

doi : 10.52485/19986173_2021_2_96

УДК 616.9-036.15

Левченко Н.В., Потапова Н.Л.

**БЕССИМПТОМНАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ – НЕВИДИМЫЙ РЫЧАГ ПАНДЕМИИ?**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. На основе данных зарубежной и отечественной литературы представлен аналитический обзор о роли бессимптомных форм новой коронавирусной инфекции в распространении заболевания. Обсуждаются причины асимптомного течения инфекции. Рассмотрены подходы к определению предсимптомных и истинно бессимптомных больных. Приведены данные об основных исследованиях, посвященных изучению длительности вирусывыделения у бессимптомных пациентов, возможной тактике ведения таких пациентов в разных странах.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, бессимптомное течение, тактика.

Levchenko N.V., Potapova N.L.

**ASYMPTOMATIC CORONAVIRUS
INFECTION – THE INVISIBLE LEVER OF THE PANDEMIC?**

Chita state medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

Based on the data of foreign literature, an analytical review of the role of asymptomatic forms of new coronavirus infection in the spread of the disease is presented. The causes of the asymptomatic course of infection are discussed. Approaches to the determination of presymptomatic and truly asymptomatic patients are considered. The data on the main foreign studies devoted to the study of the duration of viral release in asymptomatic patients, the possible tactics of management of such patients in different countries are presented.

Key words: coronavirus infection, asymptomatic course, tactics.

Изучение бессимптомного варианта течения инфекции COVID-19 представляет интерес в силу потенциального риска глобального распространения и препятствия процесса сдерживания коронавирусной инфекции. Основной объем исследований, проведенных с целью анализа асимптомного носительства, проведен зарубежными исследователями. В данной когорте работ внимание уделялось как исследованию пациентов, так и медицинских работников, выступающих в роли наиболее очевидных источников инфицирования.

Обзор литературы проведен с запланированной глубиной поиска с 1 января 2020 года по февраль 2021 года для всех стран по следующему алгоритму. Поиск публикаций выполнен на основе электронных баз данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, Киберленинка по ключевым словам: «бессимптомное течение коронавирусной инфекции», "SARS-CoV-2", "COVID-19", «трансмиссивность». Учтены статьи, содержащие данные о рандомизированных клинических исследованиях, ретроспективные исследования, поперечные исследования, относящиеся к цели настоящего обзора. Дополнительно проанализирована библиография публикаций на предмет дополнительных информационных ресурсов.

В публикациях рассматривались следующие критерии включения: количество ПЦР-положительных пациентов, число истинно бессимптомных и предсимптомных больных, время от положительного результата теста до клиренса ПЦР-обследования (два последовательных отрицательных теста обратной транскриптазы ПЦР, проведенных с интервалом в 24 часа).

Цель научного обзора – освещение результатов исследований бессимптомного носительства SARS-CoV-2.

Распространенность бессимптомного носительства SARS-CoV-2. Масштабность и значимость коронавирусной инфекции в общей популяции требуют универсального и дифференцированного подхода к диагностике бессимптомных больных, вносящих существенный вклад в распространение COVID-19 [1,2].

Исследователями установлено, что обследуемых пациентов целесообразно делить на 2 субпопуляции: с предсимптомным и истинно бессимптомным течением. Пациенты с предсимптомным течением представляют когорту с положительным тестом на SARS-CoV-2 и более поздним манифестом заболевания – после проведения ПЦР-исследования, пациенты с истинно бессимптомным течением являются носителем вируса, но не имеют никаких симптомов (лихорадки, респираторных или желудочно-кишечных симптомов), а также никаких существенных отклонений на рентгенограмме грудной клетки во время лабораторного ПЦР-подтверждения теста на наличие РНК вируса.

Х. Zhou предложено выделять 4 возможных типа пациентов из бессимптомной на начальном этапе категории с учетом дальнейшего сценария развития коронавирусной инфекции [3].

1 тип – больные в инкубационном периоде болезни на момент ПЦР-обследования (длительность инкубационного периода колеблется от 5 до 14 дней).

2 тип – группа пациентов с признаками пневмонической инфильтрации при КТ-обследовании, но с отсутствием субъективных симптомов при положительном ПЦР-тесте.

3 тип – пациенты с отсутствием клинических признаков и положительным результатом при обследовании, но длительность выделения вируса составляет несколько дней и этот больной рассматривается как человек с субклиническим течением SARS-CoV-2.

4 тип – сочетает в себе отсутствие признаков заболевания при длительно сохраняющемся выделении вируса, что позволяет трактовать его как принадлежность к хроническому бессимптомному течению.

Мы акцентировали свое внимание на двух основных вопросах:

- 1) распространенность бессимптомного течения COVID-19;
- 2) длительность вирусывыделения у бессимптомных пациентов.

В таблице приведены сведения о ряде исследований особенностей течения коронавирусной инфекции. Мы можем видеть, что выделение бессимптомных и предсимптомных пациентов проводилось не всегда, и это не позволяет отнести подобные исследования к категории достоверных. Причиной отсутствия дифференциальной диагностики является выполнение так называемых поперечных – одномоментных исследований, не позволяющих отследить манифестацию симптомов коронавирусной инфекции с течением времени.

Частота бессимптомного течения среди всех представленных исследований варьировала от 3,1 до 86,3%. Клиренс вируса также имел существенный разброс от 7 до 87,8%. Следует отметить, что при более строгих критериях включения (мониторинг бессимптомных пациентов не менее 2 недель, выборка более 50 человек) распространенность асимптомного варианта была значительно ниже и составляла от 3,1 до 12,0%, длительность вирусывыделения не изменилась.

Также к причинам недостоверной информации можно отнести:

- 1) чувствительность ПЦР-тестов на РНК вируса 60-70%;
- 2) неверно обученный персонал;
- 3) дефектный забор материала и т.д. [4].

Таблица

Распространенность и длительность вирусывыделения у бессимптомных и предсимптомных больных

Авторы, страна	Вид исследования	Число ПЦР(+) обследованных	Число предсимптомных больных	Число бессимптомных пациентов	Длительность клиренса вируса у бессимптомных пациентов
Travis P. Baggett et al., США [5]	Поперечное исследование, взрослые	147	–	87,8%	–
Dong Y. et al., Китай [6]	Ретроспективное, дети	728	Не определяли	12,92%	Не определяли
Zh. Hu et al., Китай [7]	Проспективное, взрослые и дети	24	20,8%	29,2% (7)	Не определяли
N. Şiketal., Турция [8]	Проспективное, взрослые	45	Не определяли	46,6% (21)	Не определяли
J. Wong et al., Brunei [9]	Сплошное, проспективное	138	30%	12%	–
T. H. Jeong et al., Корея [10]	Ретроспективное	40	13%	5%	От 21 до 51 дня
Kristin J. Meyers et al., США [11]	Кросс – секционное, обсервационное	91	28,4%	3,1%	Не определяли
R. Zhou et al., Корея [12]	Проспективное, продольное	31	71 %	29%	дней
W. Lietal., Китай [13]	Проспективное	18	33,3%	16,6%	Более 28 дней
S. Saurabh et al., Индия [14]	Продольное	51	13,7%	86,3%	8-28 (8,87) дней
Y. Wang et al., Китай [15]	Продольное	55	94,5%	5,4%	На 3-5 дней больше в образцах из нижних дыхательных путей
X. Zhou et al., Китай [16]	Проспективное	328	3,7%	0,3%	13 дней

В мета-анализе 79 исследований у 1287 пациентов из 6617 (20%) установлена бессимптомная инфекция [17].

В июне 2020 года был опубликован нарративный обзор D. P. Oranetal, в котором приведены данные о частоте выявления бессимптомных форм у 40-45% РНК-положительных пациентов, при этом длительность выявления положительных тестов сохранялась более 14 дней [18]. Обзор вызвал много споров, опровергающих данные о столь высокой частоте случаев асимптомного COVID - 19.

По мнению других исследователей основными проблемами данного обзора явились:

- 1) не учтена частота ложноотрицательных тестов, которая может достигать 52%;
- 2) наблюдение за пациентами проводилось в сроки менее 14 дней [19];
- 3) поперечный дизайн исследования, который не позволяет правильно оценить истинную долю бессимптомных пациентов [20, 21];
- 4) не приведены данные исследования распространенности бессимптомных форм в Китае, где частота составила от 6 до 15,8% [22].

Бессимптомное носительство среди медицинских работников варьировало от 1,6% до 9,7% с длительностью выделения вирусов до 27 дней [23-25].

Характеристика пациентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции. Согласно данным мета-анализа, включившего 16 исследований (2788 больных), наибольшую долю пациентов с асимптомным течением составили женщины – 55,5% и дети – 49,6%. Средний возраст бессимптомных больных находится в возрастном диапазоне до 32 лет. Мужчины чаще имели тяжелое течение коронавирусной инфекции, обусловленное ингибирующим влиянием тестостерона на выработку антител и более высокой плотностью рецепторов ACE2 [26].

Особого внимания в рамках изучения бессимптомного течения заслуживает и категория подростков. Доказано, что дети дошкольного и школьного возраста чаще болеют бессимптомным или легким вариантом SARS-CoV-2, однако распространенность коронавируса в силу паторецепторных особенностей у детей ниже, в связи с чем их роль в передаче инфекции требует обсуждения [27]. Так, у 1/4 пациентов педиатрического профиля инфекция протекала без клинических проявлений [28], легкое течение выявлено у 73% детей [29].

Вирусная нагрузка и трансмиссивность у бессимптомных больных. Причинами бессимптомного течения называют эффективное блокирование репликации SARS-CoV-2, низкий уровень рецепторов ACE2 и их слабая связь с SARS-CoV-2 [30, 31].

В отношении вирусной нагрузки в литературных источниках указываются разные точки зрения: одни авторы придерживаются позиции, что вирусная нагрузка у бессимптомных больных ниже, чем при течении с классическими признаками заболевания, и трансмиссивность бессимптомных случаев сравнима с трансмиссивностью пациентов с симптомами инфекции [32-37].

Вирусная нагрузка выше в носовой полости и верхних отделах дыхательных путей у бессимптомных больных, сохраняется положительный результат ПЦР-тестов на РНК вируса от 8 до 28 дней, в нижних отделах – при тяжелом течении, выделение вируса сохраняется до 55 дней [14, 33-35, 38-39].

Получены данные о том, что элиминация вирусов у бессимптомных больных происходит быстрее, что не исключает необходимости анкетирования и обследования таких пациентов с целью ранней профилактики и предотвращения передачи инфекции COVID-19 [32].

Выводы:

1. Вклад бессимптомного носительства в распространение инфекции изучен недостаточно вследствие отсутствия массового обследования бессимптомных пациентов и возможного риска предвзятости отбора.
2. Доля бессимптомных случаев в продольных исследованиях колеблется от 3,1 до 12%. Для адекватного выявления предсимптомных и бессимптомных пациентов необходимо проспективное наблюдение с регулярным осмотром, целенаправленным анкетированием и обследованием.
3. Трансмиссивность бессимптомных пациентов аналогична уровню передачи коронавируса при течении заболевания с классическими симптомами, что требует особого подхода в целях сдерживания инфекции.

Список литературы:

1. Xingxia Y. COVID 19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Jul 14(4). 474–475. doi: 10.1111/irv.12743
2. Wong J., S. Jamaludin A., Alikhan M. F., Chaw L. Asymptomatic transmission of SARS CoV 2 and implications for mass gatherings. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Sep. 14(5). 596–598.
3. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020. 26. 957-9. 10.1016/j.cmi. 2020. 03. 024.
4. Carpenter Ch. R. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med*. 2020 Aug. 27(8). 653-670. doi: 10.1111/acem.14048.

5. Baggett T. P., Keyes H., Sporn N., Gaeta J. M. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA*. 2020 Jun 2. 323(21). 2191-2192. doi: 10.1001/jama.2020.6887.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh., Tong Sh. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun. 145(6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Hu Zh., Song C., Xu Ch., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., Chen W., Lin Y., Zheng Y., J. Wang, Hu Zh., Yi Y., Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China *Sci China Life Sci*. 2020 May. 63(5). 706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
8. Şık N., Özlü C., Asrak H. K., Erbaş İ. C., Güzin A. Ç., Ataku G. I, Atay Ö., Appak Ö., Saymer A. A., Uzuner N., Asilsoy S., Belet N., Yılmaz D., Duman M. Evaluation of SARS-CoV-2 PCR Positive Cases in the Pediatric Emergency Department. *Mikrobiyol Bul*. 2020 Oct. 54(4). 629-637. doi: 10.5578/mb.70086.
9. Wong J., Aziz A. B., Chaw L., Mahamud A., Griffith M. M., Lo Y., Naing L. High proportion of asymptomatic and presymptomatic COVID-19 infections in travelers and returning residents to Brunei. *J Travel Med*. 2020 Aug 20. 27(5). taaa066. doi: 10.1093/jtm/taaa066.
10. Jeong T. H., Pak Ch., Ock M., Lee S. H., Son J. S., Jeon Y. J. Real Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection Might Be Rare: Importance of Careful Interviews and Follow-up. *J Korean Med Sci*. 2020 Sep 21. 35(37). e333. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e333.
11. Meyers K. J., Jones M. E., Goetz I. A., Botros F. T., Knorr J., Manner D. H., Woodward B. A cross-sectional community-based observational study of asymptomatic SARS-CoV-2 prevalence in the greater Indianapolis area. *J Med Virol*. 2020 Nov. 92(11). 2874-2879. doi: 10.1002/jmv.26182.
12. Zhou R., Li F., Chen F., Liu H., Zheng J., Lei Ch., Wu X. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 96. 288-290. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
13. Li W., Su Y-Y., Zhi S-S., Huang J., Zhuang C-L., Bai W-Z., Wan Y., Meng X-R., Zhang L., Zhou Y-B., Luo Y-Y., Ge S-X., Chen Y-K., Ma Y. Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov. 26(11). 1556.e1-1556.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.008.
14. Saurabh S., Kumar R., Gupta M.K., Bhardwaj P., Nag V.L., Garg M.K., Misra S. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals. *QJM*. 2020 Aug 1. 113(8). 556-560. doi: 10.1093/qjmed/hcaa212.
15. Wang Y., Liu Y., Liu L., Wang X., Luo N., Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen China. *J Infect Dis*. 2020 May 11. 221(11). 1770-1774. doi: 10.1093/infdis/jiaa119.
16. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul. 26(7). 957-959. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.024.
17. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M. J., Hossmann S. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 22. 17(9). e1003346.
18. Oran D. P., Topol E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 1. 173(5). 362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
19. Cohen A. N., Kessel B. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 284-285. doi: 10.7326/L20-1284.
20. Cevik M., Bogoch I. I., Carson G., D'Ortenzio E., Kuppalli K. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 283-284. doi: 10.7326/L20-1283.
21. Halperin D. T. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 283. doi: 10.7326/L20-1282.
22. Han D., Li J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2021 Feb. 174(2). 284. doi: 10.7326/L20-1281.
23. Zhao D., Wang M., Wang M., Zhao Y., Zheng Zh., Li X., Zhang Y., Wang T., Zeng Sh., Hu W., Yu W., Hu K. Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: A study in a

- large teaching hospital in Wuhan, China *Int J Infect Dis.* 2020 Oct. 99. 219-225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.082.
24. Rivett L., Sridhar S., Sparkes D., Routledge M., Jones N. K., Forrest S., Young J., Pereira-Dias J., Hamilton W. L., Ferris M. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *eLife.* 2020 May 11. 9. e58728. doi: 10.7554/eLife.58728
25. Lombardi A., Consonni D., Carugno M., Bozzi G., Mangioni D., Muscatello A., Castelli V., Palomba E., Cantù A.P., Ceriotti F., Tiso B., Pesatori A.C., Riboldi L., Bandera A., Lunghi G., Gori A. Characteristics of 1573 healthcare workers who underwent nasopharyngeal swab testing for SARS-CoV-2 in Milan, Lombardy, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct. 26 (10). 1413. e9-1413.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.013.
26. Syangtan G., Bista Sh., Dawadi P., Rayamajhee B., Shrestha L.B., Tuladhar R., Joshi D.R. Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021 Jan 20. 8. 587374. doi: 10.3389/fpubh.2020.587374
27. Nikolai L.A., Meyer C.G., Kremsner P.G., Velavan T.P. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov. 100. 112–116. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.076.
28. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020. 99 (6). 57–62.
29. Богомолова И.К., Перегоедова В.Н., Бабкин А.А. Характеристика новой коронавирусной инфекции у детей. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020. 4. 128-136.
30. Fung S., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan Ch., Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14. 9(1). 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
31. Gao Zh., Xu Y., Sun Ch., Wang X., Guo Y., Qiu Ch., Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Feb. 54(1). 12–16. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
32. Chau N.V., Lam V.Th., Dung N.Th., Yen L.M., Quang Minh N., Hung L.M., Ngoc N.M., Dung N.T., Huy Man D.N., Nguyet L.A., Hoang Nhat L.Th. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 15. 71(10). 2679–2687.
33. Al-Tawfiq J.A. Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned? *Travel Med Infect Dis.* 2020 March-April. 34. 101629. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101629.
34. Feng L.Z., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Zh. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19. 382(12). 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
35. Lai C-C., Liu Y-H., Wang Ch-Y., Wang Ya-H., Hsueh Sh-Ch., Yen M-Y., Ko W-Ch., Hsueh P. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun. 53(3). 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
36. He D., Zhao Sh., Lin Q., Zhuang Z., Cao P., Wang M.H., Yang L. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis.* 2020 May. 94. 145-147. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.034.
37. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D-Y., Chen L., Wang Y. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 14. 323 (14). 1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565.
38. Huang Y., Chen S., Yang Z., Guan W., Liu D., Lin Z., Zhang Y., Xu Z., Liu X., Li Y. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1. 201(11). 1435–1438. doi: 10.1164/rccm.202003-0572 LE

39. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12. 323(18). 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

References:

1. Xingxia Y. COVID 19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Jul 14(4). 474–475. doi: 10.1111/irv.12743
2. Wong J., S. Jamaludin A., Alikhan M. F., Chaw L.. Asymptomatic transmission of SARS CoV 2 and implications for mass gatherings. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Sep. 14(5). 596–598.
3. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020. 26. 957-9. 10.1016/j.cmi. 2020. 03. 024.
4. Carpenter Ch. R. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med*. 2020 Aug. 27(8). 653-670. doi: 10.1111/acem.14048.
5. Baggett T. P., Keyes H. , Sporn N., Gaeta J. M. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA*. 2020 Jun 2. 323(21). 2191-2192. doi: 10.1001/jama.2020.6887.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh. , Tong Sh. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun. 145(6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Hu Zh., Song C., Xu Ch., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., Chen W., Lin Y., Zheng Y., J. Wang, Hu Zh., Yi Y., Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China *Sci China Life Sci*. 2020 May. 63(5). 706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
8. Şık N., Özlü C., Asrak H. K., Erbaş İ. C., Güzin A. Ç., Ataku G. I, Atay Ö., Appak Ö., Saymer A. A., Uzun N., Asilsoy S., Belet N., Yılmaz D., Duman M. Evaluation of SARS-CoV-2 PCR Positive Cases in the Pediatric Emergency Department. *Mikrobiyol Bul*. 2020 Oct. 54(4). 629-637. doi: 10.5578/mb.70086.
9. Wong J., Aziz A. B., Chaw L., Mahamud A., Griffith M. M., Lo Y., Naing L. High proportion of asymptomatic and presymptomatic COVID-19 infections in travelers and returning residents to Brunei. *J Travel Med*. 2020 Aug 20. 27(5). taaa066. doi: 10.1093/jtm/taaa066.
10. Jeong T. H., Pak Ch., Ock M., Lee S. H., Son J. S., Jeon Y. J. Real Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection Might Be Rare: Importance of Careful Interviews and Follow-up. *J Korean Med Sci*. 2020 Sep 21. 35(37). e333. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e333.
11. Meyers K. J., Jones M. E., Goetz I. A., Botros F. T., Knorr J., Manner D. H., Woodward B. A cross-sectional community-based observational study of asymptomatic SARS-CoV-2 prevalence in the greater Indianapolis area. *J Med Virol*. 2020 Nov. 92(11). 2874-2879. doi: 10.1002/jmv.26182.
12. Zhou R., Li F., Chen F., Liu H., Zheng J., Lei Ch., Wu X. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 96. 288-290. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
13. Li W., Su Y-Y., Zhi S-S., Huang J., Zhuang C-L., Bai W-Z., Wan Y., Meng X-R., Zhang L., Zhou Y-B., Luo Y-Y., Ge S-X., Chen Y-K., Ma Y. Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov. 26(11). 1556.e1-1556.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.008.
14. Saurabh S., Kumar R., Gupta M.K., Bhardwaj P., Nag V.L., Garg M.K., Misra S. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals. *QJM*. 2020 Aug 1. 113(8). 556-560. doi: 10.1093/qjmed/hcaa212.
15. Wang Y., Liu Y., Liu L., Wang X., Luo N., Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen China. *J Infect Dis*. 2020 May 11. 221(11). 1770-1774. 10.1093/infdis/jiaa119.
16. Zhou X., Li Y., Li T., Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul. 26(7). 957-959. 10.1016/j.cmi. 2020. 03. 024.

17. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M. J., Hossmann S. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 Sep 22. 17(9). e1003346.
18. Oran D. P., Topol E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1. 173(5). 362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
19. Cohen A. N., Kessel B. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 284-285. doi: 10.7326/L20-1284.
20. Cevik M., Bogoch I. I., Carson G., D'Ortenzio E., Kuppalli K. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 283-284. doi: 10.7326/L20-1283.
21. Halperin D. T. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 283. doi: 10.7326/L20-1282.
22. Han D., Li J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2021 Feb. 174(2). 284. doi: 10.7326/L20-1281.
23. Zhao D., Wang M., Wang M., Zhao Y., Zheng Zh., Li X., Zhang Y., Wang T., Zeng Sh., Hu W., Yu W., Hu K. Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: A study in a large teaching hospital in Wuhan, China *Int J Infect Dis.* 2020 Oct. 99. 219-225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.082.
24. Rivett L., Sridhar S., Sparkes D., Routledge M., Jones N. K., Forrest S., Young J., Pereira-Dias J., Hamilton W. L., Ferris M.. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *eLife.* 2020 May 11. 9. e58728. doi: 10.7554/eLife.58728
25. Lombardi A., Consonni D., Carugno M., Bozzi G., Mangioni D., Muscatello A., Castelli V., Palomba E., Cantù A.P., Ceriotti F., Tiso B., Pesatori A.C., Riboldi L., Bandera A., Lunghi G., Gori A. Characteristics of 1573 healthcare workers who underwent nasopharyngeal swab testing for SARS-CoV-2 in Milan, Lombardy, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct. 26 (10). 1413. e9-1413.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.013.
26. Syangtan G., Bista Sh., Dawadi P., Rayamajhee B., Shrestha L.B., Tuladhar R., Joshi D.R. Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021 Jan 20. 8. 587374. doi: 10.3389/fpubh.2020.587374
27. Nikolai L.A., Meyer C.G., Kremsner P.G., Velavan T.P. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov. 100. 112–116. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.076.
28. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection Covid-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo.* 2020. 99 (6). 57-62. in Russian.
29. Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., Babkin A.A. Characteristics of a new coronavirus infection in children. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2020. 4. 128-136. in Russian.
30. Fung S., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan Ch., Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14. 9(1). 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
31. Gao Zh., Xu Y., Sun Ch., Wang X., Guo Y., Qiu Ch., Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Feb. 54(1). 12–16. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
32. Chau N.V., Lam V.Th., Dung N.Th., Yen L.M., Quang Minh N., Hung L.M., Ngoc N.M., Dung N.T., Huy Man D.N., Nguyet L.A., Hoang Nhat L.Th. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 15. 71(10). 2679–2687.
33. Al-Tawfiq J.A. Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned? *Travel Med Infect Dis.* 2020 March-April. 34. 101629. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101629.

34. Feng L.Z., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Zh. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19. 382(12). 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
35. Lai C-C., Liu Y-H., Wang Ch-Y., Wang Ya-H., Hsueh Sh-Ch., Yen M-Y., Ko W-Ch., Hsueh P. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun. 53(3). 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
36. He D., Zhao Sh., Lin Q., Zhuang Z., Cao P., Wang M.H., Yang L. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis.* 2020 May. 94. 145-147. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.034.
37. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D-Y., Chen L., Wang Y. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 14. 323 (14). 1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565.
38. Huang Y., Chen S., Yang Z., Guan W., Liu D., Lin Z., Zhang Y., Xu Z., Liu X., Li Y. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1. 201(11). 1435–1438. doi: 10.1164/rccm.202003-0572 LE
39. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12. 323(18). 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.