

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА COVID-19: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ

Л.І. Романчук, О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Р.В. Ткачук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
коронавірус SARS CoV-2,
діти, полімеразно-
ланцюгова реакція,
легеневий експірат,
імуноглобуліни M, G,
вірусне навантаження,
вірусні цикли

Клінічна та
експериментальна
патологія 2022. Т.21, №1
(79). С. 58-62.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.1.79.2022.11

E-mail:
romanchuk.lesia@bsmu.
edu.ua

Мета роботи – визначити діагностичну доцільність використання конденсату легеневого експірату в якості біосередовища по виявленню вірусу SARS-CoV-2 у хворих дітей коронавірусною хворобою COVID-19.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька дитяча обласна клінічна лікарня» з грудня 2021 року по січень 2022 року. Верифікація коронавірусної хвороби COVID-19 відбувалась методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскриптазою (набір COVID-19 Multiplex RT-PCR у режимі реального часу від Labsystems Diagnostics Oy) з одночасним виявленням трьох основних генів ORF1ab, оболонки (E) та нуклеокапсиду (N). Матеріалом для дослідження були мазки з носоглотки та легеневий експірат.

Результати. Ми обстежили 32 дітей, госпіталізованих із діагнозом COVID-19, середній вік яких становив $10,43 \pm 0,72$ (min=3, max=17). Питома частка хлопчиків склала 34,4%, дівчаток – 64,6% ($p=0,05$), що свідчить про практичну відсутність відмінностей за статеву ознакою. Забір біоматеріалу – мазки з носоглотки та легеневий експірат, проводили на $6,71 \pm 0,58$ (min=2, max=16) день захворювання. У 46,8% пацієнтів було виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2, що практично збігалось з результатами ПЛР легеневого експірату 40,62% ($p>0,05$). Оцінюючи вірусне навантаження, середнє значення циклів для ПЛР-мазка з носоглотки становило $30,86 \pm 1,39$, а для легеневого експірату – $32,39 \pm 1,26$. Враховуючи середні показники, залежно від виявленого гену, встановлено, що кількість циклів для гену E мазка становила $30,06 \pm 1,37$ (min=19, max=38), гену N – $30,93 \pm 1,33$ (min=20, max=38), гену ORF1ab – $31,6 \pm 1,48$ (min=20, max=40). Кількість циклів для гену E конденсату – $32,6 \pm 1,24$ (min=25, max=38); гену N – $33,36 \pm 1,09$ (min=28, max=39), для ORF1ab – $34,08 \pm 1,06$ (min=28, max=39).

Результати кореляційного аналізу показників параклінічного обстеження дітей, госпіталізованих через коронавірусну хворобу COVID-19, показали зростання ризику інфікування з показниками співвідношення шансів (OR) 2,27 (95% ДІ 1,26-4,08), відносним ризиком (RR) 1,47 (95% ДІ 1,01-2,15), абсолютним ризиком (R) 0,20 при використанні ПЛР тесту мазка, порівняно з визначенням Ig M. При отриманні позитивного результату тесту зростала посттестова імовірність виявлення Ig M на 12,8%, при негативному – результат зменшувався на 7,5%. Вірусне навантаження становило: для гену E OR=2,8 (95%ДІ 1,58-4,98), RR=1,66 (95%ДІ 1,22-2,28), R=0,25, для генів N, ORF1ab OR=3,2 (95%ДІ 1,79-5,71), RR=1,77 (95%ДІ 1,29-2,44), R=0,28.

Висновки. 1. При порівняльному аналізі результатів ПЛР, проведених у різних біосередовищах дітей, отримано дані, які свідчать про вищу специфічність у виявленні збудника традиційного мазку зі слизової носоглотки порівняно з використанням легеневого експірату.

2. Дослідження конденсату видихуваного повітря може бути використано з метою скорочення терміну ізоляції пацієнтів.

Key words:
SARS CoV-2 coronavirus,
children, polymerase
chain reaction (PCR)
pulmonary expectorant,
immunoglobulins M, G,
viral load, viral cycles.

Clinical and experimental
pathology 2022. Vol.21,
№ 1 (79). P. 58-62.

CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: NEW POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS

L.I. Romanchuk, O.K. Koloskova, T.M. Bilous, R.V. Tkachuk

The aim of research – to determine the diagnostic expediency of using lung condensate as a bioenvironment for the detection of SARS-CoV-2 virus in children with coronavirus disease COVID-19.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of infectious diseases departments of the Chernivtsi Children's Regional Clinical Hospital during December 2021 to January 2022. Verification of coronavirus disease COVID-19 was performed by polymerase chain reaction with reverse transcriptase (set COVID-19 Multiplex RT-PCR in real time regime from Labsystems Diagnostics Oy) with simultaneous detection of three major genes ORF1ab, nucleus (E) and envelope (E). The material for the study were nasopharyngeal swabs and pulmonary expiratory.

Results. We examined 32 hospitalized children diagnosed with COVID-19 with a mean age of $10,43 \pm 0,72$ (min = 3, max = 17). The share of boys was 34,4%, girls – 64,6% ($p = 0,05$), which indicates the practical absence of differences in gender. Biomaterial collection – nasopharyngeal swabs and pulmonary expiration were performed on $6,71 \pm 0,58$ (min = 2, max = 16) day of the disease. SARS-CoV-2 virus RNA was detected in 46,8% of patients, which almost coincided with the PCR results of 40,62% ($p > 0,05$). Estimating viral load, the mean value of cycles for PCR of nasopharyngeal smear was $30,86 \pm 1,39$, and for pulmonary expiration – $32,39 \pm 1,26$. Taking into account the average values, depending on the detected gene, it was found that the number of cycles for the smear gene E constituted $30,06 \pm 1,37$ (min = 19, max = 38), the N gene – $30,93 \pm 1,33$ (min = 20, max = 38) for the ORF1ab gene $31,6 \pm 1,48$ (min = 20, max = 40). The number of cycles for the condensate gene E is $32,6 \pm 1,24$ (min = 25, max = 38); gene N – $33,36 \pm 1,09$ (min = 28, max = 39), for ORF1ab – $34,08 \pm 1,06$ (min = 28, max = 39). The results of the correlation analysis of paraclinical examination of children hospitalized for coronavirus disease COVID-19 showed that the use of PCR smear test, compared with Ig M, increased the risk of infection with a chance ratio (OR) of 2,27 (95% CI 1,26-4,08), relative risk (RR) 1,47 (95% CI 1,01-2,15), absolute risk (R) 0,20. When receiving a positive test result, the post-test probability of a positive result increased 12,8%, with a negative one – the result decreased 7,5%. Estimating viral load for gene E, OR = 2,8 (95% CI 1,58-4,98), RR = 1,66 (95% CI 1,22-2,28), R = 0,25, for genes N, ORF1ab OR = 3,2 (95% CI 1,79-5,71), RR = 1,77 (95% CI 1,29-2,44), R = 0,28.

Conclusions. At comparative analysis of PCR, performed in different bioenvironments of children, the obtained results are evidence of better specificity in the detection of the pathogen when using a traditional smear of the nasopharyngeal mucosa compared with the use of pulmonary expiratory. However, the study of exhaled condensate can be used to reduce the isolation time of patients.

Вступ

Безпрецедентна пандемія COVID-19, яка охопила світ, триває вже понад 2 роки через швидку міграцію і розповсюдження вірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV2) [1, 2, 3]. Серед системи заходів щодо запобігання поширенню даного збудника у популяціях, чільне місце посідають раннє виявлення інфікованих та їх своєчасна ізоляція [4] у комплексі з моніторингом загального стану та карантинними обмеженнями серед контактних осіб [2].

Через низьку специфічність клінічних даних і результатів рентгенологічного обстеження, діагностика COVID-19 базується на результатах полімеразно-ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою у режимі реального часу [5], але з урахуванням клінічно-параклінічних даних конкретного пацієнта, які слугують підґрунтям для «підозрілого випадку» коронавірусної хвороби COVID-19. Позитивний результат ПЛР-тесту дозволяє швидко виявити та ізолювати інфікованого пацієнта, застосувати карантинні обмеження щодо контактних осіб і, таким чином, запобігти розповсюдженню вірусу SARS-CoV-2 у популяції.

Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскриптазою у режимі реального часу (rRT-PCR) дозволяє не лише виявити РНК вірусу SARS-CoV-2, але й провести кількісний аналіз РНК у зразках біоматеріалу, завдяки наявності у тесті сигналу відповідного каналу флуоресценції, який пропорційно збільшується при зростанні кількості ампліфікованої нуклеїнової кислоти.

Значення вірусного навантаження (Ct) у реакції RT-PCR (так званий поріг циклу) демонструють кількість циклів, за якої флуоресценція продукту ПЛР Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

встановлюється вище фоновому сигналу [6]. Слід розуміти, що отримані в ході ПЛР результати Ct є обернено пропорційними щодо кількості генетичного матеріалу вірусу (тобто, його РНК) у біологічному зразку, а отже – обернено пропорційні вірусному навантаженню. Отож, низькі значення Ct зазвичай асоціюють із високим вірусним навантаженням [6], а триразове зростання значень Ct у середньому віддзеркалює десятикратне зменшення кількості генетичного матеріалу вірусу SARS-CoV2.

Згідно сучасних наукових даних, позитивний результат rRT-PCR в якісному визначенні не завжди асоціюється із заразністю пацієнта та його здатністю передавати вірус оточенню [7], а у рекомендаціях NHSCG (від 19 червня 2020 р.) результати ПЛР Ct <30 декларуються як такі, що вимагають ізоляції пацієнта через його контагіозність [8].

Існує наукове припущення, що підтримується багатьма науковцями, які підкреслюють пряму кореляційну залежність тяжкості захворювання, підвищення контагіозності із високим вірусним навантаженням [9,10]. Проте остаточного підтвердження дана гіпотеза не отримала, оскільки наявні поодинокі наукові дослідження щодо клінічного та епідеміологічного значення Ct, які демонструють зв'язок у зразках біоматеріалу з інфекційністю. У дитячих популяціях такі дослідження є вкрай обмеженими, особливо, якщо зразками є не носоглоткові мазки, а легеневий експірат [11].

Цікавими є порівняльні результати, отримані щодо культивування вірусу SARS-CoV-2 на клітинних культурах із даними rRT-PCR, в яких відмічається зниження інфекційності вірусу на тлі зростання Ct >24, а при зростанні даного показника на одиницю

відбувалося зниження показника відношення шансів відновлення вірусу в культурі клітин на 32% [12]. Роботами інших дослідників доведена кореляція низьких (від 13 до 17) значень Ct із кількістю позитивних на SARS-CoV-2 клітинних культур, причому при результатах Ct > 24 доведене зниження здатності вірусу до відновлення у культурі клітин, а результат Ct > 34 у ПЛР асоціював із відсутністю вірусу SARS-CoV2 у клітинних культурах [13].

Мета роботи

Визначити діагностичну доцільність використання конденсату легеневого експірату в якості біосередовища з виявлення вірусу SARS-CoV-2 у дітей, хворих коронавірусною хворобою COVID-19.

Матеріал і методи

Дослідження проводили на базі інфекційних відділень обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька дитяча обласна клінічна лікарня» з грудня 2021 року по січень 2022 року. Верифікація коронавірусної хвороби COVID-19 відбувалась методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою у навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету. Для отримання результатів використовували набір COVID-19 Multiplex RT-PCR у режимі реального часу від Labsystems Diagnostics Oy (Вантаа, Фінляндія) з одночасним виявленням трьох основних генів: ORF1ab, оболонки (E) та нуклеокапсиду (N). Матеріалом для дослідження були мазки з носоглотки та легеневого експірату. Конденсат видихуваного повітря отримували, використовуючи скляний конденсор, запатентований співробітниками нашої кафедри (патент на корисну модель UA 141077 U). Тестові системи проводили з дотриманням основних правил біостетики та отриманої інформаційної згоди батьків і пацієнтів.

Результати та їх обговорення

Ми обстежили 32 госпіталізованих дітей із діагнозом COVID-19, середній вік яких становив $10,43 \pm 0,72$ (min=3, max=17). Питома частка хлопчиків складала 34,4%, дівчаток – 64,6% ($p=0,05$), що свідчить про практичну відсутність відмінностей за статевою ознакою. Переважна кількість – 53,3% досліджуваних пацієнтів із сільської місцевості, кількість містян становила 46,7% ($p>0,05$). У 9,4% госпіталізованих дітей встановлено діагноз гострої інфекції верхніх дихальних шляхів із множинними локалізаціями, частка бронхітів складала 46,9%, пневмонію верифіковано у 37,5% пацієнтів, у 3,3% підтверджено мультисистемний запальний синдром та у 3,3% – загострення бронхіальної астми.

Забір біоматеріалу – мазки з носоглотки та легеневого експірату, проводили на $6,71 \pm 0,58$ (min=2, max=16) день захворювання. У 46,8% пацієнтів було виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2, що практично збігалось з результатами ПЛР легеневого експірату 40,62% ($p>0,05$). При оцінці вірусного навантаження середнє значення циклів для ПЛР мазка з носоглотки становило $30,86 \pm 1,39$, а для легеневого експірату –

$32,39 \pm 1,26$. Враховуючи середні показники, залежно від виявленого гену, встановлено, що кількість циклів для гену E мазка складала $30,06 \pm 1,37$ (min=19, max=38), гену N – $30,93 \pm 1,33$ (min=20, max=38), для гену ORF1ab – $31,6 \pm 1,48$ (min=20, max=40). Кількість циклів для гену E конденсату – $32,6 \pm 1,24$ (min=25, max=38); гену N – $33,36 \pm 1,09$ (min=28, max=39), ORF1ab – $34,08 \pm 1,06$ (min=28, max=39). Порівнявши отримані дані, ми не помітили суттєвої різниці у показниках щодо вірусного навантаження, отриманих в результаті ПЛР мазка та експірату, проте це дозволяє верифікувати дії щодо пацієнтів із високим вірусним навантаженням (до 20 циклів) та низьким (до 40 циклів). У конденсаті видихуваного повітря цей показник становить 61,5% та 33,3% для мазка з носоглотки. Виходячи з цього, можна говорити про підвищені шанси виявлення дітей, які знаходяться на стадії одужання, і для яких може бути скорочений термін самоізоляції.

Результати кореляційного аналізу показників параклінічного обстеження дітей, госпіталізованих через коронавірусну хворобу COVID-19, показали зростання ризику інфікування з показниками співвідношення шансів (OR) 2,27 (95% ДІ 1,26-4,08), відносним ризиком (RR) 1,47 (95% ДІ 1,01-2,15), абсолютним ризиком (R) 0,20 при використанні ПЛР тесту мазка, порівняно з визначенням Ig M. При отриманні позитивного результату тесту зростала посттестова імовірність виявлення Ig M на 12,8%, при негативному – результат зменшувався на 7,5%. Вірусне навантаження становило: для гену E OR=2,8 (95%ДІ 1,58-4,98), RR=1,66 (95%ДІ 1,22-2,28), R=0,25, для генів N, ORF1ab OR=3,2 (95%ДІ 1,79-5,71), RR=1,77 (95%ДІ 1,29-2,44), R=0,28.

Висновки

1. При порівняльному аналізі результатів ПЛР, проведених у різних біосередовищах дітей, отримано дані, які свідчать про вищу специфічність у виявленні збудника традиційного мазку зі слизової носоглотки порівняно з використанням легеневого експірату.

2. Дослідження конденсату видихуваного повітря може бути використано з метою скорочення терміну ізоляції пацієнтів.

Список літератури

1. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. ArXiv[Internet].2020[cited 2022 Apr 17]:2003.0932v1. Available from: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>; <https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.09320>
2. Ng Y, Li Z, Chua YX, Chaw WL, Zhao Z, Erb, et al. Evaluation of the effectiveness of surveillance and containment measures for the first 100 patients with COVID-19 in Singapore – January 2 – February 29, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:307-11. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6911e1>
3. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. N Engl J Med.2020;382:2302-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
4. Deckert A, Anders S, de Allegri M, Nguyen HT, Soares A, McMahon S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

- Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial. *Trials*[Internet].2021[cited 2022 Apr15];22(1):39. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13063-020-04982-z.pdf>;doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04982-z>
- Chen Y, Huang S, Zhou L, Wang X, Yang H, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging detection technologies and auxiliary analysis. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2022[cited 2022 Apr11];36(1): e24152. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761422/pdf/JCLA-36-e24152.pdf>;doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24152>
 - Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKw, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*[Internet].2020[cited 2022 Apr17]; 25(3):2000045. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/pdf/eurosurv-25-3-5.pdf>;doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>
 - Al Bayat S, Mundodan J, Hasnain S, Sallam M, Khogali H, Ali D, et al. Can the cycle threshold (Ct) value of RT-PCR test for SARS CoV2 predict infectivity among close contacts? *J Infect Public Health*. 2021;14(9):1201-5.doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.013>
 - Health Strategic Command Group, Qatar. Revised policy on use of PCR test Ct values for admission and discharge from isolation facilities. HMC Reference. 2020; CI 001190620.
 - Abbott S, Hellewell J, Thompson RN, Sherratt K, Gibbs HP, Bosse NI, et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts [version 2; peer review: 1 approved with reservations]. *Wellcome Open Res*[Internet].2020[cited 2022 Apr15];5:112. Available from: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-112>;doi: <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16006.2>
 - He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*.2020;26:672-5.doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
 - Ryan DJ, Toomey S, Madden SF, Casey M, Breathnach OS, Morris PG, et al. Use of exhaled breath condensate (EBC) in the diagnosis of SARS-COV-2 (COVID-19). *Thorax*. 2021;76(1):86-8. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215705>
 - Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-6. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
 - La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9>
 - Keeling MJ, Hollingsworth TD, Read JM. Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *J Epidemiol Community Health*.2020;74(10):861-6. doi: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214051>
 - La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2020;39(6):1059-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9>
 - 100 patients with COVID-19 in Singapore – January 2 – February 29, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:307-11.doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6911e1>
 - Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*.2020;382:2302-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
 - Deckert A, Anders S, de Allegri M, Nguyen HT, Souares A, McMahon S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial. *Trials*[Internet].2021[cited 2022 Apr15];22(1):39. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13063-020-04982-z.pdf>;doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04982-z>
 - Chen Y, Huang S, Zhou L, Wang X, Yang H, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging detection technologies and auxiliary analysis. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2022[cited 2022 Apr11];36(1): e24152. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761422/pdf/JCLA-36-e24152.pdf>;doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24152>
 - Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKw, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*[Internet].2020[cited 2022 Apr17];25(3):2000045. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/pdf/eurosurv-25-3-5.pdf>;doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>
 - Al Bayat S, Mundodan J, Hasnain S, Sallam M, Khogali H, Ali D, et al. Can the cycle threshold (Ct) value of RT-PCR test for SARS CoV2 predict infectivity among close contacts? *J Infect Public Health*. 2021;14(9):1201-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.013>
 - Health Strategic Command Group, Qatar. Revised policy on use of PCR test Ct values for admission and discharge from isolation facilities. HMC Reference. 2020; CI 001190620.
 - Abbott S, Hellewell J, Thompson RN, Sherratt K, Gibbs HP, Bosse NI, et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts [version 2; peer review: 1 approved with reservations]. *Wellcome Open Res*[Internet].2020[cited 2022 Apr15];5:112. Available from: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-112>;doi: <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16006.2>
 - He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*.2020;26:672-5.doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
 - Ryan DJ, Toomey S, Madden SF, Casey M, Breathnach OS, Morris PG, et al. Use of exhaled breath condensate (EBC) in the diagnosis of SARS-COV-2 (COVID-19). *Thorax*. 2021;76(1):86-8. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215705>
 - Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-6. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
 - La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9>
 - Keeling MJ, Hollingsworth TD, Read JM. Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *J Epidemiol Community Health*.2020;74(10):861-6. doi: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214051>
 - La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2020;39(6):1059-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9>

References

- Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *ArXiv*[Internet].2020[cited 2022 Apr17];2003.0932v1. Available from: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>;doi: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.09320>
 - Ng Y, Li Z, Chua YX, Chaw WL, Zhao Z, Er B, et al. Evaluation of the effectiveness of surveillance and containment measures for the first
- Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

Відомості про авторів:

Романчук Л.І. – асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Колоскова О.К. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Білоус Т.М. – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ткачук Р.В. – аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors:

Romanchuk L.I. – Ass. Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Koloskova O.K. – D. Med Sc., Prof., Head of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bilous T.M. – D. Med.Sc., Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tkachuk R.V. – Postgraduate, Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 27.01.2022 р.

Рецензент – проф. Москалюк В.Д.

© Л.І. Романчук, О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Р.В. Ткачук

