 была высокой (15%) (Huang et al., 2020). Однако это число значительно уменьшилось, когда стало доступно больше данных. Используя данные всех лабораторно подтвержденных и клинически диагностированных случаев в континентальном Китае, приблизительный CFR составил 1,38% поправкой на демографические особенности,



**Рисунок 1. Коллективный иммунитет**

(А) Модель SIR (Susceptible, Infectious, Recovered — восприимчивые, инфицированные, выжившие) полностью иммунизирующей инфекции с  $R_0=4$ . Модель предполагает закрытую популяцию, которую не покидает ни один человек и в которую не вносятся извне новые случаи заболевания. После появления одного инфицированного индивида доля инфицированных (красная линия) быстро возрастает до достижения пика, соответствующего коллективному иммунитету. После этого уровня новые инфицированные индивиды заражают менее одного восприимчивого индивида, так как достаточная часть популяции стала резистентной, предотвращая дальнейшее распространение возбудителя (оранжевая линия).

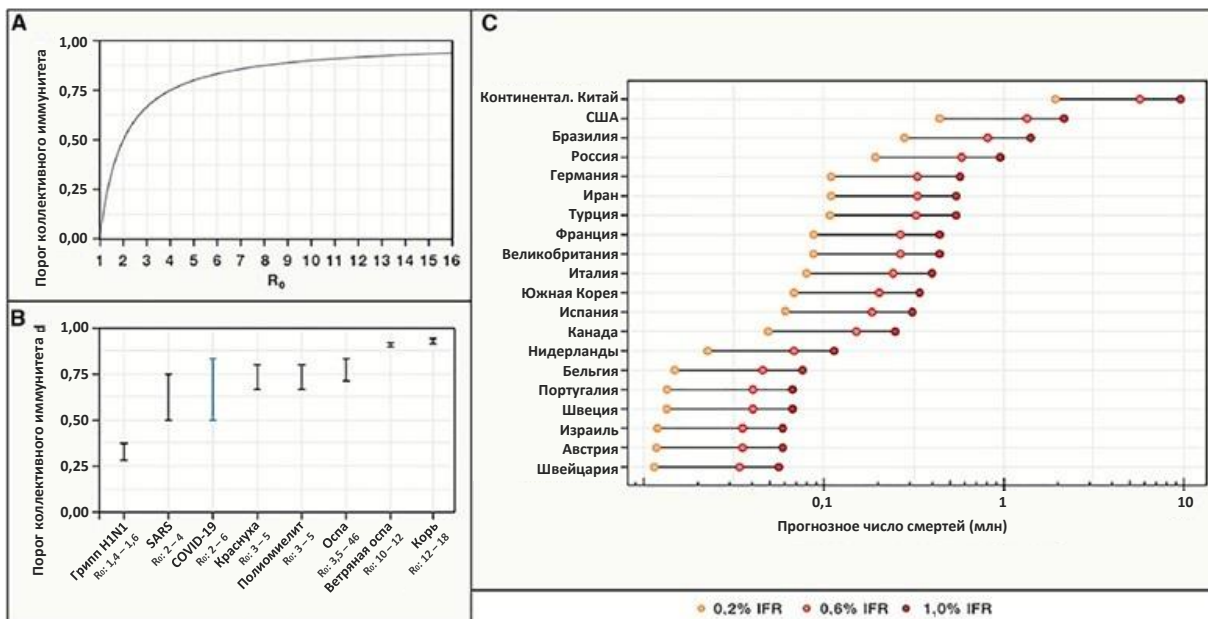
(В) Схематическое изображение динамики распространения заболевания, при которой один инфицированный индивид появляется в полностью восприимчивой популяции (верхняя панель), в сравнении с ситуацией, когда инфицированный индивид появляется в популяции, достигшей порога коллективного иммунитета (нижняя панель). В неинфицированной популяции быстро возникает вспышка, в то время как при наличии коллективного иммунитета вирус в популяции не распространяется и не сохраняется.

цензуру и недоучет. Сходные результаты были опубликованы другими группами исследователей (Verity et al., 2020; Wu et al., 2020a). Как и для многих других инфекционных заболеваний, в разных возрастных группах отмечался неоднородный CFR от COVID-19, причем подавляющее большинство смертей приходилось на людей старше 60 лет.

Важнейшим параметром для оценки цены, которую общество заплатит за достижение коллективного иммунитета от SARS-CoV-2, является коэффициент смертности от инфекций (IFR): доля смертельных исходов определенного заболевания среди всего населения. Поскольку фиксируются не все случаи, особенно при бессимптомном или легком течении, IFR по определению будет ниже, чем CFR. Если мы объединим данные о летальных случаях от заболевания и вычислим количество индивидов, которым необходимо выработать иммунитет для достижения порога коллективного иммунитета, мы сможем спрогнозировать ожида-

емое количество смертей в результате достижения этого порога. Из-за неопределенности IFR для COVID-19 мы используем в нашем анализе три различные точечные оценки: (1) IFR = 0,2%, (2) IFR = 0,6%, что соответствует IFR, определенному Verity et al., и (3) IFR 1% (рисунок 2С). Если предположить, что порог коллективного иммунитета составляет 67% ( $R_0=3$ ), а IFR = 0,6%, то общее число умерших по всему земному шару превысит 30 млн человек (рисунок 2С). В частности, этот анализ предполагает, что IFR не отличается в разных странах, и не учитываются факторы, которые приводят к различиям в значениях IFR (доступность медицинской помощи и различия в частоте коморбидности в популяции).

В действительности в разных странах показатели CFR и IFR сильно варьируют, что подтверждается текущими данными нескорректированных CFR по всему миру (Италия – 13,7%; США – 5,77%; Южная Корея – 2,33% - по данным Центра доказательной медицины, 2020). Хотя



**Рисунок 2. Потенциальный ущерб от COVID-19 при достижении коллективного иммунитета в отсутствие вакцинации**  
 (А) Соотношение между базовым репродуктивным числом  $R_0$  (врезка 1) и порогом коллективного иммунитета, соответствующим доле особей в популяции, которые должны приобрести иммунитет для возникновения коллективного иммунитета (ось Y). С ростом  $R_0$  увеличивается доля популяции, которая должна быть иммунной для установления коллективного иммунитета ( $1 - 1/R_0$ ).  
 (В) Базовые репродуктивные числа ( $R_0$ ) и соответствующие пороговые значения коллективного иммунитета при различных инфекционных заболеваниях. Оценочные значения  $R_0$  представляют общепринятый диапазон  $R_0$  для каждого из указанных патогенов.  
 (С) Ожидаемое число абсолютных смертей в 20 странах с наиболее высоким уровнем заболеваемости COVID-19 по состоянию на 10 апреля 2020 г. при условии, что коллективный иммунитет установлен на едином пороговом уровне 67% ( $R_0= 3$ ) в каждой стране. Общие коэффициенты летальности от COVID-19 (IFR) составляют 0,2%, 0,6% и 1,0%. Мы отмечаем, что эти цифры занижены, учитывая, что даже после достижения порога коллективного иммунитета пройдет много времени до исчезновения новых случаев и, следовательно, новых летальных исходов.

особенности тестирования и различия в демографическом составе населения в разных странах частично учитывают повышенные региональные CFR, скорее всего, играют роль дополнительные факторы, прежде всего нагрузка на местные системы здравоохранения. В марте в Италии внезапный приток пациентов с COVID-19 привел к нехватке коек в ОПИТ и необходимых медицинских средств, что привело к существенной нагрузке на больницы. Эта вспышка заболевания подчеркивает важность учета ограничений местной инфраструктуры здравоохранения и того, как превышение этих пределов может усугубить негативные последствия COVID-19.

В частности, крайне важно помнить об ограниченности ресурсов здравоохранения при обсуждении путей установления коллективного иммунитета к SARS-CoV-2, так как эта политика по своей сути основана на допущении инфицирования значительной части населения. Неконтролируемое распространение SARS-CoV-2 нанесет серьезный урон системе здравоохранения. Истощение ресурсов здравоохранения приведет не только к повышению уровня

смертности от COVID-19, но и к увеличению смертности вообще. Это будет особенно заметно в странах со слаборазвитой системой здравоохранения, где больницы имеют ограниченную пропускную способность, где инфраструктура общественного здравоохранения минимальна, а также среди уязвимых слоев населения, включая заключенных и бездомных.

**Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 с точки зрения эпидемиологии**

Поскольку SARS-CoV-2 является новым патогеном, многие особенности передачи и инфекционная динамика на данный момент охарактеризованы недостаточно. Таким образом, наш анализ дает лишь представление о потенциальных последствиях сценария, при котором мы достигаем коллективного иммунитета через естественное инфицирование. Мы не учитываем многочисленные сложности вирусного распространения и возможности дальнейшего заражения: изменения  $R_0$  в разное время в разных популяциях; неоднородность темпов инфицирования в различных группах населения;

специфику контактов отдельных индивидов; тяжесть заболевания. Все эти аспекты следует принимать во внимание для понимания полной картины распространения SARS-CoV-2. Эти эпидемиологические факторы имеют важное значение в контексте формирования коллективного иммунитета, но в настоящее время прогнозирование затруднено из-за ограниченности имеющихся данных.

Различия таких параметров как плотность населения, культурные особенности, возрастная структура населения, частота коморбидности и частота контактов между группами влияют на динамику передачи инфекции в пределах сообществ, поэтому предположение о едином  $R_0$  для всех популяций не соответствует реальности. Кроме того, индивидуальные различия в способности передавать инфекцию могут сыграть главную роль в распространении SARS-CoV-2. Суперраспространение происходит, когда складываются обстоятельства, благоприятные для передачи инфекции с высокой частотой. Эти обстоятельства связаны с единичным случаем, инфицирующим большое количество вторичных контактов, и, как известно, играют важную роль в развитии вспышек инфекционных заболеваний, включая SARS, ближневосточный респираторный синдром (MERS) и корь (Lloyd-Smith et al., 2005). Случаи суперраспространения SARS-CoV-2 были задокументированы и подтвердили, что неоднородность инфицирования может существенно влиять на динамику распространения инфекции (Liu et al., 2020). Наконец, не до конца понятны факторы, влияющие на индивидуальную специфику восприимчивости к COVID-19, клиническое течение и исход заболевания. Установленные различия в CFR в зависимости от пола и этнической принадлежности свидетельствуют о том, что генетические, экологические и социальные детерминанты лежат, вероятно, в основе различий в восприимчивости к COVID-19 и тяжести вызванных им осложнений, хотя для глубокого изучения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования (Nasiri et al., 2020).

### **Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 с точки зрения иммунологии**

Вероятность возникновения коллективного иммунитета в отношении SARS-CoV-2 основывается на предположении, что при заражении вирусом возможно формирование протективного иммунитета. В настоящее время неясно, в какой

степени люди способны вырабатывать стерилизующий иммунитет к SARS-CoV-2. Недавнее исследование возможности вторичного инфицирования SARS-CoV-2 макак-резусов показало, что реинфекция не могла произойти через месяц после первого вирусного заражения, что предполагает по крайней мере кратковременный стерилизующий иммунитет у этих животных (Bao et al., 2020). В когорте из 175 выздоровевших пациентов с COVID-19 SARS-CoV-2-специфические сывороточные нейтрализующие антитела (NAb) были обнаружены со значительными, хотя и варьирующими, титрами у большинства индивидов ( $n = 165$ ) (Wu et al., 2020). Это показывает, что выработка NAb против SARS-CoV-2 является относительно распространенной.

Хотя эти результаты многообещающи, не менее важно установить, уменьшатся ли титры NAb с течением времени и как долго будет действовать приобретенный иммунитет. Предыдущие исследования на пациентах с подтвержденным SARS показали, что NAb против SARS-CoV сохранялись в течение от нескольких месяцев до 2 лет, хотя у всех пациентов наблюдались низкие титры примерно через 15 месяцев (Mo et al., 2006). Кроме того, повышенные концентрации специфических антител к коронавирусу 229E, одному из вирусов, вызывающих ОРВИ, были обнаружены через 1 год после заражения, хотя этих титров было недостаточно для предотвращения повторного заражения у всех людей (Callow et al., 1990). В совокупности эти исследования свидетельствуют о том, что защита от реинфекции коронавирусами имеет тенденцию к снижению при наличии достаточного времени, хотя для оценки продолжительности иммунитета к SARS-CoV-2 необходимы долговременные серологические исследования. Если это подтвердится и в отношении SARS-CoV-2, стойкий иммунитет к этой инфекции может не быть достигнут при отсутствии повторной вакцинации. Действительно, моделирование динамики передачи SARS-CoV-2 прогнозирует, что кратковременный иммунитет (~10 месяцев) приведет к ежегодным вспышкам, в то время как более длительный иммунитет (~2 года) приведет ко вспышкам с двухгодичной периодичностью (Kissler et al., 2020). Сейчас необходимо провести массовое серологическое тестирование, чтобы определить, сколько людей было инфицировано, сколько имеет иммунитет и как

далеко мы находимся от достижения порога коллективного иммунитета. Тем не менее, даже если реинфекция произойдет после того, как стерилизующий иммунитет ослабнет, устойчивые клетки памяти адаптивной иммунной системы, вероятно, будут способствовать иммунному контролю вируса и ограничению патологии, что, как мы надеемся, уменьшит клиническую тяжесть последующей инфекции.

### Резюме

В популяции с высоким уровнем иммунитета коллективный иммунитет обеспечивает косвенную защиту восприимчивым индивидам, сводя к минимуму вероятность заражения восприимчивого к инфекции человека от инфицированного носителя. В своей простейшей форме коллективный иммунитет начнет действовать, когда популяция достигнет порогового уровня коллективного иммунитета, а именно, когда доля иммунных к возбудителю людей превысит  $1 - 1/R_0$ . На этом этапе стабильная передача инфекции не будет возможной, и заболеваемость пойдет на спад. Однако, как показывает практика, ситуация зачастую гораздо сложнее. Эпидемиологические и иммунологические факторы, такие как структура популяции, различия в динамике передачи инфекции между популяциями и ослабление иммунитета, приведут к изменению степени косвенной защиты, обеспечиваемой коллективным иммунитетом. Следовательно, эти аспекты должны быть приняты во внимание при обсуждении вопроса об установлении коллективного иммунитета в популяции. Существует два возможных подхода к достижению широко распространенного иммунитета к SARS-CoV-2: (1) кампания массовой вакцинации, которая требует разработки эффективной и безопасной вакцины, или (2) естественная иммунизация населения вирусом. Естественная иммунизация может быть достигнута со временем – большая часть населения должна будет заразиться вирусом, а миллионы людей станут его жертвами. Таким образом, в отсутствие программы вакцинации установление коллективного иммунитета не должно быть конечной целью. Вместо этого следует сделать упор на меры, которые будут защищать наиболее уязвимые группы населения, в надежде на то, что коллективный иммунитет в итоге будет достигнут как побочный продукт этих действий, хотя и не является основной целью.

### Послесловие

Мы благодарим членов лаборатории Баррейро, Valerie Abadie, Sarah Cobey, Maziar Divangahi, Bana Jabri, William Koval, Joaquin Sanz, и Patrick Wilson за конструктивные замечания и отзывы.

Эта работа была поддержана грантом R01-GM134376 Национального института общих медицинских наук L.V.B.H.E.R, а также поддерживается Исследовательской стипендией Национального научного фонда (DGE-1746045).

### Ссылки

- Anderson, R.M., and May, R.M. (1985). Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 318, 323–329.
- Bao, L., Deng, W., Gao, H., Xiao, C., Liu, J., Xue, J., Lv, Q., Liu, J., Yu, P., Xu, Y. et al. (2020). Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.
- Callow, K.A., Parry, H.F., Sergeant, M., and Tyrrell, D.A. (1990). The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol. Infect.* 105, 435–446.
- Delamater, P.L., Street, E.J., Leslie, T.F., Yang, Y.T., and Jacobsen, K.H. (2019). Complexity of the basic reproduction number ( $R_0$ ). *Emerg. Infect. Dis.* 25, 1–4.
- The Centre for Evidence-Based Medicine (2020). Global COVID-19 case fatality rates. <https://www.cebm.net/COVID-19/global-COVID-19-case-fatality-rates>.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.
- Kissler, S.M., Tedijanto, C., Goldstein, E., Grad, Y.H., and Lipsitch, M. (2020). Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*, eabb5793.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K.S.M., Lau, E.H.Y., Wong, J.Y., et al. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207.
- Liu, Y., Eggo, R.M., and Kucharski, A.J. (2020). Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet* 395, e47.
- Lloyd-Smith, J.O., Schreiber, S.J., Kopp, P.E., and Getz, W.M. (2005). Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature* 438, 355–359.
- Mo, H., Zeng, G., Ren, X., Li, H., Ke, C., Tan, Y., Cai, C., Lai, K., Chen, R., Chan-Yeung, M., and Zhong, N. (2006). Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology* 11, 49–53.
- Nasiri, M.J., Haddadi, S., Tahvildari, A., Farsi, Y., Arbabi, M., Hasanzadeh, S., Jamshidi, P., Murthi, M., and Mirsaeidi, M. (2020). COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042903>.
- Sanche, S., Lin, Y.T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N., and Ke, R. (2020). High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 26, <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>.
- Verity, R., Okell, L.C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P.G.T., Fu, H., et al. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* Published online March 30, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).



Wu, J.T., Leung, K., Bushman, M., Kishore, N., Niehus, R., de Salazar, P.M., Cowling, B.J., Lipsitch, M., and Leung, G.M. (2020a). Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* 26, 506–510.

Wu, F., Wang, A., Liu, M., Wang, Q., Chen, J., Xia, S., Ling, Y., Zhang, Y., Xun, J., Lu, L., et al. (2020b). Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.