

ПРОФ. ДМН РАДКА АРГИРОВА - ВИРУСОЛОГ COVID-19 - АЛГОРИТЪМ ДИАГНОСТИКА

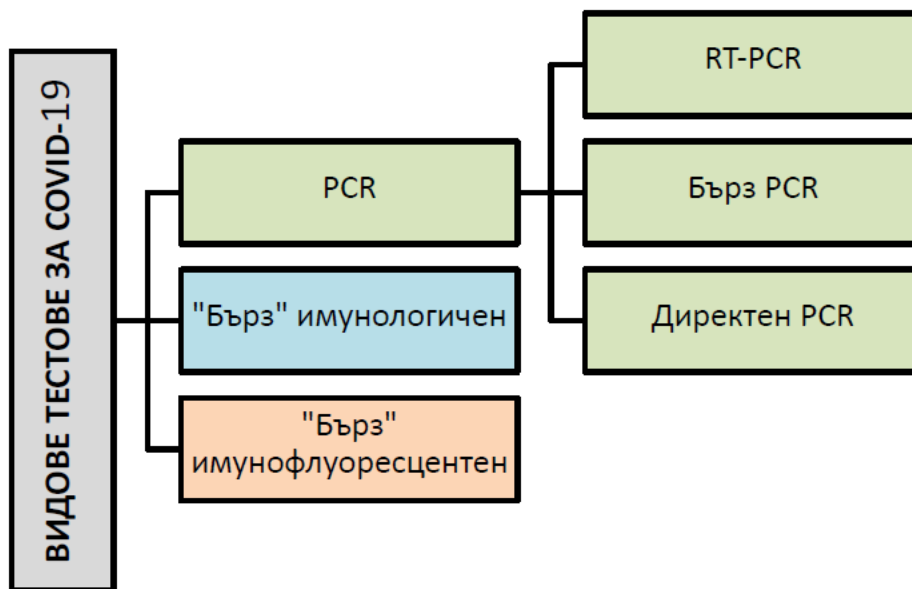
ВИДОВЕ ТЕСТОВЕ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ТЯХ

СКРИНИНГОВА ДИАГНОСТИКА – МЕТОДИ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ, ЗНАЧЕНИЕ

ПОТВЪРДИТЕЛНА ДИАГНОСТИКА

ТЕСТИРАНЕ НА РАЗЛИЧНИ КОНТИНГЕНТИ – СРОКОВЕ, ИЗПОЛЗВАНИ ТЕСТОВЕ И ПОВЕДЕНИЕ

ВИДОВЕ ТЕСТОВЕ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ТЯХ



Фиг. 1. Видове тестове за COVID-19

PCR диагностиката за детекция на COVID-19 (SARS-CoV2) е основният метод и златен стандарт, който се практикува в световен мащаб за откриване на инфекции с този вирус, т.е. **ТОВА Е ДИАГНОСТИЧНИЯТ ТЕСТ!**. Чрез Real-time PCR (RT-PCR) метода се установява наличието или липсата на вирусния геном в изследвания клиничен материал. Редно е да се отбележи, че СЗО препоръчва обработката на потенциално заразни проби за молекулярен тест да се извършва в лаборатории с II ниво на биобезопасност. Всеобщо признато е, че тестът Real-time PCR (RT-PCR) е най-надеждният диагностичен тест, определящ вируса в носен, фарингеален секрет,

бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ, BAL) хрчка, серум, цяла кръв и фецес /последните два клинични материала се използват по-рядко/. Различните RT-PCR детектират ORF1ab, N и/или E гените (най-често комбинирано се определят ORF1ab и N гените) обикновено в различни флуоресцентни канали и задължително притежават ендогенна вътрешна контрола, която намножава човешка геномна ДНК и позволява контрол над преданалитичния процес. Препоръчват се тестове, определящи ORF1ab и N гените, но не се препоръчват RT-PCR тестове, определящи само единия от тези 2 гена.

Откриването на РНК в различни проби може много да подобри диагностиката. Според китайския опит (1) 30-40% от пациентите с потвърден RT-PCR в респираторния тракт са имали положителен RT-PCR и в кръвта, а 50-60% - и във фецеса, много нисък процент – в урината. Такова комбиниране би било полезно за мониториране на ефективността от лечението, както и за управление на изолационните мерки след изписването на пациента.

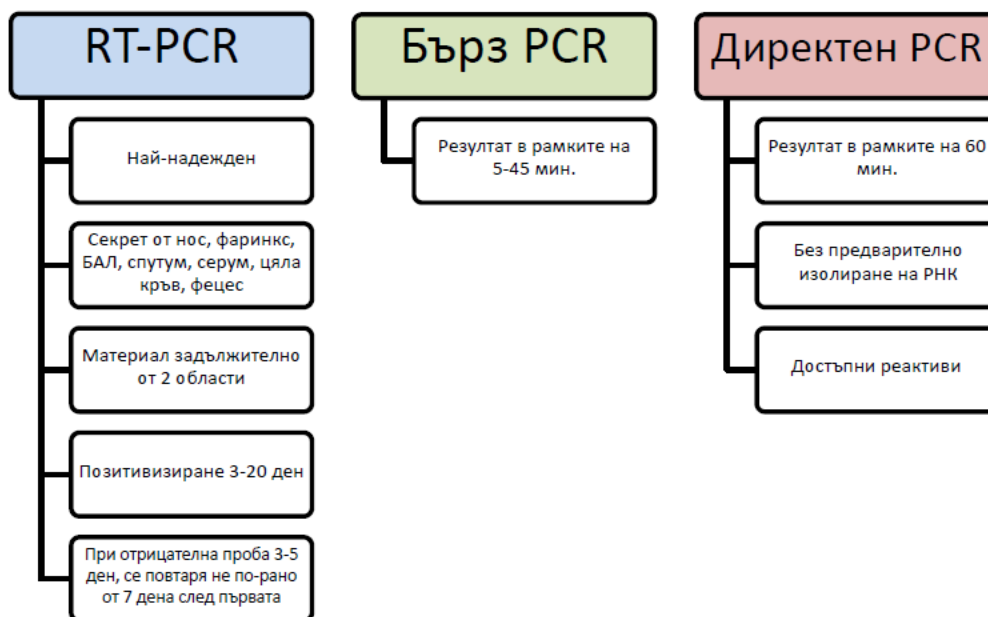
Тестовете за RT-PCR трябва да бъдат задължително маркирани CE-IVD! Лабораториите, извършващи тестирането, следва поне веднъж годишно да преминават външен качествен контрол и да притежават валиден сертификат за RT-PCR за COVID-19.

Задължително се взимат материали от две области- например нос и фаринкс, като носът се изчиства добре предварително. Материалът се взима с дакронов или вискозен тампон (да не се ползва памучен тампон или такъв с калциев алгинат, защото може да инактивира вирусната РНК и да е причина за фалшиво отрицателен резултат), които се поставят в една обща транспортна среда. Съхраняват се и се транспортират охладени. По литературни данни пробата е позитивна още на 3-ия ден след заразяването, остава положителна до 20-ия ден /при по-леко протичане/ и до смъртта при фатален изход (2). Колкото по-рано след 72-я час от заразяването се вземе пробата, толкова по-вероятно е тя да е позитивна /само/ за горните отдели на дихателния тракт; по-късно взетите проби позитивират вируса в по-долните отдели. Затова е редно да се вземат едновременно проба от носната и гърлената лигавица в една транспортна среда, която се изследва за вирус в PCR.

Ако първата проба PCR, взета на 3-5-я ден след вирусната експозиция, е отрицателна при суспектна и влошаваща се клинична и/или рентгенова находка, се взима втора проба PCR не по-рано от 7-я ден ден след първата проба. Тази втора проба трябва да се вземе от възможно най-долните отдели на дихателния тракт /аспират, БАЛ/. При пациенти на механична вентилация тази втора проба трябва да бъде взета като бронхоалвеоларен лаваж или аспират.

Заболяване COVID-19 може да се отхвърли след втори негативен PCR, но **само** след изпълнени всички условия за правилно вземане, транспорт и изработване на пробата. **ДОБРЕ Е, 7 – 10 ДНИ СЛЕД ДЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯТА ДА СЕ НАПРАВИ НОВ ТЕСТ RT-PCR ОТ ФЕЦЕС , ТЪЙ КАТО Е ИЗВЕСТНО, ЧЕ ПОНЯКОГА ВИРУСЪТ СЕ ЗАДЪРЖА ТАМ СЛЕД НЕГАТИВИРАНЕТО В РЕСПИРАТОРНИЯ ТРАКТ И Е ВЪЗМОЖНО ДА СЕ РАЗПРОСТРАНЯВА ПО ФЕКАЛНО-ОРАЛЕН ПЪТ! АКО ПОСЛЕДНОТО Е ТРУДНО, ДЕХОСПИТАЛИЗИРАНИЯТ СЕ ОСТАВЯ ПОД ДОМАШНА КАРАНТИНА ЗА ОЩЕ 14 ДНИ, КАТО ПОВЕЧЕ НЕ Е НЕОБХОДИМО ДА СЕ ПРАВИ RT-PCR.**

ЗА СВЕДЕНИЕ, СЪЩЕСТВУВАТ И „БЪРЗИ“ PCR ТЕСТОВЕ ЕКВИВАЛЕНТНИ ПО КАЧЕСТВА СЪС СЕГА ОБЩОПРИЕТИЯ ТЕСТ, НО СЪКРАЩАВАЩИ ВРЕМЕТО ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ПОЛУЧАВАНЕ НА РЕЗУЛТАТА.



„БЪРЗИ“ ИМУНОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ:

- ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА IgM/IgG АНТИТЕЛА В ЦЯЛА КРЪВ, СЕРУМ, ПЛАЗМА

Препоръчват се за широк **целеви скрининг** на определени високорискови групи, постъпващи за болнично лечение лица, лежащо болни, персонал на лечебното заведение /при определени условия/. При постъпващи за болнично лечение лица, лежащо болни, както и за персонал на лечебното заведение **ТЕСТЪТ СЕ ПОРЪЧВА ОТ ЛЕКАР СЛЕД ПРЕГЛЕД НА БОЛНИЯ.**

Критерии за назначаване на бърз тест IgM/IgG антитела:

- Пациент с анамнеза за пътуване в страни, с висок епидемиологичен риск в предходните 14-21 дни и поява на слабо изразени клинични симптоми.

- Пациент, **ПРЕДИ ПОСТЪПВАНЕТО** в спешно отделение , клинично и/или рентгенологично съмнителен за COVID-19 с давност на оплакванията поне 7 дни. Ако тестването е след постъпването и е с положителен резултат по RT-PCR, работилите в този момент в спешното отделение се карантинират за 14 дни, като на 13-ия ден се изследват с RT-PCR . Ако са негативни и без симптоматика , се връщат на работа. Ако са позитивни , в зависимост от това дали имат или нямат симптоми се лекуват /може в домашни условия, но с предписани медикаменти или в болнични условия/ или се (само)наблюдават през следващите 14 дни за симптоми, характерни за COVID-19.

- Персонал, с грипоподобна клинична симптоматика с давност поне 7 дни. Тестира се с RT-PCR **и независимо от резултата** се карантинира за 14 дни с ново изследване на 12-13-ия ден с възможност за домашно или болнично лечение, както е посочено по-горе.

–Целеви скрининг на високо-рискови групи, без да е задължително наличие на суспектна клинична симптоматика с цел определяне на степента на колективен имунитет и изграждане на епидемиологични модели за готовността на населението за обратна ресоциализация и връщане на работа. Тези групи са учители, полицаи, шофьори, персонал и живеещи в старчески домове и общежития и др.п.

Материал за изследване: капка пълна кръв (венозна или капилярна), серум или плазма. При пациенти, на които е взета кръв в предходните 6 часа за други лабораторни изследвания в клинична или микробиологична лаборатории, не е необходимо повторно вземане, може да се ползва взетата вече проба.

При взимане на биологичния материал се спазват задължително всички необходими предпазни мерки за работа с потенциално инфекциозен материал и се носят ЛИЧНИ ПРЕДПАЗНИ СРЕДСТВА – ръкавици, очила / маска, защитно облекло/, т.е. лицето се третира като заразен с COVID-19.

Тестът дава надеждни резултати за IgM антитела минимум 1 седмица след възможния контакт с COVID-19. В края на 3-та седмица след заразяването се появяват и антителата от типа IgG.

ТЕСТЪТ НЕ СЕ ПРАВИ ПО-РАНО ОТ 7-ия ДЕН СЛЕД ЕКСПОЗИЦИЯ НА ВИРУСА, ако е известна такава.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА „БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ – НАЙ-ВАЖНО Е С КАКВА ЦЕЛ СЕ ИЗПОЛЗВАТ – НАЙ-ЧЕСТО ОРИЕНТИРОВЪЧЕН ТЕСТ /НО НЕ ДИАГНОСТИЧЕН/, ЗА ЦЕЛИТЕ НА ЕПИДНАДЗОРА и триажа.

- **Наличието само на IgM антителата говори за скорошна инфекция /най-вероятно болният е заразен/ - лицето се третира като заразен – т.е. резултатът се съобщава на личния лекар и лицето се поставя под домашна карантина за 14 дни и самонаблюдение.**

При влошаване и/или прогресиране на състоянието – пациентът се обажда на личния лекар, който го насочва за **медицински преглед, евентуално рентгенова диагноза и RT-PCR**. В зависимост от медицинския преглед лицето се приема за болнично или домашно лечение /последното след изписване на необходимите медикаменти/. Ако лицето е с положителен RT-PCR и не е подходящ за болнично лечение, а за домашно – последното се осъществява в условията на 28-дневна карантина /според последната Заповед РД-01-165/27.03.2020 на Министъра на МЗ/.

- **Наличието само на IgG антителата, говори за минала в неопределено време среща с вируса, която е преминала безсимптомно или със слаба и транзиторна симптоматика. Счита се, че такива лица са „безопасни“ и нискорискови по отношение на инфекцията, могат дори да се грижат за**

болни /разбира се, без компромиси с личното предпазно облекло/, както и да изпълняват трудовите си задължения. **Такива пациенти могат бързо да се включват в трудовия процес и повишаването на техния брой в бъдеще може да съживи икономиката.**

- Наличието едновременно на **позитивни IgM и IgG** антитела говори за инфекция с давност поне 3 седмици. Препоръчва се RT-PCR, дори и при липса на оплаквания, тъй като има наблюдения, че част от тези лица все още излъчват вирус (1). При положителен RT-PCR, резултатът се съобщава на личния лекар, лицето се поставя под карантина за 28 дни, след което се декантинира след 2 негативни RT-PCR, направени през 2 дни – например на 28-ия и 30-ия ден. При положителен RT-PCR и леки оплаквания, медицинският преглед и резултатът от образното изследване са решаващи дали лицето да постъпи за болнично лечение или да остане на домашно /с предписани медикаменти/.

В случай, че лицето си е направило тест по желание и **има едновременно позитивни IgM и IgG антитела**, изследващата лаборатория НАСОЧВА ПАЦИЕНТА ИЛИ ИЗВЪРШВА RT-PCR като съобщава това на личния лекар /или съответното РЗИ – ако лицето е с неизвестен адрес/ и то подлежи на описаното по-горе следващо поведение. Това се прави с оглед на бързина, ефективност и ограничаване на разпространението на вируса.

Да се има предвид, че тестът е ориентируващ! Ако тестът покаже отрицателен резултат за двата вида антитела, това не означава, че лицето не е заразено с COVID-19. Причините за този резултат може да са различни – взета проба преди 7-я ден след заразяването, късно образуване на антитела по различни причини и др. Ако лицето има клиника, съмнителна за COVID-19, да се препоръча RT-PCR за COVID-19 от носен и гърлен секрет.

„БЪРЗИ“ ТЕСТОВЕ – ИМУНОФЛУОРЕСЦЕНТНИ – могат да определят или антитела към вируса, или вирусни антигени специфични за коронавируса. Тестът е достатъчно чувствителен и специфичен, но изисква флуоресцентен микроскоп, опит в отчитане на флуоресценцията и специално обучение, ако се прилагат масово.

„БЪРЗИ“ ТЕСТОВЕ:

- ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВИРУСЕН/ВИРУСНИ АНТИГЕНИ

Бързият тест за COVID-19 определя патогена директно от тампон с материал от носа или гърлото. Методът е имунохроматографски и използва моноклонални антитела срещу вирусните антигени и миши антизаешки IgG имобилизирани на нитроцелулоза. Прост и лесен за изпълнение дори при „полеви“ условия и от всеки лекар.

Критериите за назначаване на бърз тест за COVID-19 антиген/и са същите, както за назначаване на теста за IgM/IgG антитела.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА „БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ ЗА COVID-19 антиген:

Отрицателният резултат показва липса на антиген /вирус/;

- **Положителният резултат говори директно за наличие на вирус в изследваната проба.**

„БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ ЗА COVID-19 антиген имат предимството пред „бързите“ тестове за антитела, че откриват вируса още на 2-3-ия ден след заразяването, което дава възможност за ранно изолиране/самоизолиране на лицето, и, ако е необходимо – ранно лечение.

Според литературни данни бързите тестове за антиген в носен и гърлен секрет имат по-ниска чувствителност (около 60%) спрямо PCR тестовете (около 96%) и спрямо тези за антитела в кръв (около 88% за IgM и около 95% за IgG). Въпреки това, те са незаменим инструмент в епиднадзора.

ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ НА „БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ ЗА СЪЖАЛЕНИЕ, ПОРАДИ ГОЛЯМОТО ТЪРСЕНЕ НА ТЕЗИ ТЕСТОВЕ, ПРОИЗВОДСТВОТО ИМ ВСЕ ОЩЕ НЕ Е СЪВЪРШЕНО. ЗАТОВА ТРЯБВА ДА СЕ ДОВЕРИМ САМО НА СЕРТИФИЦИРАНИ И РЕГИСТРИРАНИ ТЕСТОВЕ.

Изпълнителната Агенция по лекарствата /ИАЛ/ трябва да следи за регистрацията и качеството на тези тестове, които следва да бъдат предварително изпитани и сравнени с RT-PCR резултати, след което да се разрешават И ПРЕПОРЪЧАТ за масово използване.

Националният Център по заразни и паразитни болести трябва да участва активно в предварителните изпитания на тестовете,

както и да организира задължително междулабораторни проверки на качеството.

НЕ БИВА ЗАРАДИ НЕДОСТАТЪЧНО ДОБРОТО КАЧЕСТВО НА МНОГО ОТ ТЕЗИ ТЕСТОВЕ /НО ИМА И ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ/ ДА СЕ ОТКАЗВАМЕ ОТ ТЕХНИЯ ПРИНЦИП И ПРИЛОЖЕНИЕ! ПРОСТО ТРЯБВА ДА СЕ ОТКРИЯТ „ДОБРИТЕ“ И ДА СЕ РАБОТИ С ТЯХ! НАЙ-ДОБРЕ Е КОЛЕГИТЕ ДА БЪДАТ НАПЪТСТВАНИ ОТ ИАЛ И НЦЗПБ ИЛИ ЗАКУПУВАНЕТО ИМ ДА СТАНЕ ЦЕНТРАЛНО.

ПРЕДИМСТВО: БЪРЗО, ЛЕСНО ИЗПЪЛНЕНИЕ, НЕ ИЗИСКВАТ СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА РАБОТА, НИТО СПЕЦИАЛНА КВАЛИФИКАЦИЯ.

ПРЕДИМСТВО: РАННО ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ИНФЕКЦИЯТА, СЛЕДОВАТЕЛНО – РАННО ИЗОЛИРАНЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО – РАННО ЛЕЧЕНИЕ

ПРЕДИМСТВО: ИНСТРУМЕНТ ЗА КОНТРОЛ И НАДЗОР НА ЕПИДЕМИЯТА.

НЕДОСТАТЪК: ОТРИЦАТЕЛНИЯТ РЕЗУЛТАТ В „БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ НЕ ОЗНАЧАВА, ЧЕ ЛИЦЕТО НЕ Е ЗАРАЗЕНО С ВИРУСА. ОСВЕН ТОВА, ПОЛУЧЕНИЯТ РЕЗУЛТАТ Е „МОМЕНТНА“ СНИМКА, Т.Е. ЗАРАЗЯВАНЕТО МОЖЕ ДА СЕ Е СЪСТОЯЛО, НО ДА Е РАНО ЗА ОТКРИВАНЕТО МУ, МОЖЕ И ДА СЕ СЛУЧИ НА ПО-КЪСЕН ЕТАП. **АКО ВЪПРЕКИ ОТРИЦАТЕЛНИЯ РЕЗУЛТАТ, СЕ ПОЯВЯТ ОПЛАКВАНИЯ, НЕЗАБАВНО СЕ ПРИСТЪПВА КЪМ МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД, РЕНТГЕНОВА СНИМКА И RT-PCR.**

НЕДОСТАТЪК: ПОЛОЖИТЕЛНИЯТ РЕЗУЛТАТ ТРЯБВА ДА СЕ ПОТВЪРДИ С RT-PCR.

**ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ
ПОСТЪПВАНЕ НА ПАЦИЕНТ В ЛЕЧЕБНО ЗАВЕДЕНИЕ,
ЛЕКУВАЩИТЕ И ДИАГНОСТИЦИРАЩИ МЕДИЦИНСКИ
ЕКИПИ В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ**

**СКРИНИНГ, ПРИЕМАНЕ В ЛЗ И ИЗПИСВАНЕ
ПРЕДИ ВСИЧКО познаване на:**

Епидемиологичните критерии за суспектен за COVID-19:

- (1) 14 дни преди началото на заболяването е пътувал или живял в район с COVID-19 /Италия, Испания, Китай, Южна Корея и др./**
- (2) 14 дни преди началото на заболяването е контактувал с лице с потвърден COVID-19**
- (3) 14 дни преди началото на заболяването е контактувал с лице, идващо от високорискови страни, като лицето е с треска, температура и/или дихателни проблеми.**

Клинични критерии за суспектен за COVID-19:

- (1) Треска (повишена температура) и/или респираторни проблеми**
- (2) Характерна рентгенова находка или такава от СТ.**
- (3) Кръвна картина – намаляващ брой лимфоцити при нормален общ брой левкоцити и повишен CRP.**

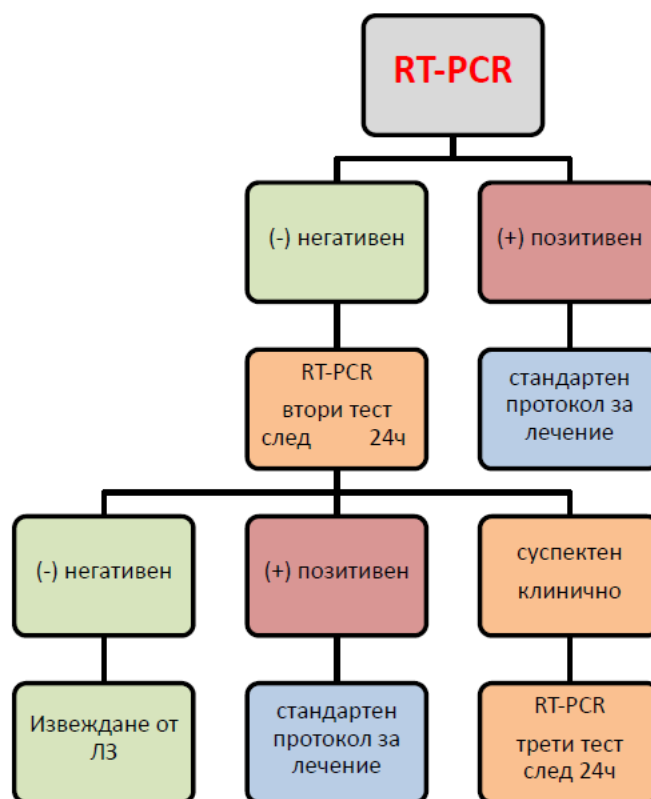
ПРИ ОТКРИВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С:

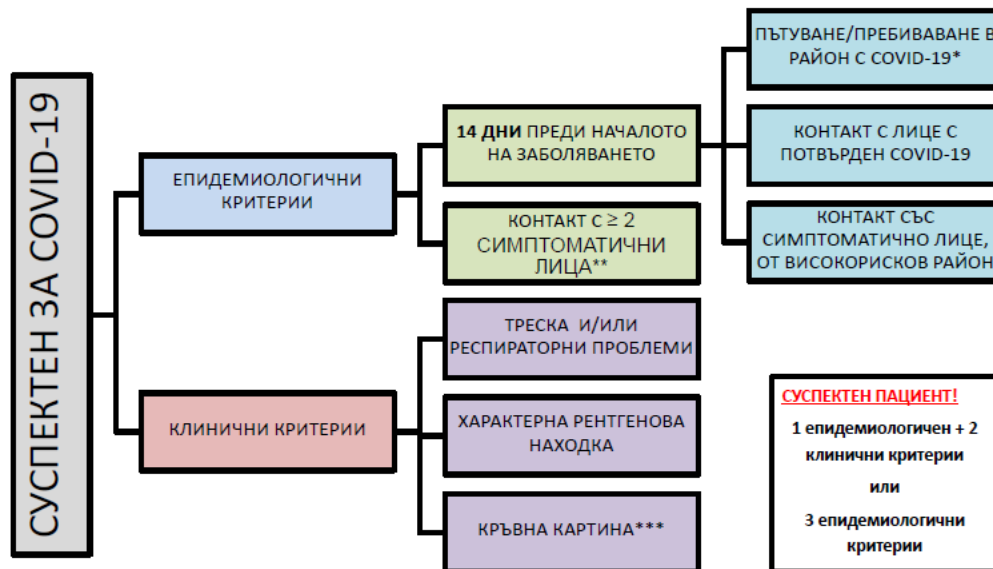
- ЕДИН ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН И ДВА КЛИНИЧНИ КРИТЕРИЯ - ПАЦИЕНТЪТ Е СУСПЕКТЕН ЗА COVID-19;**

- ЛИПСА НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН КРИТЕРИЙ И НАЛИЧИЕ НА 3 КЛИНИЧНИ КРИТЕРИЯ - ПАЦИЕНТЪТ Е СУСПЕКТЕН ЗА COVID-19;

- ПРИ ЛИПСА НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН КРИТЕРИЙ И НАЛИЧИЕ НА 1-2 КЛИНИЧНИ КРИТЕРИЯ, И АКО ОБРАЗНАТА ДИАГНОСТИКА НЕ ДАВА ДЕФИНИТИВНО ЗАКЛЮЧЕНИЕ – ПАЦИЕНТЪТ СЕ насочва за бърз тест, т.е. преглежда се от лекар, най-често се третира се като СУСПЕКТЕН ЗА COVID-19 – СЛЕДВА ПОВЕДЕНИЕ КАТО ПРИ СУСПЕКТЕН

ЗАДЪЛЖИТЕЛНО ИЗПЪЛНЯВА RT-PCR





Фиг. 3. Алгоритъм за преценка на suspecten за COVID-19 пациент

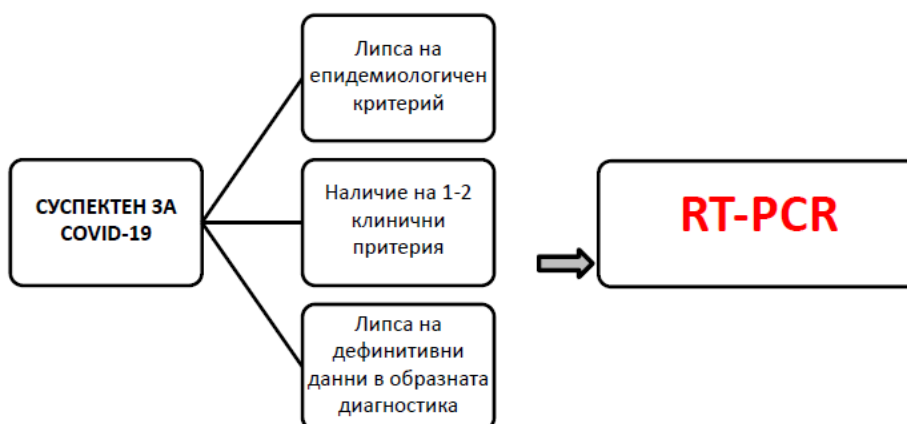
* - напр. Италия, Испания, Китай, Южна Корея и др.

** - симптоматично лице е такова с клинични прояви като треска, температура и дихателни проблеми

*** - лимфопения без левкопения; повишен CRP

АКО RT-PCR е отрицателен, след 24 ч. се прави нова проба RT-PCR с нов материал. При 2 негативни RT-PCR резултата се счита, че пациентът е негативен за COVID-19 и се извежда от ЛЗ или от домашната карантина (ако е бил в такава 14 дни!). Ако лекарят има и минимално съмнение за инфекция, след нови 24 ч. нова, трета проба RT-PCR се извършва отново и инфекцията се отхвърля или потвърждава .

АКО RT-PCR е положителен /потвърден/ пациентът се насочва за лечение в дома или ЛЗ, съобразно състоянието.



Фиг. 4. Поведение при suspecten, но клинично/епидемиологично несигурен пациент

МЕДИЦИНСКИ ЕКИПИ В „ГОРЕЩИТЕ“ ТОЧКИ – ТЕСТИРАНЕ ПРИ РАЗЛИЧНИ РЕЖИМИ СПОРЕД РЕШЕНИЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ.

ПРИМЕР 1: 7 ДНИ РАБОТА ПО 6 ЧАСА ДНЕВНО, 7 ДНИ – ПОЧИВКА В БОЛНИЧНИЯ „ХОТЕЛ“ /ПРЕСТОЙ В ЛЗ, НО НЕ В „ГОРЕЩАТА“ ТОЧКА/, 7 ДНИ КАРАНТИНА В ДОМАШНИ УСЛОВИЯ.

ПРЕДИ НАПУСКАНЕ НА „ГОРЕЩАТА ТОЧКА“ - НА 6-ия ДЕН – RT-PCR

ПРЕДИ НАПУСКАНЕ НА „ХОТЕЛА“ - НА 13-ия ДЕН – RT-PCR. АКО ДВАТА RT-PCR СА НЕГАТИВНИ, КАРАНТИНА 7 ДНИ В ДОМАШНИ УСЛОВИЯ, СЛЕД НЕЯ – ОТНОВО RT-PCR ПРАКТИЧЕСКИ ПРЕДИ ЗАВРЪЩАНЕ В „ГОРЕЩАТА“ ТОЧКА

АКО НА НЯКОЯ СТЬПКА RT-PCR Е ПОЗИТИВЕН -ЛЕЧЕНИЕ СПОРЕД СЪСТОЯНИЕТО.

ПРИМЕР 2 /ПРИЛАГА СЕ В ЗАПАДНА ЕВРОПА В МОМЕНТА/: 14 ДНИ РАБОТА В „ГОРЕЩАТА“ ТОЧКА – ПО 8 ЧАСА ДНЕВНО. СЛЕДВА НОЩУВАНЕ У ДОМА.

НА 7-ия и 13-ия ДЕН – RT-PCR, СЛЕД КОЕТО, АКО И ДВАТА РЕЗУЛТАТА СА ОТРИЦАТЕЛНИ, ЛИЦЕТО РАБОТИ В ОТДЕЛЕНИЕ, В КОЕТО НЯМА COVID-19 . АКО РЕЗУЛТАТИТЕ СА ПОЛОЖИТЕЛНИ – ЛЕЧЕНИЕ СПОРЕД СЪСТОЯНИЕТО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Handbook – of - COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. Prof. Tingbo LIANG, Editor-in-Chief, 2020, p.68.
Lirong Zou et al.: SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients, DOI:
10.1056/NEJMc2001737