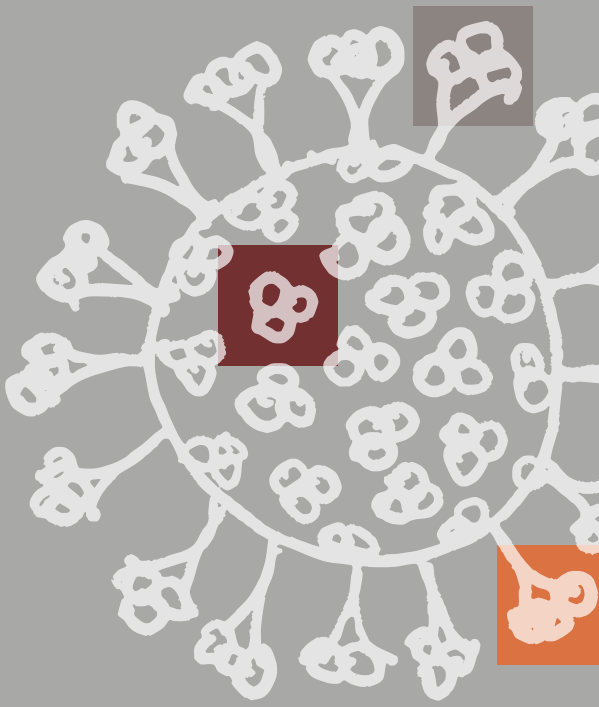
Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID REFERENCE

VNM | 2020.3

covidreference.com



STEINHAUSER VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.CovidReference.com
Phiên bản 2020.3
Cập nhật ngày 4 tháng 5 năm 2020

Tổ chức Y Học Cộng Đồng cùng các bác sỹ lược dịch

Biên dịch:

BS. Phan Nguyễn Quốc Khánh, Đơn vị Nghiên cứu lâm sàng ĐH Oxford

Hà Xuân Nam, ĐH Y Dược Huế, Y Học Cộng Đồng

Lê Thị Ánh Kim, Khoa Y Dược, ĐH Quốc gia Hà Nội, Y Học Cộng Đồng

BS. Đặng Phúc Vinh, ĐH Y Dược Cần Thơ

Nguyễn Thị Thảo Ngân, ĐH Y Dược Huế, Y Học Cộng Đồng

Nguyễn Thị Hồng Trâm, ĐH Y Dược Huế, Y Học Cộng Đồng

Đào Thị Ngọc Huyền, ĐH Y Dược TP. Hồ Chí Mình, Y Học Cộng Đồng

Trần Nhật Lệ, ĐH Y Dược Huế

Nguyễn Khởi Quân, ĐH Y Dược Huế, Y Học Cộng Đồng

Trần Anh Tuấn, ĐH Y Dược TP. Hồ Chí Mình

Hiệu đính:

TS. BS. Nguyễn Hữu Châu Đức, Giảng viên Bộ môn Nhi, ĐH Y Dược Huế

TS. Nguyễn Quốc Thục Phương, chuyên viên nghiên cứu đáp ứng miễn dịch tại Trung tâm Y tế Đại học Rochester, New York, Mỹ

DS. Phạm Trần Thu Trang, Dược sỹ lâm sàng tại Toronto, Canada

YhocCongdong.com
vì sức khỏe cộng đồng

Các biên tập viên, tác giả, nhà xuất bản và dịch giả đã không nhận được hỗ trợ từ các tổ chức công cộng hoặc các công ty tư nhân nào để thực hiện việc này.

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID Reference

www.covidreference.com/vn

VNM 2020.3

Steinhäuser Verlag

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

www.Amedeo.com

Christian Hoffmann, M.D.

Infektionsmedizinisches Centrum

Hamburg MVZ PartG (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Tuyên bố miễn trừ trách nhiệm

COVID là một lĩnh vực mới và đang thay đổi nhanh chóng. Các tác giả và biên tập viên của CovidReference.com đã nỗ lực hết sức để cung cấp những thông tin chính xác và đầy đủ kể từ lần xuất bản đầu tiên. Tuy nhiên, trong bối cảnh những kiến thức về đại dịch cũng như những chính sách và biện pháp dự phòng luôn thay đổi một cách nhanh chóng, vì vậy, sai sót khó có thể tránh khỏi, cuốn sách này có thể có một số lỗi như lỗi kỹ thuật, lỗi đánh máy hoặc các lỗi khác. Độc giả nên kiểm tra các cơ sở dữ liệu thử nghiệm (như fda.gov...) cũng như thông tin được cung cấp bởi nhà sản xuất của từng loại thuốc để kiểm tra liều khuyến cáo, phương pháp, thời gian sử dụng, chỉ định và chống chỉ định. Các bác sĩ (và sinh viên y năm cuối!) là những người điều trị dựa vào kinh nghiệm và tình trạng của bệnh nhân có trách nhiệm lựa chọn phương pháp điều trị và liều dùng tốt nhất cho họ. Các thông tin trong tài liệu này được cung cấp mà không có sự bảo đảm dưới bất kỳ hình thức nào. Những người đóng góp, bao gồm Steinhäuser Verlag, từ chối trách nhiệm đối với bất kỳ sai lầm hoặc thiếu sót của các kết quả từ việc sử dụng thông tin trong tài liệu này.

Quan trọng: Cuốn sách hiện tại được thiết kế cho mục đích giáo dục và không tham gia vào việc đưa ra lời khuyên y tế, tư vấn tiền sử hoặc các dịch vụ chăm sóc y tế. Nó không thay thế cho việc chăm sóc sức khỏe. Nếu không phải nhân viên y tế, bạn phải tham khảo thêm ý kiến của bác sĩ. Nếu có nghi ngờ nào về về sức khỏe, hãy liên hệ với bác sĩ.

Toàn bộ tác phẩm và từng phần riêng lẻ đều được bảo vệ bản quyền

© 2020 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-48-5

CR_VN 2020.3.01 – Gửi ngày 4 tháng 5 năm

Lời nói đầu

Mười bảy năm trước, vào lúc bùng phát dịch SARS, chúng tôi đã quyết định viết một văn bản y khoa ngắn tóm tắt về những gì đang diễn ra, trình bày dữ liệu khoa học và cung cấp thông tin cập nhật theo thời gian thực. Sau khi xuất bản ba phiên bản trong 6 tháng, một tạp chí khoa học đã kết luận rằng Tài liệu tham khảo SARS của chúng tôi (www.SARSReference.com) "không đặc biệt", nhưng đã "cung cấp rất nhiều thông tin". Khi chúng tôi biết về đại dịch do chủng vi rút corona mới vào giữa tháng 1 năm 2020, chúng tôi ngay lập tức cảm thấy rằng đã đến lúc lặp lại công việc quý báu của chúng tôi.

Trong khi SARS-CoV-2 dường như đã được kiểm soát ở Trung Quốc, thì dịch bệnh đang di chuyển nhanh về phương tây. Chỉ vài tuần trước các việc này dường như không thể xảy ra - áp đặt và thực thi các biện pháp kiểm dịch nghiêm ngặt và cách ly hàng triệu người - hiện đang là một thực tế ở nhiều quốc gia. Mọi người trên khắp thế giới sẽ phải thích nghi và tạo ra lối sống phù hợp trước một sự kiện phức tạp nhất kể từ Chiến tranh thế giới thứ II.

Chúng tôi tin rằng tình hình hiện tại cần một loại sách mới. Nhân loại đang đối mặt với một căn bệnh chưa được hiểu rõ ràng nhưng lại đe dọa nghiêm trọng và gây tử vong cho con người. Hệ thống chăm sóc sức khỏe bị quá tải. Chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu nào được chứng minh có hiệu quả, vaccine sẽ không có sẵn trong thời gian sắp tới. Tình trạng như vậy đã không tồn tại kể từ đại dịch cúm năm 1918.

Chúng tôi tin rằng việc hiểu biết dịch bệnh rất quan trọng trong khi những thông tin đang được cung cấp quá nhiều, với hàng chục bài báo khoa học được xuất bản mỗi ngày, tin tức về hàng trăm nghiên cứu đang được lên kế hoạch hoặc đang được thực hiện cũng như các phương tiện truyền thông thì lẫn lộn giữa các

thông tin chính xác với lời đồn hoặc tin giả. Công việc tẻ nhạt - sàng lọc các tài liệu và dữ liệu khoa học - phải được thực hiện thường xuyên và liên tục, giống như một chiếc đồng hồ Thụy Sĩ.

Trong những tháng tới, COVID Reference sẽ trình bày các cập nhật hàng tuần và tường thuật các dữ liệu khoa học một cách mạch lạc nhất có thể.

Thật dễ dàng để ghi nhớ Tạp chí Khoa học.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

Ngày 29 tháng 3 năm 2020

Contributing Authors

Thomas Kamradt, M.D.
Professor of Immunology
President, German Society of Immunology
Institute of Immunology
University Hospital Jena
Leutragraben 3
D – 07743 Jena
linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/

Jennifer Neubert, M.D.
Department of Pediatric Oncology,
Hematology and Clinical Immunology
Center for Child and Adolescent Health
Medical Faculty
Heinrich-Heine-University Düsseldorf

Tim Niehues, M.D.
Centre for Child and Adolescent Health
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
D – 47805 Krefeld
https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues

COVID Reference International

Español

Anisha Gualani Gualani (Spanish)
Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado (Spanish)
Medical student, Universidad de Sevilla-US

Italiano

Alberto Desogus (Italian)
Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari (Italian)
M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine
International Consultant in Global Health
Former WHO Director

Português

Joana Catarina Ferreira Da Silva (Portuguese)
Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed (Portuguese)
Medical student, University of Lisbon

Français

Bruno Giroux (French)

M. D., Paris

Georges Mion (French)

Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris

Türkçe

Zekeriya Temircan (Turkish)

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Füsun Ferda Erdoğan (Turkish)

Professor, Erciyes University Neurology Department/
Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Tiếng Việt

Khanh Phan Nguyen Quoc (Vietnamese)

M.D., Oxford University Clinical Research Unit

Nam Ha Xuan (Vietnamese)

Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy

Kim Le Thi Anh (Vietnamese)

Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University Hanoi

Deutsch

Ulf Lüdeke (German)
www.Sardinienintim.com

Art + Editor

Attilio Baghino
Cover

Rob Camp
Copy editor

MỤC LỤC

0. Top 10 15

1. Timeline 17

2. Dịch tễ học 43
   Sự lây nhiễm 43
   Đại dịch 49
   Kết quả của việc phong tỏa 51
   Các nước và châu lục 56
   Hướng đến ngừng phong tỏa 64
   “Vượt qua COVID” 66
   Đợt dịch thứ hai 67
   Khoa học 69
   Tài liệu tham khảo 70

3. Vi rút học 77

4. Miễn dịch học 89
   Kháng thể bảo vệ 89
   Đáp ứng miễn dịch tế bào 90
   Cuộc tìm kiếm vaccine 91
   Quan điểm của tác giả 100
   Tài liệu tham khảo 101

5. Các quy trình xét nghiệm chẩn đoán 105
Chẩn đoán 105
Chẩn đoán hình ảnh 118
Tài liệu tham khảo 122

6. Biểu hiện lâm sàng 131
Thời gian ủ bệnh 131
Triệu chứng 132
Kết quả xét nghiệm 138
Chẩn đoán hình ảnh 141
Trường hợp nhiễm không triệu chứng 141
Phân loại lâm sàng 142
Kết quả 143
Quan điểm của tác giả 154
Tài liệu tham khảo 154

7. Điều trị 163
Ức chế tổng hợp RNA vi rút 165
Ức chế sự xâm nhập của vi rút 172
Các chất điều hòa miễn dịch và các liệu pháp miễn dịch khác 177
Quan điểm của tác giả 181
Tài liệu tham khảo 184

8. Quản lý bệnh nhân COVID-19 nặng 193

9. Bệnh nền 197

10. Nhi khoa 201

Nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em 201

Dịch tễ COVID-19 ở trẻ em 203

Diễn tiến tự nhiên của bệnh và các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng 204

Sinh lý bệnh và miễn dịch 205

Lây nhiễm 207

Chẩn đoán và phân loại 208

Quản lý bệnh nhân 211

Tài liệu tham khảo 220

0. Top 10

Vui lòng đánh dấu trang www.CovidReference.com/Top10Papers và truy cập lúc 19:00 CEST hằng ngày để xem **10 bài báo hàng đầu về COVID-19**. Mỗi trích dẫn đi kèm với một bình luận ngắn gọn và liên kết dẫn đến toàn văn.

1. Timeline

Thứ năm, ngày 12 tháng 12, 2019

Tại **Vũ Hán**, các cơ quan y tế bắt đầu điều tra về các bệnh nhân viêm phổi do vi rút. Họ nhanh chóng phát hiện điểm chung của các bệnh nhân: hầu hết họ đều từng đến Chợ hải sản đầu mối Hoa Nam. Khu chợ này được biết đến như là đầu mối buôn bán từ gia cầm, dơi, rắn và các loại động vật hoang dã khác.

Thứ hai, ngày 30 tháng 12, 2019

Li Wenliang (en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang), một bác sĩ nhãn khoa 34 tuổi đến từ Vũ Hán, đăng một tin nhắn trên WeChat cảnh báo các bác sĩ về một căn bệnh mới tại bệnh viện của mình vào cuối tháng 12. Ông viết rằng 7 bệnh nhân có các triệu chứng tương tự như SARS và đang được cách ly. Ông yêu cầu bạn bè của mình thông báo cho gia đình và khuyên các đồng nghiệp của mình mặc đồ bảo hộ.

Thứ ba, ngày 31 tháng 12, 2019

Cảnh sát Vũ Hán thông báo rằng họ đang điều tra tám người vì đã lan truyền tin đồn về một đợt bùng phát bệnh truyền nhiễm mới (xem ngày 30 tháng 12).

Ủy ban Y tế thành phố Vũ Hán báo cáo 27 bệnh nhân bị viêm phổi do vi rút và có tiền sử tiếp xúc với Chợ hải sản đầu mối Hoa Nam. Bảy bệnh nhân đang nguy kịch. Biểu hiện lâm sàng của các trường hợp này chủ yếu là **sốt**, một số ít bệnh nhân **khó thở** và chụp X quang phổi cho thấy **tổn thương phổi hai bên**. Báo cáo nói rằng "bệnh dịch này có thể phòng ngừa và kiểm soát được". WHO đã được thông báo.

Thứ năm, ngày 1 tháng 1, 2020

Chợ đầu mối hải sản Hoa Nam bị phong toả.

Thứ sáu, ngày 3 tháng 1, 2020

Li Wenliang được triệu tập đến một văn phòng an ninh công cộng địa phương ở Vũ Hán vì việc lan truyền "tin đồn sai lệch". Anh buộc phải ký vào một tài liệu thừa nhận đã đưa ra những "bình luận sai lệch" và "gây rối trật tự công cộng". Li ký một tuyên bố đồng ý không thảo luận gì thêm về bệnh.

Trên mạng xã hội Weibo, cảnh sát Vũ Hán cho biết họ đã có hành động pháp lý đối với những người đã "đăng và chia sẻ tin đồn trên mạng", "gây ra tác động tiêu cực đến xã hội". Ngày hôm sau, thông tin được đưa lên bởi CCTV, kênh truyền hình nhà nước. CCTV không xác định rõ rằng tám người bị buộc tội "truyền bá tin đồn sai lệch" là bác sĩ.

Thứ sáu, ngày 5 tháng 1, 2020

WHO cảnh báo rằng 44 bệnh nhân bị viêm phổi không rõ nguyên nhân đã được báo cáo bởi chính quyền Trung Quốc. Trong số 44 trường hợp được báo cáo, 11 trường hợp bệnh nặng, 33 người còn lại đang trong tình trạng ổn định. https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/

Thứ ba, ngày 7 tháng 1, 2020

Các quan chức Trung Quốc thông báo rằng họ đã xác định được một chủng **vi rút corona mới** (CoV) từ các bệnh nhân ở Vũ Hán (được xuất bản trước 17 ngày sau: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017). Vi rút corona là một nhóm vi rút gây bệnh ở động vật có vú và chim. Ở người, các loại vi rút corona phổ biến nhất (HCoV-229E, -NL63, -OC43 và -HKU1) liên tục lưu hành trong quần thể người; chúng gây cảm lạnh, đôi

khi kèm sốt và đau họng, chủ yếu vào mùa đông và đầu mùa xuân. Những vi rút này lây lan bằng cách hít phải những giọt bắn (droplets) được tạo ra khi người nhiễm bệnh ho hoặc hắt hơi, hoặc bằng cách chạm vào một bề mặt nơi những giọt nước này rơi xuống và sau đó chạm vào mặt.

Chủ nhật, ngày 12 tháng 1, 2020

Trình tự gen của vi rút corona mới đã được cung cấp cho WHO. Các phòng thí nghiệm từ nhiều quốc gia bắt đầu sản xuất các **xét nghiệm chẩn đoán PCR đặc hiệu**. (Chính phủ Trung Quốc báo cáo rằng không có bằng chứng rõ ràng cho thấy vi rút dễ dàng lây truyền từ người sang người.)

Hai ngày sau khi bắt đầu ho, Li Wenliang (xem ngày 30 tháng 12) phải nhập viện. Anh sau đó được chẩn đoán mắc COVID.

Thứ hai, ngày 13 tháng 1, 2020

Thái Lan báo cáo trường hợp nhiễm đầu tiên bên ngoài Trung Quốc, một phụ nữ đến từ Vũ Hán. Nhật Bản, Nepal, Pháp, Úc, Malaysia, Singapore, Hàn Quốc, Việt Nam, Đài Loan, Thái Lan và Hàn Quốc báo cáo các trường hợp nhiễm trong 10 ngày sau đó.

Thứ bảy, ngày 18 tháng 1, 2020

Hướng dẫn về Văn học Y khoa Amedeo (www.amedeo.com) thu hút sự chú ý của hơn 50.000 người theo dõi tham gia vào nghiên cứu của Đại học Hoàng gia Luân Đôn, *Ước tính tổng số ca bệnh của vi rút corona chủng mới ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc*, bởi Imai và cộng sự. Các tác giả ước tính rằng "tổng cộng 1.723 trường hợp 2019-nCoV tại Thành phố Vũ Hán (95% CI: 427 - 4.471) đã xuất hiện các triệu chứng tính đến ngày 12 tháng 1 năm 2020". Chính thức, chỉ có 41 trường hợp được báo cáo vào ngày 16 tháng 1.

Thứ hai, ngày 20 tháng 1, 2020

Trung Quốc báo cáo ba trường hợp tử vong và hơn 200 ca mắc. Các trường hợp hiện cũng được chẩn đoán bên ngoài tỉnh Hồ Bắc (Bắc Kinh, Thượng Hải và Thâm Quyến). Các nước châu Á bắt đầu thông báo tầm soát bắt buộc tại các sân bay cho tất cả những người đến từ các khu vực có nguy cơ cao của Trung Quốc.

Thứ năm, ngày 23 tháng 1, 2020

Trong một động thái táo bạo và chưa từng có tiền lệ, chính phủ Trung Quốc tiến hành **cách ly** hàng chục triệu người. Trong lịch sử loài người, chưa từng có điều tương tự. Không ai biết hiệu quả của biện pháp này sẽ như thế nào.

Tất cả các sự kiện Tết Nguyên đán (bắt đầu từ ngày 25 tháng 1) đều bị hủy bỏ.

WHO tuyên bố rằng dịch bệnh chưa gây ra một tình trạng khẩn cấp công cộng gây lo ngại quốc tế vì không có bằng chứng nào về việc vi rút lây lan ra bên ngoài Trung Quốc.

Thứ sáu, ngày 24 tháng 1, 2020

Ít nhất 830 trường hợp đã được chẩn đoán ở chín quốc gia: Trung Quốc, Nhật Bản, Thái Lan, Hàn Quốc, Singapore, Việt Nam, Đài Loan, Nepal và Hoa Kỳ.

Zhu và cộng sự công bố báo cáo toàn diện về việc phân lập một chủng vi rút corona mới khác với cả MERS-CoV và SARS-CoV (toàn văn: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017). Họ mô tả các xét nghiệm nhạy để phát hiện RNA vi rút trong các mẫu bệnh phẩm.

Wang và cộng sự công bố các đặc điểm lâm sàng của 41 bệnh nhân (toàn văn: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)60285-9).

Chan và cộng sự mô tả một **cụm dịch viêm phổi tại gia đình** liên quan đến vi rút corona chủng mới năm 2019 chỉ ra sự lây

truyền từ người sang người (toàn văn: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

Thứ bảy, ngày 25 tháng 1, 2020

Chính phủ Trung Quốc áp đặt các lệnh hạn chế đi lại đối với các thành phố ở Hồ Bắc. Tổng số người bị ảnh hưởng bởi cách ly là **56 triệu**.

Hồng Kông tuyên bố tình trạng khẩn cấp. Các lễ hội mừng năm mới bị hủy bỏ và giao thương đến Trung Quốc đại lục bị hạn chế.

Thứ năm, ngày 30 tháng 1, 2020

WHO tuyên bố vi rút corona chủng mới là một trường hợp khẩn cấp toàn cầu. Trong khi đó, Trung Quốc báo cáo 7.711 ca bệnh và 170 người chết. Vi rút hiện đã lan sang tất cả các tỉnh của Trung Quốc.

Thứ sáu, ngày 31 tháng 1, 2020

Li Wenliang công bố trải nghiệm của mình tại **đồn cảnh sát Vũ Hán** (xem ngày 3 tháng 1) kèm thư cảnh cáo trên phương tiện truyền thông xã hội. Bài đăng của anh ấy lan truyền rất nhanh.

Ấn Độ, Philippines, Nga, Tây Ban Nha, Thụy Điển, Anh, Úc, Canada, Nhật Bản, Singapore, Mỹ, UAE và Việt Nam xác nhận các ca bệnh đầu tiên.

Chủ nhật, ngày 2 tháng 2, 2020

Trường hợp tử vong đầu tiên bên ngoài Trung Quốc, một người đàn ông Trung Quốc đến từ Vũ Hán, được báo cáo ở **Philippines**. Hai ngày sau một ca tử vong khác ở Hồng Kông được báo cáo.

Thứ năm, ngày 6 tháng 2, 2020

Li Wenliang, người đã bị phạt vì cố gắng cảnh báo về vi rút corona, đã chết. Cái chết của anh làm bùng nổ cơn giận dữ, đau buồn và đòi hỏi tự do ngôn luận:

https://www.theguardian.com/global- develop-ment/2020/feb/07/vi rút corona-chinese-rage-death- whistle-blower-doctor-li-wenliang.

Thứ sáu, ngày 7 tháng 2, 2020

Hồng Kông đã ban hành **lệnh phạt tù** cho bất kỳ ai vi phạm quy tắc kiểm dịch.

Thứ hai, ngày 10 tháng 2, 2020

Amedeo ra mắt tài liệu vi rút corona hàng tuần mà sau này được gọi là ***Amedeo COVID-19***.

Thứ ba, ngày 11 tháng 2, 2020

Chưa đầy ba tuần sau khi đưa ra các biện pháp kiểm dịch hàng loạt ở Trung Quốc, **số trường hợp được báo cáo hàng ngày bắt đầu giảm**.

WHO thông báo rằng bệnh truyền nhiễm mới sẽ được gọi là **COVID-19** (bệnh do **vi rút corona** 20**19**).

Thứ tư, ngày 12 tháng 2, 2020

Tàu du lịch Diamond Princess cập cảng tại thành phố Yokohama, Nhật Bản, 175 người bị nhiễm vi rút. Trong những ngày và tuần tiếp theo, gần 700 người sẽ bị nhiễm bệnh trên tàu.

Thứ tư, 19 tháng 2, 2020

Iran báo cáo hai trường hợp tử vong do vi rút corona.

Tại sân vận động San Siro ở Milan, đội bóng Atalanta từ Bergamo thắng trận Champions League với Valencia 4-1 trước 44.000 người hâm mộ từ Ý (2.000 từ Tây Ban Nha). Việc hàng loạt người di chuyển từ Bergamo đến Milan và ngược lại, hàng giờ la hét cũng như các cuộc ăn mừng trong vô số quán bar đã được một số nhà quan sát coi là một "quả bom sinh học" vi rút corona.

Thứ năm, ngày 20 tháng 2, 2020

Một bệnh nhân ở độ tuổi 30 được đưa vào khoa chăm sóc đặc biệt (ICU) tại Bệnh viện **Codogno** (Lodi, Lombardy, Italy), kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2. Trong 24 giờ sau đó, số trường hợp được báo cáo đã tăng lên 36 mà không có liên hệ gì đến bệnh nhân ở Codogno hoặc các trường hợp dương tính được xác định trước đó. Đó là sự khởi đầu của dịch bệnh tại Ý.

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188

Chủ nhật, ngày 23 tháng 2, 2020

Venice Carnival đóng cửa sớm và các sự kiện thể thao bị đình chỉ tại các khu vực chịu ảnh hưởng nặng nề nhất của Ý.

Thứ hai, ngày 24 tháng 2, 2020

Pháp, Bahrain, Iraq, Kuwait, Afghanistan và Oman báo cáo các ca bệnh đầu tiên.

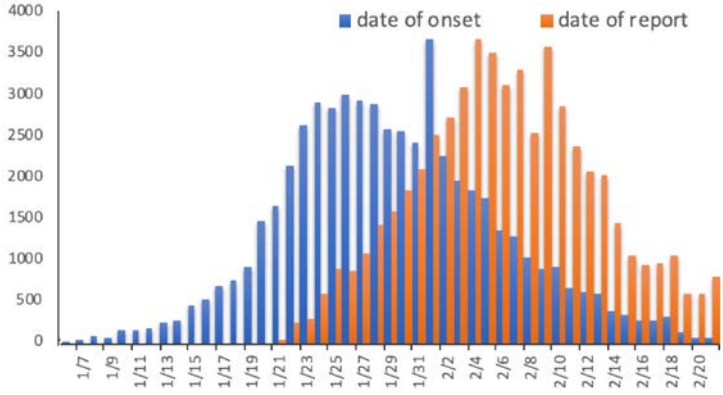
Thứ ba, ngày 25 tháng 2, 2020

Một báo cáo của đội ngũ 25 chuyên gia quốc tế và Trung Quốc được trình bày cho công chúng. Họ đã đi đến nhiều tỉnh thành ở Trung Quốc. Những phát hiện quan trọng nhất là dịch bệnh ở Trung Quốc đã lên đến đỉnh điểm và bình nguyên trong khoảng

thời gian từ ngày 23 tháng 1 đến ngày 2 tháng 2 và giảm dần sau đó (Bảng 1).

https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-vi rút corona-disease-2019-(covid-19)

Đây là dấu hiệu đầu tiên cho thấy việc **kiểm dịch gắt gao** theo lệnh của chính phủ Trung Quốc là **điều nên làm**. Thật không may, các nước châu Âu không trải qua dịch SARS năm 2003, sẽ mất đi quỹ thời gian quý báu trước khi theo gương của Trung Quốc.



Hình 1. Các ca mắc COVID-19 tại Trung Quốc, tháng 1 / tháng 2 năm 2020. Các đường cong dịch tễ theo thời gian khởi phát triệu chứng và ngày báo cáo vào ngày 20 tháng 2 năm 2020 đối với các trường hợp đã được xác nhận COVID-19 cho tất cả các trường hợp của Trung Quốc. Được chỉnh sửa từ *Report of the WHO-China Joint Mission on Vi rút corona Disease 2019 (COVID-19)*. 16-24 tháng 2 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-vi rút corona-disease-2019-(covid-19)

Thứ tư, ngày 26 tháng 2, 2020

Một tổng thống, lo sợ về cơ hội tái cử, đã hạ thấp mối đe dọa từ đại dịch vi rút corona, đã tweet: “Tin giả rẻ tiền... đang làm mọi

thứ có thể để làm cho [bệnh] Caronavi rút trông tệ nhất có thể, bao gồm cả việc gây hoảng loạn thị trường, nếu có thể".

https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941

Hai ngày sau, cũng ông này đã làm ảo thuật: "Nó sắp biến mất. Một ngày nào đó, như một phép màu, nó sẽ biến mất."

Thứ sáu, ngày 28 tháng 2, 2020

Một cái nhìn sơ lược qua các ca bệnh ở châu Âu được chẩn đoán bên ngoài Ý từ ngày 24-27 tháng 2 cho thấy 31 trong số 54 người (57%) gần đây đã đi du lịch đến miền **Bắc nước Ý**. Các nhà dịch tễ học ngay lập tức nhận ra rằng một điều gì đó bất thường đang xảy ra và thông báo cho chính phủ Ý.

Thứ bảy, ngày 7 tháng 3, 2020

Dữ liệu chính thức cho thấy **xuất khẩu của Trung Quốc** đã giảm 17,2% trong hai tháng đầu năm 2020.

Chủ nhật, ngày 8 tháng 3, 2020

Chính phủ Ý dưới sự lãnh đạo của Thủ tướng Giuseppe Conte, xứng đáng được ghi nhận công lao khi họ là nước đầu tiên ở châu Âu thực hiện phong tỏa, chỉ hai tuần rưỡi sau khi ca bệnh nội địa đầu tiên được phát hiện tại Ý. Ban đầu, các biện pháp kiểm dịch nghiêm ngặt được áp dụng trên 16 triệu người tại vùng Lombardy và 14 khu vực khác ở miền Bắc. Hai ngày sau, Thủ tướng Conte mở rộng kiểm dịch ra toàn bộ đất nước 60 triệu dân, tuyên bố tình trạng "an ninh quốc gia". Tất cả người dân được khuyên ở nhà trừ khi cần thiết phải ra ngoài vì "lý do gia đình hoặc công việc quan trọng". Trường học đóng cửa.

Thứ hai, ngày 9 tháng 3, 2020

Iran thả 70.000 tù nhân vì dịch vi rút corona ở nước này.

Thứ 3, ngày 10 tháng 03, 2020

Tập Cận Bình tham quan Thành phố **Vũ Hán** và tuyên bố một chiến thắng tạm thời trong cuộc chống lại COVID-19. Hai trong mười sáu bệnh viện dã chiến của thành phố đã ngừng hoạt động.

Thứ 4, ngày 11 tháng 03, 2020

WHO tuyên bố COVID-19 là đại dịch toàn cầu.

Tất cả các trường học trong và xung quanh **Madrid**, từ nhà trẻ đến trường đại học, đều đóng cửa trong 2 tuần.

Thứ 5, ngày 12 tháng 03, 2020

Ý đóng tất cả các cửa hàng ngoại trừ cửa hàng thực phẩm và nhà thuốc.

Tại **Tây Ban Nha**, 70.000 người tại Igualada (một vùng của Barcelona) và ba vùng khác đã được cách ly trong ít nhất 14 ngày. Đây là lần đầu tiên mà Tây Ban Nha thực hiện biện pháp cô lập toàn bộ một khu vực.

Emmanuel Macron, tổng thống **Pháp**, thông báo đóng cửa các nhà giữ trẻ, trường học và đại học từ thứ 2, ngày 16 tháng 03. Ông tuyên bố: "Một nguyên tắc giúp định hướng trong hành động của chúng ta, giúp chúng ta lường trước về cuộc khủng hoảng từ khi bắt đầu và sau đó kiểm soát trong những tuần tiếp theo, và chúng ta phải tiếp tục điều đó: đó là **niềm tin vào khoa học**. Đó là **lắng nghe những người có tri thức**." Một vài người cộng sự của ông ấy lẽ ra cũng đã nên lắng nghe.

Thứ 6, ngày 13 tháng 03, 2020

Thủ tướng của một **cựu thành viên** trong Liên minh Châu Âu đã giới thiệu một khái niệm mới "miễn dịch cộng đồng" như là một giải pháp cho các đợt bùng phát dịch vi rút Corona lặp lại trong tương lai. Giải pháp gây sốc: chấp nhận rằng 60% dân số sẽ

nhiễm vi rút, sau đó tạo được miễn dịch và tránh được những đợt bùng phát dịch vi rút Corona trong tương lai. Những con số thảm khốc. Với hơn 66 triệu người dân, 40 triệu người sẽ bị nhiễm, 4 đến 6 triệu người sẽ bệnh nặng, và 2 triệu người sẽ cần được chăm sóc tích cực. Khoảng 400 000 người Anh có thể chết. Thủ tướng dự kiến rằng sẽ có "thêm nhiều gia đình mất đi người thân sớm hơn họ nghĩ".

Thứ 7, ngày 14 tháng 03, 2020

Chính phủ **Tây Ban Nha** thực hiện phong tỏa toàn quốc, kêu gọi mọi người ở nhà. Ngoại trừ việc mua thực phẩm hay đồ dùng y tế, đến bệnh viện, làm việc hoặc các công việc khẩn cấp khác.

Chính phủ **Pháp** thông báo đóng cửa toàn bộ các địa điểm công cộng không cần thiết (các quán bar, nhà hàng, cà phê, rạp chiếu phim, hộp đêm) sau nửa đêm. Chỉ có các cửa hàng thực phẩm, nhà thuốc, ngân hàng, tiệm bán thuốc lá và trạm xăng dầu có thể tiếp tục mở cửa.

Chủ nhật, ngày 15 tháng 03, 2020

Pháp kêu gọi 47 triệu người bỏ phiếu bầu cử. Cả chính phủ và các nhà lãnh đạo đối lập có vẻ vẫn muốn tiếp tục tổ chức bầu cử tại các thành phố. Đây có phải là một ví dụ điển hình về sự can thiệp không thể chấp nhận được của các đảng phái chính trị đối với tinh thần quản lý bệnh dịch chết người? Các nhà sử gia tương lai sẽ cần phải điều tra làm rõ.

Thứ 2, ngày 16 tháng 03, 2020

Ferguson và cộng sự đã công bố một mô hình nghiên cứu mới trên dân số của Anh và Mỹ về hậu quả trong đại dịch COVID-19. Khi thiếu đi các biện pháp kiểm soát dịch bệnh và các thay đổi hành vi cá nhân, tác giả dự đoán một sự tăng vọt số ca tử vong sẽ xảy ra trong xấp xỉ 3 tháng tới. Điều này có nghĩa 81% dân số

Mỹ, khoảng 264 triệu người, sẽ mắc bệnh. Trong số đó, 2,2 triệu người sẽ tử vong, bao gồm từ 4% đến 8% người Mĩ trên 70 tuổi. Quan trọng hơn, trong tuần thứ 2 của tháng 4, nhu cầu về giường bệnh chăm sóc tích cực sẽ cao hơn 30 lần so với khả năng cung ứng.

Nghiên cứu này sau đó phân tích 2 cách tiếp cận: Giảm thiểu thiệt hại và Ngăn chặn triệt để. Trong tình huống Giảm thiểu thiệt hại, SARS-CoV-2 tiếp tục lây truyền với tốc độ chậm để tránh phá vỡ hệ thống chăm sóc y tế. Trong tình huống Ngăn chặn triệt để, Giãn cách xã hội nghiêm ngặt và cách ly tại nhà sẽ ngăn chặn sự lây truyền của vi rút. Nghiên cứu này cũng chỉ ra thời điểm phù hợp để nới lỏng biện pháp "Hãy ở nhà" nghiêm ngặt. Viễn cảnh nghiệt ngã: bệnh dịch sẽ bùng phát trở lại.

Pháp áp đặt các biện pháp cách ly nghiêm ngặt.

Thứ 3, ngày 17 tháng 03, 2020

Bảy triệu người dân **vùng vịnh San Francisco** được hướng dẫn để "sống tại nhà" và ra lệnh cấm rời khỏi nhà ngoại trừ các "hoạt động cần thiết" (mua thức ăn, thuốc và các nhu cầu thiết yếu khác). Hầu hết các doanh nghiệp đều đóng cửa. Ngoại trừ: cửa hàng thực phẩm, nhà thuốc, nhà hàng (chỉ để mua mang đi và giao hàng), bệnh viện, trạm xăng dầu, ngân hàng.

Thứ 5, ngày 19 tháng 03, 2020

Lần đầu tiên kể từ khi bắt đầu bùng phát dịch vi rút Corona, **không có ca mới nào tại Vũ Hán** và tỉnh Hồ Bắc.

Thống đốc bang California, ông Gavin Newsom đã yêu cầu toàn bộ người dân **California** (40 triệu người) "ở nhà". Người dân chỉ có thể ra khỏi nhà để thực hiện các nhu cầu cơ bản như mua thức ăn, đến nhà thuốc hay khám bác sĩ, thăm người thân, tập thể dục.

Thứ 6, ngày 20 tháng 03, 2020

Ý báo cáo 6000 ca mới và 627 người tử vong trong vòng 24 giờ.

Tại **Tây Ban Nha**, cách ly do vi rút Corona giảm tỉ lệ tội phạm 50%.

Trung Quốc báo cáo không có ca nhiễm vi rút Corona nội địa trong 3 ngày liên tiếp. Các hạn chế được giảm xuống, **cuộc sống trở lại bình thường**. Hiện tại cả thế giới hướng mắt về Trung Quốc. Liệu rằng vi rút có bùng phát trở lại không?

New York, hiện tại trở thành tâm dịch của nước Mỹ (số dân: 20 triệu người), tuyên bố phong tỏa thành phố. Chỉ những hoạt động cần thiết (mua bán thực phẩm, nhà hàng mua mang đi hoặc giao hàng, nhà thuốc và tiệm giặt tự động) được tiếp tục mở cửa. Cửa hàng bán rượu? Cần thiết!

Thứ hai, ngày 23 tháng 03, 2020

Cuối cùng, đã quá trễ cho việc quan sát, Vương quốc Anh đưa ra các chính sách kiểm soát dịch bệnh. Các biện pháp này ít nghiêm ngặt hơn so với các chính sách tại Ý, Tây Ban Nha và Pháp.

Thủ tướng Đức, Angela Merkel tự cách ly sau khi đến tiếp xúc với người có xét nghiệm dương tính với vi rút Corona.

Thứ 3, ngày 24 tháng 03, 2020

Trong số tất cả các ca được báo cáo tại Tây Ban Nha, 12% là nhân viên y tế.

Thế vận hội Olympics ở Tokyo được hoãn sang năm 2021.

Ấn Độ ra lệnh phong tỏa đất nước. Trên toàn thế giới, 3 tỷ người đang bị phong tỏa.

Thứ 4, ngày 25 tháng 03, 2020

Sau nhiều tuần thực hiện các chính sách kiểm dịch một cách nghiêm ngặt, chính quyền Trung Quốc tháo dỡ các hạn chế đi lại

đối với tỉnh Hồ Bắc. Để đi lại, người dân cần phải có "Dấu Xanh" được cung cấp bởi hệ thống giám sát trên ứng dung AliPay.

Một bé gái 16 tuổi tử vong tại phía nam Paris bởi COVID-19. Cô bé chưa từng mắc bệnh gì khác.

Thứ 5, ngày 26 tháng 03, 2020

Hiện tại, Mỹ là quốc gia có số ca mắc vi rút Corona được biết nhiều nhất trên thế.

Vì lo sợ dịch bệnh sẽ quay lại, Trung quốc cấm hầu hết người ngoại quốc nhập cảnh.

Thứ 6, ngày 27 tháng 03, 2020

Thủ tướng và Bộ trưởng Bộ Y tế của một nước cựu thành viên Liên minh Châu Âu xét nghiệm dương tính với vi rút Corona.

Tạp chí The Lancet xuất bản COVID-19 and the NHS – "a national scandal".

Một bài báo của McMichael và cộng sự mô tả tỉ suất tử vong của SARS-CoV-2 là 33% đối với một cơ sở chăm sóc dài hạn tại King County, Washington, US.

Chủ Nhật, ngày 29 tháng 03, 2020

The Guardian đã phát hành một bài báo, trong đó đặt ra nghi vấn liệu rằng những người phủ nhận vi rút Corona tại Mỹ bàn tay có nhuốm máu hay không. Dịch SARS-CoV-2 là thất bại tình báo nặng nề nhất trong lịch sử nước Mỹ.

Thứ 2, ngày 30 tháng 03, 2020

Flaxman S và cộng sự đến từ Nhóm Phản ứng với COVID-19 của Imperial College đã công bố dữ liệu mới về dự đoán số người nhiễm thực tế tại **11 nước Châu Âu**. Mô hình của họ nhận định tính tới ngày 28 tháng 03, tại Ý và Tây Ban Nha, lần lượt có thể

đã có 5,9 triệu và 7 triệu người đã bị nhiễm (xem bảng trực tuyến). Tại Đức, Áo, Đan Mạch và Na Uy có tỉ suất nhiễm thấp nhất (tỉ lệ của những người đã nhiễm trong dân số). Những số liệu này cho thấy phần trăm số người tử vong tại Ý bởi nhiễm COVID-19 có thể vào khoảng 0,4% (0,16%-1,2%). Thông tin chi tiết xem thêm trang 53.

Moscow và **Lagos** (21 triệu dân) tiến hành phong tỏa đất nước.

Khủng hoảng do COVID-19 khiến những **nhà lãnh đạo chính trị tại Đông Âu** cân nhắc trong việc lập pháp, trao thêm cho họ những đặc quyền. Trong một trường hợp, một luật đã được thông qua kéo dài tình trạng khẩn cấp vô thời hạn.

SARS-CoV-2 đã lây lan trong tàu sân bay USS Theodore Roosevelt. Thuyền trưởng của tàu, Đại tá Brett Crozier, gửi một email đến ba đô đốc cấp trên của ông, đề nghị được phép sơ tán tất cả thủy thủ không cần thiết, để cách ly các ca nhiễm COVID-19 và khử trùng toàn bộ con tàu. “Chúng ta đang không có chiến tranh. Thủy thủ không cần phải chết,” – trích lời Đại tá Crozier trong lá thứ 4 trang của mình. Lá thư bị lộ ra cho truyền thông và là tiền đề cho nhiều bài báo. Ba ngày sau, ngày 02 tháng 04, Đại tá Crozier bị cách chức.

Sau đó, xét nghiệm 94% thủy thủ tàu – gần 4 800 người cho thấy khoảng 600 thủy thủ đã nhiễm bệnh, phần lớn trong số họ, khoảng 350 người không có triệu chứng.

Thứ 4, ngày 01 tháng 04, 2020

Người đứng đầu Liên hiệp quốc cảnh báo đại dịch vi rút Corona gây ra “cuộc khủng hoảng tồi tệ nhất” kể từ Chiến tranh thế giới thứ 2.

Thứ 5, ngày 02 tháng 04, 2020

Thế giới đã ghi nhận hơn 1 triệu ca nhiễm. Con số thực sự có thể còn cao hơn nhiều (xem bài báo của Flaxman công bố ngày 30 tháng 03).

Báo chí Châu Âu bắt đầu lý giải tại sao Đức lại có ít ca tử vong do dịch COVID-19.

Thứ 6, ngày 03 tháng 04, 2020

Một số nhà kinh tế đã cảnh báo về nạn thất nghiệp có thể vượt mức cuộc Đại Khủng hoảng vào những năm 1930. Tin tốt là: hầu hết tất cả các chính phủ đều đánh giá việc cứu vài chục hay vài trăm nghìn sinh mạng quan trọng hơn việc tránh một cuộc suy thoái kinh tế trầm trọng. Phải chăng nhân loại đã mang tính người hơn?

Le Monde, toà báo có quyền lực nhất của Pháp, chỉ ra những tác dụng phụ trần tục của dịch bệnh. Vì thợ hớt tóc bị cấm làm việc, việc nhuộm và cắt tóc sẽ bị đình trệ. Tờ báo còn tiên đoán rằng "sau 2 tháng, 90% người tóc vàng sẽ biến mất khỏi bề mặt Trái đất".

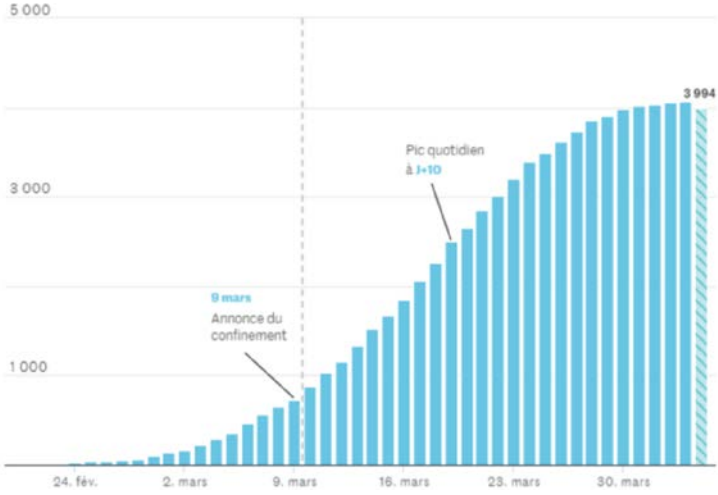
Thứ 7, ngày 04 tháng 04, 2020

Tại Châu Âu, những tia hi vọng bắt đầu xuất hiện. Tại Ý, số người được chữa trị trong đơn vị chăm sóc tích cực đã giảm xuống lần đầu tiên kể từ lúc bắt đầu dịch.

Tại Pháp, 6 800 bệnh nhân đang được điều trị tại đơn vị chăm sóc tích cực. Hơn 500 người trong số bệnh nhân này đã được di tản từ các bệnh viện vùng tâm dịch như Alsace và Paris đến những vùng có số ca nhiễm COVID-19 thấp hơn. Tàu siêu tốc TGV hay máy bay đặc biệt đã được dùng để chuyên chở bệnh nhân.

Lombardy quyết định từ ngày 05 tháng 04, mọi người phải đeo khẩu trang hoặc khăn choàng. Siêu thị phải cung cấp găng tay và gel rửa tay chứa cồn cho khách hàng.

Một chính trị gia người Ý, ít bị ảnh hưởng bởi các lý lẽ khoa học, cũng như một vài cộng sự của ông ta tại Mỹ và Brazil, đề nghị nhà thờ mở cửa vào dịp lễ Phục Sinh (12 tháng 04), cho rằng:"khoa học thôi thì chưa đủ: còn cần có vị chúa nhân từ". Giống như người Pháp thường nói: "*Heureux les simples d'esprit*" (tạm dịch: Sống đơn giản cho đời thanh thản).



Hình 2: Bệnh nhân được điều trị tại đơn vị chăm sóc tích cực ở Ý. Lần đầu tiên kể từ khi bắt đầu dịch, số lượng đã giảm vào ngày 04 tháng 04. Nguồn ảnh: Le Monde

Chủ Nhật, ngày 05 tháng 04, 2020

Tổng Y sĩ Hoa Kỳ cảnh báo đất nước về việc đối mặt với một "khoảnh khắc Trân Châu Cảng" trong tuần sau.

Mỹ trở thành tâm dịch mới của COVID-19. Vào thời điểm viết bài này (ngày 05 tháng 04), có hơn 300 000 ca bệnh và gần 10 000 ca

tử vong đã được báo cáo. Gần một nửa trong số đó là từ New York và New Jersey.

Thứ ba, ngày 07 tháng 04, 2020

Chất lượng không khí được cải thiện tại Ý, Anh và Đức, nồng độ khí carbon dioxide và nitrogen dioxide sụt giảm. Liệu nghiên cứu hồi cứu phân tích tác động của việc phong tỏa hiện tại có làm giảm số ca hen suyễn, nhồi máu cơ tim và bệnh phổi hay không?

Thứ tư, ngày 08 tháng 04, 2020

Nhật Bản tuyên bố tình trạng khẩn cấp, Singapore ra lệnh phong tỏa một phần đất nước.

Tại Vũ Hán, người dân được phép ra khỏi thành phố, lần đầu tiên kể từ khi thành phố bị phong tỏa 76 ngày trước đó.

Thứ 5, ngày 09 tháng 04, 2020

Các bộ trưởng tài chính của các quốc gia thuộc Liên minh châu Âu đồng ý một kế hoạch khẩn cấp chung để hạn chế ảnh hưởng của đại dịch vi rút Corona lên kinh tế châu Âu. Một kế hoạch hành động trị giá hơn 500 tỉ Euro cho các quốc gia chịu ảnh hưởng nặng nề nhất bởi đại dịch.

Hành khách di chuyển bằng đường hàng không đã giảm đến 95%. Sẽ có bao nhiêu trong số 700 hãng hàng không còn trụ lại được trong vài tháng tới? Liệu sự gián đoạn di chuyển bằng đường hàng không hiện tại có làm thay đổi hành vi di chuyển trong tương lai của chúng ta hay không?

Đại dịch đang tàn phá nền kinh tế của Mỹ. Hơn 16 triệu người Mỹ đã nộp đơn xin hưởng trợ cấp thất nghiệp trong ba tuần vừa qua.

Thứ sáu, ngày 10 tháng 04, 2020

Điều trị COVID-19 chỉ tốn một đô-la mỗi ngày? Các nhà nghiên cứu từ Anh, Mỹ và Úc đã ước tính chi phí một lần điều trị cho một bệnh nhân vào khoảng 1 đến 29 đô-la. Lý lẽ của (xem thêm chương Điều trị trang 161): "Tái sử dụng" các thuốc hiện có để điều trị COVID-19 là cần thiết để giảm tỉ lệ tử vong và kiểm soát dịch bệnh. Nhiều loại thuốc tiềm năng đã được xác định và đang trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng khác nhau trên khắp thế giới. Trong số đó có Remdesivir, một thuốc kháng vi rút đã thất bại trong thử nghiệm điều trị Ebola, và Lopinavir/ritonavir điều trị HIV và hydroxychloroquine. Nếu hiệu quả của chúng được chứng minh, "các thuốc có sẵn nhanh chóng và số lượng lớn kèm với chi phí phù hợp sẽ là yếu tố sống còn để đảm bảo công bằng và khả năng tiếp cận được thuốc, đặc biệt là ở các nền kinh tế có thu nhập trung bình và thấp", tác giả viết.

Kết quả cụ thể: chi phí ước tính tối thiểu cho việc sản xuất ở Mỹ là 0,93$/ngày cho Remdesivir, 1,45$/ngày cho Favipiravir, 0,08$/ngày cho hydroxychloroquine, 0,02$/ngày cho chloroquine, 0,10$/ngày cho Azithromycin, 0,28$/ngày cho Lopinavir/ritonavir, 0,39$/ngày cho Sofosbuvir/daclatasvir và 1,09$/ngày cho Pirfenidone. Chi phí sản xuất dao động từ 0,30$ đến 31$ cho một liệu trình điều trị (10-28 ngày).

Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunatk J. **Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19**. J Vi rút Erad 2020. Full-text:

http://vi rúteradication.com/journal-details/Minimum_costs_to_manufacture_new_treatments_for_COVID-19/

Tin nhắn từ điện thoại của bạn: "Bạn đã tiếp xúc ai đó dương tính với vi rút Corona." Google và Apple tuyên bố họ **đang xây dựng một hệ thống theo dõi vi rút corona trên iOS và Android.** Nỗ lực chung của họ sẽ cho phép sử dụng công nghệ Bluetooth để thiết lập một mạng lưới truy vết tự nguyện. Ứng dụng chính thức từ cơ quan sức khỏe cộng động sẽ có thể truy cập dữ liệu trên các điện thoại gần nhau (Geogre Orwell đang đội mồ

sống dậy). Nếu người dùng thông báo họ đã được chẩn đoán mắc COVID-19, hệ thống sẽ cảnh báo mọi người đã tiếp xúc gần với người nhiễm.

Tây Ban Nha phát hiện trang COVID Reference. Chỉ trong 24 giờ, hơn 15 000 người tải về bản PDF tiếng Tây Ban Nha. Lời giải thích duy nhất: một nền tảng truyền thông khổng lồ đã đăng đường dẫn cuốn sách của chúng tôi. Có ai biết ai đã làm điều đó ko?

Hình 3. Dữ liệu từ Google Analytic cho www.CovidReference.com ngày 10 tháng 04. Có lúc hơn 500 người chủ yếu từ Tây Ban Nha, đã ghé thăm trang web của chúng tôi cùng lúc.

Thứ bảy, ngày 11 tháng 04, 2020

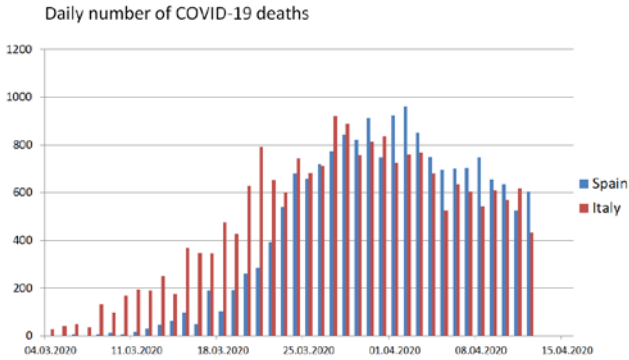
Hơn **400 trong tổng số 700 đơn vị chăm sóc dài hạn** (*EHPAD* in French, *EtAblissement d'Hébergement pour Personnesgées DépendAntes*) ở Paris (dân số 10 triệu) đã có ca nhiễm COVID-19.

Tại Ý, 110 bác sĩ và khoảng 30 nhân viên bệnh viện đã tử vong vì COVID-19, một nửa trong số họ là điều dưỡng.

Chủ nhật, ngày 12 tháng 04, 2020

Lễ Phục Sinh năm 2020. Ý ghi nhận 361 ca tử vong mới, con số thấp nhất trong vòng 25 ngày qua, trong khi Tây Ban Nha ghi nhận 603 ca tử vong, giảm hơn 30% so với con số cao nhất của 10 ngày trước.

Vương quốc Anh ghi nhận số ca tử vong trong ngày cao nhất lên đến gần 1 000 ca. Số ca tử vong có liên quan đến COVID-19 được báo cáo đã vượt qua 10 000 ca. Tại một số nước khác, con số thực tế có thể cao hơn một chút do chưa tính hết số bệnh nhân tử vong tại nơi chăm sóc.



Hình 4: Số ca tử vong mỗi ngày do COVID-19 tại Ý (đỏ) và Tây Ban Nha (xanh).

Số ca tử vong liên quan đến COVID-19 tại Mỹ vượt mốc 22 000 ca, trong khi số ca mắc bệnh lên đến hơn 500 000 người. Tại New York, một vài dấu hiệu cho thấy đại dịch đã gần chạm đến đỉnh.

Thứ hai, ngày 13 tháng 04, 2020

Đại dịch COVID-19 bộc lộ **những yếu điểm trong vận hành đất nước**, không chỉ ở Brazil. Tờ báo ***Le Monde*** của Pháp tiết lộ các thành phần: chối bỏ thực tại, tìm kiếm vật tế thần, kiểm soát truyền thông, dập tắt các tiếng nói bất đồng, chính trị hóa, chủ nghĩa cô lập và tầm nhìn ngắn hạn trước một thách thức y tế lớn nhất trong nhiều thập kỉ gần đây. Thủ phạm?

Emmanuel Macron tuyên bố **kéo dài phong tỏa thêm một tháng tại Pháp.** Chỉ từ thứ hai, ngày 11 tháng 05, viện dưỡng lão, trường tiểu học và trung học sẽ dần mở cửa lại, nhưng đại học và sau đại học vẫn chưa. Quán cà phê, nhà hàng, khách sạn, rạp chiếu phim và các hoạt động vui chơi giải trí khác sẽ tiếp tục đóng cửa sau ngày 11 tháng 05.

Thứ ba, ngày 14 tháng 04, 2020

Áo là quốc gia châu Âu đầu tiên **nới lỏng lệnh phong tỏa.** Áo cho phép mở cửa các cửa hàng bán xe hơi và xe đạp, rửa xe, các cửa hàng vật liệu xây dựng, sắt và gỗ, cửa hàng tự phục vụ và vườn hoa (bất kể quy mô) cũng như các cửa hàng nhỏ với diện tích dưới 400 mét vuông. Các cửa hàng này phải đảm bảo chỉ có một khách trên 20 mét vuông. Tại Vienna, 4 600 cửa hàng được mở cửa từ hôm nay. Thời gian mở cửa bị giới hạn từ 7:40 sáng đến 7:00 tối. Kế hoạch cho thời gian tới:

- Ngày 01 tháng 05: Tất cả cửa hàng, trung tâm thương mại, hiệu làm tóc mở cửa lại (xem thêm ngày 03 tháng 04, trang 32)
- Ngày 15 tháng 05: Các dịch vụ khác như nhà hàng và khách sạn tiếp tục đóng cửa đến ít nhất giữa tháng Năm.
- Sau ngày 15 tháng 05: Có thể mở cửa trường học.
- Tháng 07: có thể nhưng không chắc chắn – tổ chức các hoạt động mọi thể loại (thể thao, âm nhạc, nhà hát, rạp chiếu phim …)

Có quy định chung bắt buộc đeo khẩu trang khi mua sắm và sử dụng phương tiện công cộng.

Quỹ tiền tệ thế giới (IMF) dự đoán GDP toàn cầu sẽ **giảm 3% trong năm 2020**. Chưa loại trừ khả năng sụt giảm nhiều hơn ở năm 2021. Cuộc suy thoái kinh tế tệ nhất kể từ Đại Suy thoái năm 1929 sẽ chẳng chừa một châu lục nào. Trong một cuộc khủng hoảng chưa từng có tiền lệ ở thời bình trong gần một thế kỉ qua, các quốc gia thuộc khu vực đồng euro, Vương quốc Anh và Mỹ sẽ sụt giảm hoạt động kinh tế từ 5,9% đến 7,5%. Nền kinh tế Trung Quốc được kì vọng sẽ tăng trưởng khoảng 1%.

Tại Mỹ: Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật (CDC), báo cáo hơn 9 000 nhân viên y tế đã nhiễm COVID-19 và ít nhất 27 người đã tử vong. Tuổi trung vị là 42 tuổi và 73% là nữ. Tử vong chủ yếu xảy ra ở nhân viên y tế ≥ 65 tuổi.

Thứ tư, ngày 15 tháng 04, 2020

Philip Anfinrud và Valentyn Stadnytsky từ Cơ quan Y tế Quốc gia, Bethesda, báo cáo một thí nghiệm tán xạ ánh sáng laser trong đó các giọt bắn tạo ra từ việc nói chuyện và quỹ đạo của chúng được tái hiện. Họ thấy rằng khi một người nói "Giữ sức khỏe", vô số giọt bắn kích thước từ 20 đến 500 µm được tạo ra. Khi cụm từ này được thốt lên ba lần qua một khăn ướt che miệng, số lượng giọt bắn không khác biệt nhiều so với môi trường xung quanh. Tác giả cũng thấy rằng số lượng giọt bắn tăng lên cùng với độ to của giọng nói. Thông điệp mới cho hàng tỷ người giữa đại dịch COVID-19 là: Hạ giọng xuống đi!

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** N Engl J Med. 2020 Apr 15.

PubMed: https://pubmed.gov/32294341. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800

Thứ sáu, ngày 17 tháng 04, 2020

Luiz Inácio Lula da Silva, cựu tổng thống Brazil cho rằng tổng thống hiện tại đang đưa Brazil vào "lò mổ" với cách xử lý vô trong nhiệm trong dịch vi rút corona. Trong một bài phỏng vấn với The Guardian, Lula nói rằng các lãnh đạo "tối cổ" của Brazil đang liều lĩnh lặp lại những khung cảnh tàn khốc ở Ecuador khi các gia đình phải vứt xác người thân ngoài đường phố.

Trên tàu **sân bay Charles-de-Gaulle**, một đợt bùng phát dịch lớn được xác nhận ngày 17 tháng 04. Trong số 1 760 thủy thủ, 1 046 (59%) dương tính với SARS-CoV-2, 500 (28%) có triệu chứng bệnh, 24 (1,3%) thủy thủ phải nhập viện, 8 thủy thủ cần hỗ trợ oxy và 1 người cần được chăm sóc tích cực.

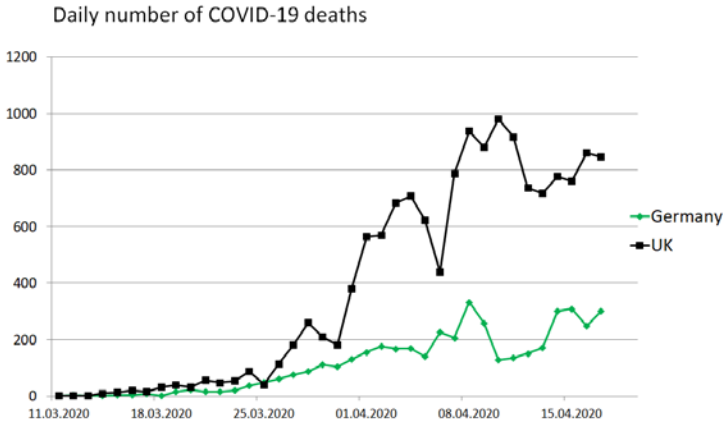
Thứ bảy, ngày 18 tháng 04, 2020

Care England, đại diện lớn nhất cho các cơ sở chăm sóc sức khỏe, cho rằng có đến 7 500 người có thể đã chết vì COVID-19. Điều này có vẻ cao hơn con số 1 400 ca tử vong được chính phủ ước tính.

Tại Ý, 131 bác sĩ đã chết vì COVID.

Chỉ riêng tại Catalunya, khoảng 6 615 nhân viên bệnh viện và thêm 5 934 người tại cơ sở chăm sóc người già được nghi ngờ hoặc đã xác định nhiễm COVID-19.

Chủ nhật, ngày 19 tháng 04, 2020



Hình 5. Số ca tử vong do COVID-19 tại Đức (màu xanh lá) và Vương Quốc Anh (màu đen)

Thứ hai, ngày 20 tháng 04, 2020

Lần đầu tiên trong lịch sử, chỉ số West Texas Intermediate (WTI) – tiêu chuẩn cho giá dầu ở Mỹ, đã giảm xuống dưới mức 0$. Tại một số hợp đồng, giá tụt xuống đến âm 34 đô-la (-34 euro). Sau gần hai tháng suy thoái liên tục của thị trường dầu mỏ, tình huống vô lý này là kết quả của đại dịch COVID-19 – khiến nhu cầu giảm tới 30%. Khi các giếng dầu tiếp tục sản xuất, chẳng có nơi nào để dự trữ dầu và các nhà đầu tư sẵn sàng trả tiền để tống khứ chúng đi.

Nguồn: Pixabay

Lễ hội Oktoberfest của Đức bị hủy bỏ. Lễ hội bia mang tính biểu tượng này, còn được biết đến với cái tên thông thường là *Die Wiesn* hoặc "đồng cỏ", thu hút khoảng 6 người tham quan từ khắp thế giới. Được tổ chức trong hơn 2 tuần (Tháng Chín/Mười), bên trong những chiếc lều chật cứng kèm những chiếc bàn gỗ dài, nơi mọi người ăn mừng với thức ăn truyền thống, nhảy múa, bia và quần áo. Thiệt hại cho thành phố Munich được dự đoán vào khoảng một tỉ euro.

2. Dịch tễ học

Bernd Sebastian Kamps

Vào tháng 12 năm 2019, một số bệnh nhân tại Vũ Hán, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa, đã bị viêm phổi và suy hô hấp gợi nhớ đến dịch SARS năm 2003 (WMHC 2019, www.SARSReference.com). Đầu tháng 1 năm 2020, một loại vi rút mới đã được phát hiện từ các mẫu dịch rửa phế quản, thuộc nhóm betavi rút corona (Zhou 2020). Từ đó đến nay (19 tháng 4), vi rút đã lan đến khắp mọi nơi trên thế giới. Hơn 2,3 triệu trường hợp mắc bệnh với hơn 160.000 người chết.

Trong chương này, chúng ta sẽ thảo luận về:

- Đường lây truyền của SARS-CoV-2;
- Đại dịch COVID-19 tự nhiên và dịch bệnh 2.0;
- Phong tỏa và hiệu quả của nó;
- Đặc điểm dịch ở một số nơi;
- Dỡ bỏ lệnh phong tỏa;
- Vượt qua COVID;
- Đợt dịch thứ hai.

Sự lây nhiễm

Từ người sang người

Vi rút corona lây truyền qua đường không khí, phân-miệng hoặc qua vật tiếp xúc (fomites), nghĩa là bất kỳ vật vô tri vô giác nào, khi bị nhiễm hoặc tiếp xúc với các tác nhân truyền nhiễm như vi rút, có thể truyền bệnh cho người khác, ví dụ như nút thang máy, vòi vệ sinh... (Cai 2020). Người ta cho rằng SARS- CoV-2 lây lan chủ yếu qua tiếp xúc giữa người với người qua các giọt hô

hấp được tạo ra khi ho và hắt hơi. Trong khi đó, các con đường lây truyền khác ảnh hưởng thế nào đến sự lây lan của dịch bệnh vẫn chưa được tìm hiểu rõ ràng.

Sự lây truyền SARS-CoV-2 từ người sang người được chứng minh chỉ trong vòng vài tuần (Chan 2020, Rothe 2020). Không rõ mức độ nghiêm trọng của triệu chứng có liên quan đến sự lây nhiễm hay không. Ngay cả những người không có triệu chứng cũng có thể truyền virut và có một tỷ lệ đáng kể sự lây truyền thứ phát được cho là đã xảy ra trước khi có triệu chứng của bệnh (Nishiura 2020). Tuy nhiên, trong một báo cáo trường hợp, không có bằng chứng cho thấy sự lây nhiễm đến 16 người tiếp xúc gần, trong đó 10 người là tiếp xúc có nguy cơ cao, từ một bệnh nhân bệnh nhẹ và dương tính với vi rút lên đến 18 ngày sau khi được chẩn đoán (Scott 2020).

Vi rút SARS-CoV-2 rất dễ lây lan, với hệ số lây nhiễm cơ bản R vào khoảng 2,5 (Chan 2020, Tang B 2020, Zhao 2020). [R phản ánh số người trung bình bị mắc bệnh do một trường hợp bị bệnh gây ra trong suốt thời kỳ lây nhiễm ở một quần thể chưa từng tiếp xúc với dịch bệnh.]

Thời gian ủ bệnh trung bình là khoảng 5 ngày (Li 2020, Lauer 2020). Khoảng thời gian nối tiếp của COVID-19 - khoảng thời gian từ lúc bệnh nhân ban đầu khởi phát triệu chứng đến khi bệnh nhân bị lây thứ cấp khởi phát triệu chứng - được ước tính khoảng từ 5 đến 7,5 ngày (Cereda 2020).

Lây nhiễm qua tiếp xúc vẫn là một chủ đề làm cho mọi người lo lắng. Một nghiên cứu (van Doremalen 2020) cho thấy vi rút có thể được phát hiện dưới dạng khí dung (trong không khí) tối đa ba giờ, tối đa bốn giờ trên vật dụng bằng đồng, lên đến 24 giờ trên bìa các tông và tối đa hai đến ba ngày trên bề mặt nhựa và thép không gỉ. Do đó, rửa tay thường xuyên và đúng cách được đưa ra như một lời khuyên bắt buộc.

Khả năng lây nhiễm của SARS-CoV-2 dường như không bị giảm trong điều kiện ẩm và ấm (Luo 2020). Tuy nhiên, một nghiên cứu chỉ ra rằng nhiệt độ cao và độ ẩm tương đối có thể làm giảm khả năng lây truyền COVID-19 (Wang 2020). Hiện vẫn chưa rõ liệu dịch bệnh có tạm thời chậm lại ở châu Âu và Bắc Mỹ trong mùa hè 2020 hay không, và nếu có thì sẽ ở mức độ nào.

Lây nhiễm bệnh viện

Các bệnh viện dường như là một môi trường thuận lợi cho vi rút SARS-CoV-2 lây lan. Trong một số trường hợp, bệnh viện có thể là nguồn mang mầm bệnh chính, vì vi rút được sinh sản nhanh chóng bởi các bệnh nhân nhiễm bệnh và có điều kiện thuận lợi để lây lan cho các bệnh nhân chưa bị nhiễm bệnh (Nacoti 2020). Trong 6 tuần đầu của dịch bệnh ở Trung Quốc, đã có 1.716 trường hợp nhân viên y tế được chẩn đoán mắc COVID-19 bằng xét nghiệm axit nucleic và ít nhất đã có 5 người chết (0,3%) (Wu 2020). Một nghiên cứu báo cáo rằng vi rút được lan truyền rộng rãi trong không khí và trên bề mặt vật dụng ở cả các đơn vị hồi sức tích cực (ICU) và các khoa phòng tổng quát, ngụ ý nguy cơ lây nhiễm cao cho nhân viên y tế. Sự lây nhiễm có nguy cao hơn ở ICU. Vi rút đã được tìm thấy trên sàn nhà, chuột máy tính, thùng rác, tay cầm và trong không khí cách bệnh nhân khoảng 4 m (Guo 2020). Vi rút cũng đã được phân lập từ các mẫu ở bồn cầu và bồn rửa, cho thấy rằng sự phát tán vi rút qua phân có thể là con đường lây truyền tiềm tàng (Young 2020, Tang 2020). Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu chỉ đánh giá RNA của vi rút nên vẫn còn phải xem xét liệu điều này có đồng nghĩa với vi rút có khả năng gây bệnh hay không.

Cho dù sự lây nhiễm bệnh viện đã được ghi nhận rõ ràng nhưng các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện phù hợp có thể giúp ngăn chặn sự lây truyền này (Chen 2020). Điều này đã được chứng minh cụ thể bằng trường hợp của một người nằm trong độ tuổi 60 đã đến Vũ Hán vào ngày 25 tháng 12 năm 2019, trở lại

Illinois vào ngày 13 tháng 1 năm 2020 và truyền SARS-CoV-2 cho chồng. Mặc dù cả hai đều phải nhập viện trong cùng một cơ sở và có tiếp xúc với hàng trăm nhân viên y tế (HCW) (n = 348), nhưng không ai bị nhiễm bệnh cả (Ghinai 2020). Tuy nhiên, với tình trạng phải làm việc trong một môi trường có nguy cơ cao, thời gian làm việc kéo dài và vệ sinh tay sau khi tiếp xúc với bệnh nhân dưới mức tối ưu đã làm cho nguy cơ mắc bệnh tăng lên (Ran 2020). Tại thời điểm ban đầu của vụ dịch vào tháng 3 năm 2020, hơn một nửa trong số 200 trường hợp mắc bệnh ở Sardinia là nhân viên bệnh viện hoặc nhân viên y tế.

Vào cuối tháng 3, nhân viên y tế lần lượt chiếm tỷ lệ là 12% và 8% các trường hợp mắc bệnh tại Tây Ban Nha và Ý. Việc có nên đeo khẩu trang thường quy trong bệnh viện hay không vẫn còn đang được tranh luận. Lợi ích chính có thể là đem lại cho nhân viên y tế sự tự tin để tiếp nhận và thực hiện các biện pháp phòng ngừa (Klompas 2020).

Tính đến ngày 18 tháng 4, 130 bác sĩ đã chết ở Ý (khoảng một nửa trong số họ là bác sĩ gia đình), 23 ở Tây Ban Nha, còn ở Pháp thì chưa có thống kê.

Truyền máu

Sau khi sàng lọc 2.430 mẫu máu được hiến tặng trong thời gian thực (1.656 tiểu cầu và 774 máu toàn phần), các tác giả từ Vũ Hán đã tìm thấy mẫu huyết tương dương tính với RNA vi rút ở 4 người hiến tặng không có triệu chứng (Chang 2020). Hiện vẫn chưa rõ liệu việc phát hiện RNA của virut trong máu có thể lây nhiễm hay không.

Trong một nghiên cứu ở Hàn Quốc, bảy người hiến máu không triệu chứng sau đó được xác định là đã bị mắc COVID-19. Không ai trong số 9 người nhận tiểu cầu hoặc hồng cầu có kết quả dương tính với RNA của SARS-CoV-2 (Kwon 2020). Cần có thêm dữ liệu trước khi có thể kết luận việc truyền máu không phải là con đường lây bệnh.

Cơ sở chăm sóc dài hạn

Các cơ sở chăm sóc dài hạn có nguy cơ cao đối với các bệnh truyền nhiễm qua đường hô hấp. Tại một cơ sở chăm sóc chuyên nghiệp tại King County, Washington, Hoa Kỳ, đã có 167 trường hợp COVID-19 được ghi nhận trong vòng chưa đầy ba tuần sau ca nhiễm đầu tiên bao gồm 101 bệnh nhân, 50 nhân viên y tế và 16 người thăm nom (McMichael 2020) (Bảng 1).

Tính riêng trong số những bệnh nhân mắc bệnh (độ tuổi trung bình là 83), tỷ lệ tử vong đã là 33,7%. Các bệnh nền mãn tính bao gồm tăng huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh thận, đái tháo đường, béo phì và bệnh phổi. Nghiên cứu chứng minh rằng một khi có mặt trong các cơ sở chăm sóc dài hạn, SARS - CoV - 2 sẽ có thể lây lan nhanh chóng và rộng rãi.

Bảng 1. COVID-19 ở các cơ sở chăm sóc dài hạn

	Bệnh nhân (N = 101)	Nhân viên y tế (N = 50)	Người thăm nom (N = 16)
Tuổi trung vị (khoảng)	83 (51-100)	43.5 (21-79)	62.5 (52-88)
Nữ (%)	68.3	76	31.2
Nhập viện (%)	54.5	6.0	50.0
Tử vong (%)	33.7	0	6.2
Bệnh nền mãn tính (%)			
Tăng huyết áp	67.3	8.0	12.5
Bệnh tim mạch	60.4	8.0	18.8
Bệnh thận	40.6	0	12.5
Đái tháo đường	31.7	10.0	6.2
Béo phì	30.7	6.0	18.8
Bệnh phổi	31.7	4.0	12.5

Tàu du lịch và tàu sân bay

Tàu du lịch chở một lượng lớn người trong một không gian nhỏ hẹp. Vào ngày 3 tháng 2 năm 2020, 10 trường hợp COVID-19 đã được ghi nhận trên tàu du lịch Diamond Princess. Trong vòng 24 giờ, những hành khách xấu số này đã bị cách ly và được đưa ra khỏi tàu, trong khi những người còn lại cũng thực hiện cách ly nhưng phải ở lại tàu. Sau đó, hơn 700 người trong số 3.700 hành khách và nhân viên tàu có kết quả dương tính với SAR-CoV-2 (~ 20%). Một nghiên cứu cho thấy rằng nếu không có bất kỳ sự can thiệp nào thì sẽ có 2.920 (79%) trong số 3.700 hành khách sẽ bị nhiễm bệnh (Rocklov 2020). Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nếu việc sơ tán tất cả các hành khách được thực hiện sớm hơn vào ngày 3 tháng 2 thì số người nhiễm chỉ là 76. Hiện tại, tất cả các tàu du lịch đều phải neo đậu ở các cảng trên khắp thế giới và đối mặt với một tương lai vô định. Mô hình kinh doanh vận chuyển hàng ngàn người từ nơi này sang nơi khác có lẽ sẽ không khả thi trong nhiều năm tới.

Các tàu hải quân lớn dường như dễ bùng phát dịch. Trong vụ dịch trên tàu sân bay USS Theodore Roosevelt vào cuối tháng 3, khoảng 600 thủy thủ trong số 4.800 thủy thủ đã bị nhiễm SARS-CoV-2 (xem thêm mục Diễn tiến ở ngày 30 tháng 3); khoảng 60% người vẫn không có triệu chứng. Một thủy thủ đang làm nhiệm vụ đã chết vào ngày 17 tháng 4 (USNI News). Trên tàu sân bay Charles-de-Gaulle của Pháp, một vụ dịch lớn đã được xác nhận vào ngày 17 tháng 4. Trong số 1.760 thủy thủ, có đến 1.046 (59%) dương tính với SARS-CoV-2, 500 (28%) người có triệu chứng, 24 (1,3%) thủy thủ phải nhập viện, 8 người cần phải thở oxy và một người phải được chăm sóc đặc biệt.

Các điểm nóng lây nhiễm trong thời gian phong tỏa

Dường như trong các điều kiện phong tỏa chặt chẽ (người dân phải ở trong nhà, chỉ được phép đi làm và mua sắm đồ dùng thiết yếu), việc lây nhiễm vẫn tiếp tục chủ yếu ở những nơi đông người và / hoặc làm việc gần gũi với nhau:

- Bệnh viện
- Cơ sở chăm sóc dài hạn
- Nhà tù
- Tàu sân bay và các tàu quân sự khác

Đại dịch

Đai dịch tự nhiên

Đại dịch COVID-19 xảy ra đầu tiên ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc và chỉ trong vòng 30 ngày đã lan rộng từ Hồ Bắc đến các tỉnh còn lại của Trung Quốc đại lục, đến các nước láng giềng (đặc biệt là Hàn Quốc, Hồng Kông, Singapore) và phía tây đến Iran, Châu Âu và Châu Mỹ. Các vụ dịch lớn đầu tiên xảy ra ở các khu vực có mùa đông lạnh lẽo (Vũ Hán, Iran, miền Bắc nước Ý, vùng Alsace ở Pháp).

Một trăm hoặc thậm chí chỉ 50 năm trước, đại dịch COVID-19 sẽ theo tiến trình tự nhiên của nó. Với tỷ lệ tử vong khoảng 0,5%, COVID-19 sẽ lan rộng ra toàn cầu với 7,0 tỷ người mắc bệnh và 40 triệu người chết trong năm đầu tiên (Patrick 2020). Đỉnh điểm tử vong (số tử vong hàng ngày) sẽ được quan sát khoảng 3 tháng sau khi dịch bắt đầu ở mức độ địa phương. Một mô hình đã dự đoán rằng, 80% dân số Hoa Kỳ (khoảng 260 triệu người) sẽ bị mắc bệnh. Trong số đó, 2,2 triệu người sẽ chết, trong đó có 4% đến 8% người Mỹ trên 70 tuổi (Ferguson 2020).

Một số chính trị gia đã xem xét nghiêm túc một phiên bản Đại dịch 1.0 như vậy, suy đoán về những lợi thế của việc "để vi rút tự do lưu hành":

- Quốc điều này không thể tránh khỏi ở các quốc gia và tiểu bang đã lựa chọn các biện pháp kiểm soát nghiêm ngặt (Ý, Tây Ban Nha, Pháp, California, New York và một số khác).
- Sau ba tháng, 70% dân số sẽ được miễn dịch trước những đợt bùng phát tiếp gia sẽ tránh được sự suy thoái kinh tế trầm trọng, mà dường như theo (thông qua nhiễm SARS-CoV-2) và có thể hướng về mùa đông sau đó với một sự bình tĩnh. (Miễn dịch mắc phải như vậy sẽ kéo dài trong bao lâu? Có lẽ chỉ vài năm . Xem chương *Miễn dịch học*, trang 89).

Vào giữa tháng 3 năm 2020, thủ tướng của một nước là cựu thành viên của EU đã đưa ra khái niệm "miễn dịch cộng đồng" như một giải pháp cho dịch bệnh mà quốc gia của ông sắp phải đối mặt. Giải pháp gây sốc: chấp nhận rằng phần lớn dân số sẽ bị nhiễm vi rút, sau đó sẽ phát triển khả năng miễn dịch tập thể và tránh được dịch bệnh vi rút corona ở trong tương lai. Những con số thật thảm khốc. Với hơn 66 triệu dân, khoảng 40 triệu người sẽ mắc bệnh, 4 đến 6 triệu người sẽ mắc bệnh nặng và 2 triệu người cần được chăm sóc đặc biệt. Khoảng 400.000 người Anh sẽ chết. Thủ tướng dự báo: "Nhiều gia đình sẽ mất đi người thân sớm hơn họ nghĩ."

Đại dịch 2.0: Phong tỏa

May mắn thay, hiện tại thế giới đã được cứu khỏi tình trạng vi-rut SARS-CoV-2 có thể lưu hành tự do. Rốt cuộc, loài người có thể thay đổi khí hậu, vậy tại sao không thử thay đổi diễn biến của đại dịch? Mặc dù các nhà kinh tế cảnh báo rằng thất nghiệp có thể vượt mức cuộc Đại khủng hoảng (Great Depression) vào

những năm 1930, nhưng hầu như tất cả các chính phủ đều đánh giá việc cứu sống hàng trăm nghìn người cao hơn là tránh được một cuộc suy thoái kinh tế lớn. Đầu tiên ở Trung Quốc, sáu tuần sau ở Ý và một tuần nữa ở hầu hết các nước Tây Âu, một sự thử nghiệm chưa từng có với quy mô khổng lồ đã được bắt đầu: ra lệnh phong tỏa toàn quốc. Ở Ý và Tây Ban Nha, mọi người được lệnh ở nhà, ngoại trừ "các hoạt động thiết yếu" (mua thực phẩm, thuốc men và các nhu yếu phẩm khác), đến bệnh viện hoặc đi làm. Người Ý được khuyên ở nhà ngay cả vào ngày *Pasquetta* nổi tiếng, Little Easter, nơi mọi người thường đổ về nông thôn để tận hưởng một chuyến dã ngoại với gia đình và bạn bè. Người Ý thậm chí không được phép di chuyển từ làng này sang làng khác.

Kết quả của việc phong tỏa

Kết quả của các biện pháp phong tỏa có thể được đo lường bằng các con số sau:

- Số người nhiễm SARS-CoV-2
- Số người nhập viện
- Số bệnh nhân được điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực (ICU)
- Số ca tử vong

Số lượng người nhiễm SARS-CoV-2

Số người nhiễm mới SARS-CoV-2 hằng ngày đã trở thành một thông lệ ở hầu hết các quốc gia. Con số này thực sự là một chỉ số đánh giá sự phát triển của dịch bệnh và tác động của các biện pháp phong tỏa ở mỗi quốc gia.

Tuy nhiên, những dữ liệu này *không phản ánh đúng số lượng người mắc bệnh thực sự*. Để biết con số này, toàn bộ người dân cần phải được xét nghiệm, điều này tất nhiên là không thực tế. Ước tính tốt nhất chỉ có thể được thực hiện bằng mô hình toán học. Thật ngạc nhiên, các mô hình dự đoán đầu tiên của dịch bệnh ở châu

Âu đã tiết lộ rằng các trường hợp mắc COVID-19 được báo cáo chỉ đại diện cho một phần nhỏ số người thực sự mắc bệnh. Một mô hình dựa trên số tử vong được quan sát ở 11 quốc gia châu Âu gợi ý rằng số người mắc bệnh thực sự cao hơn nhiều so với các trường hợp được báo cáo (Flaxman 2020). Theo mô hình, tính đến ngày 28 tháng 3, tại Ý và Tây Ban Nha lần lượt có 5,9 triệu và 7 triệu người có thể đã bị nhiễm SARS-CoV-2 (Bảng 2). Đức, Áo, Đan Mạch và Na Uy sẽ có tỷ lệ tấn công thấp nhất (attack rates) (là tỷ lệ dân số có tiếp xúc bị mắc bệnh). Nếu các giả định này được xác thực, số trường hợp thực sự sẽ nhiều hơn số trường hợp được báo cáo vào ngày 28 tháng 3 (Ý: 92.472; Tây Ban Nha: 73.235; Pháp: 37.575) đến gấp hai lần.

[Dữ liệu được cung cấp bởi Flaxman và cộng sự ngay lập tức được phân tích bởi các nhà dịch tễ học. Thứ nhất: nếu vào ngày 28 tháng 3, số người mắc bệnh ở Ý là khoảng 6 triệu (với khoảng tin cậy là 2 đến 15 triệu) và nếu giả sử 18 ngày sau đó, tổng số người chết ở Ý là khoảng 30.000 (con số chính thức báo cáo vào ngày 15 tháng 4 là 21.645 trường hợp tử vong), tỷ lệ tử vong do mắc COVID-19 ở Ý có thể nằm trong khoảng 0,5% (0,19% -1,6%).

Thứ hai: nếu vào cuối tháng 3, khoảng 60% số ca tử vong ở Ý được báo cáo từ vùng Lombardy, thì 60% trong số 6 triệu ca nhiễm SARS-CoV-2 dự kiến của Ý, tức 3,6 triệu, sẽ xảy ra ở một khu vực có dân số 10 triệu. Hơn nữa, 20% tổng số ca tử vong ở Ý được báo cáo từ tỉnh Bergamo, nơi có dân số 1,1 triệu người. Các nghiên cứu về tỷ lệ mắc bệnh dựa trên xét nghiệm kháng thể sẽ sớm loại bỏ những số liệu này.]

Bảng 2. Ước tính số người mắc bệnh kể từ ngày 28 tháng 3 năm 2020

Số tử vong vào ngày 28 tháng 3 tại quốc gia	% dân số mắc bệnh*	Số người mắc bệnh*
Áo *68*	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Bỉ *353*	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Đan Mạch *65*	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
Pháp *2,314*	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)
Đức *433*	0.2% (0.28%-1.8%)	166,000 (232,400-1,494,000)
Ý *10,023*	9.8% (3.2%-26%)	5,919,200 (1,932,800-15,704,000)
Na-uy *23*	0.41% (0.09%-1.2%)	21,600 (4,860-64,800)
Tây Ban Nha *5,982*	15% (3.7%-41%)	7,035,000 (1,735,300-19,229,000)
Thụy Điển *105*	3.1% (0.85%-8.4%)	316,200 (86,700-856,800)
Thụy Sỹ *264*	3.2% (1.3%-7.6%)	275,200 (111,800-653,600)
Vương Quốc Anh *1,019*	2.7% (1.2%-5.4%)	1,798,200 (799,200-3,596,400)

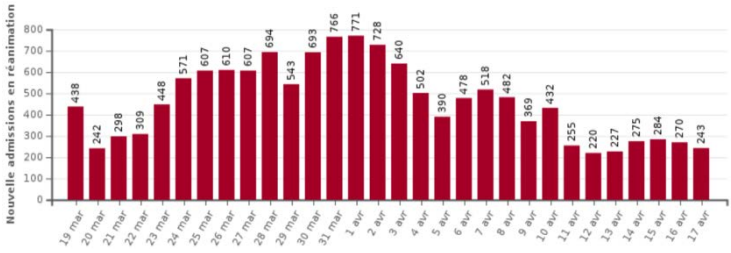
*trung bình (khoảng tin cậy 95%)

Nguồn dữ liệu: Flaxman S và cộng sự (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77731

Các đơn vị hồi sức tích cực (ICU)

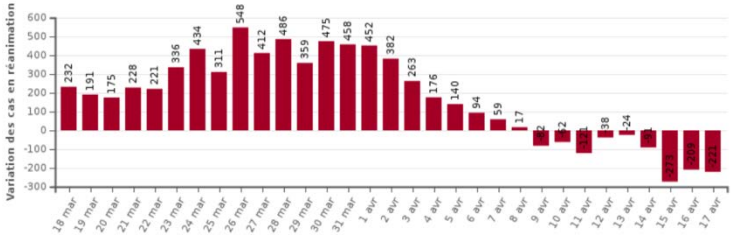
Một chỉ số đáng tin cậy về xu hướng dịch là số người được điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực. Tại Pháp, số lượng vào ICU mới tại bệnh viện đã lên đến đỉnh điểm vào ngày 1 tháng 4 (Hình 1), trong khi sự thay đổi hàng ngày ở những người được điều trị

trong ICU (sự cân bằng giữa giữa người ra và vào ICU; Hình 2) bắt đầu âm một tuần sau đó.



Hình 1. Số lượng vào ICU mới hàng ngày vì COVID-19 (trục y: *Nouvelles admissions en réanimation*).

Nguồn: Pandémie de Covid-19 en France, Wikipedia.



Hình 2. Sự thay đổi hàng ngày về số lượng người trong ICU vì COVID-19 (trục y: *Variation des cas en réanimation*).

Nguồn: Pandémie de Covid-19 en France, Wikipedia.

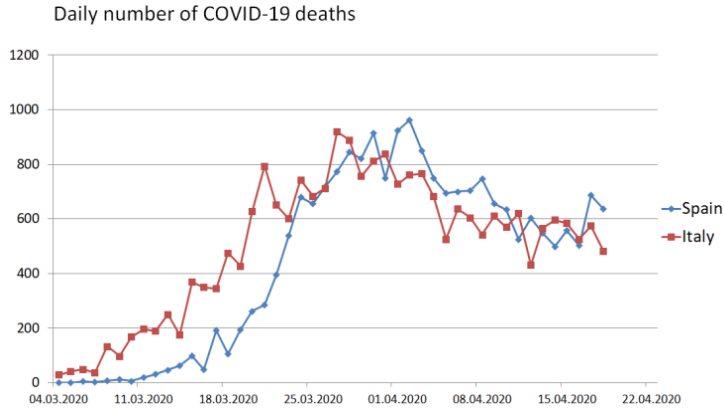
Số ca tử vong

Những người mắc bệnh không triệu chứng không được chú ý nhiều. Ngay cả khi mắc bệnh với triệu chứng nhẹ đến trung bình cũng có thể không được chú ý đến. Nhưng tử vong thì không. Do đó, các trường hợp tử vong phản ánh tình hình thực tế COVID-19 tốt hơn số người nhiễm SARS-CoV-2. Hình 3 và 4 cho thấy số

người chết ở Ý và Tây Ban Nha từ ngày 4 tháng 3 đến ngày 19 tháng 4.

Tuy nhiên, những con số này chưa hoàn thiện và sẽ sớm tăng lên. (có thể tăng 10%, 30%, 50% hoặc nhiều hơn? Không ai biết được.) Ở Ý, đặc biệt là ở các khu vực phía Bắc bị ảnh hưởng nặng nề nhất, một số người nhất định đã chết tại nhà và không được tính trong các số liệu thống kê chính thức. Ở Tây Ban Nha, nhiều thành phố ghi nhận tỷ lệ tử vong rất cao không giống như tỉ lệ chung của quốc gia. Ở Pháp, cũng như ở các nước khác, số người chết ở các cơ sở chăm sóc dài hạn ban đầu không được tính đến.

Hình 3 cho thấy số người chết mỗi ngày giảm khoảng ba tuần sau khi thực hiện các biện pháp phong tỏa (Ý: 8/10 tháng 3; Tây Ban Nha: 14 tháng 3)



Hình 3. Số ca tử vong do vi rút corona ở Ý và Tây Ban Nha từ ngày 4 tháng 3 đến ngày 19 tháng 4. Nguồn: worldmeter.info, Johns Hopkins CSSE

Các nước và châu lục

Vào ngày 23 tháng 1, Trung Quốc đã ra lệnh phong tỏa quy mô lớn đầu tiên trong lịch sử. Tiếp đến là các nước châu Âu vào 6 tuần sau đó. Đáng kinh ngạc, hầu như không có quốc gia châu Âu nào thực sự chuẩn bị cho đại dịch COVID-19 mặc dù tất cả đều nhìn thấy những gì đã xảy ra ở Trung Quốc trong hơn một tháng đó. Đến khi các nước châu Âu ban bố các biện pháp phong tỏa thì nó lại không được áp đặt nghiêm ngặt và nhanh chóng như ở Trung Quốc. Ở một số quốc gia, việc phong tỏa được tăng dần trong nhiều ngày (Ý), trong khi ở các quốc gia khác, hệ thống tàu điện ngầm vẫn tiếp tục hoạt động và rất đông người vẫn vui vẻ chạy bộ trên đường phố (Paris, Pháp). Như vậy, ngay từ đầu, rõ ràng dịch bệnh ở châu Âu sẽ cần nhiều hơn vài ngày hoặc vài tuần so với ở Trung Quốc để giảm số ca mắc bệnh và tử vong. Các đoạn sau đây tóm tắt các đặc điểm nổi bật của dịch bệnh ở một số nơi:

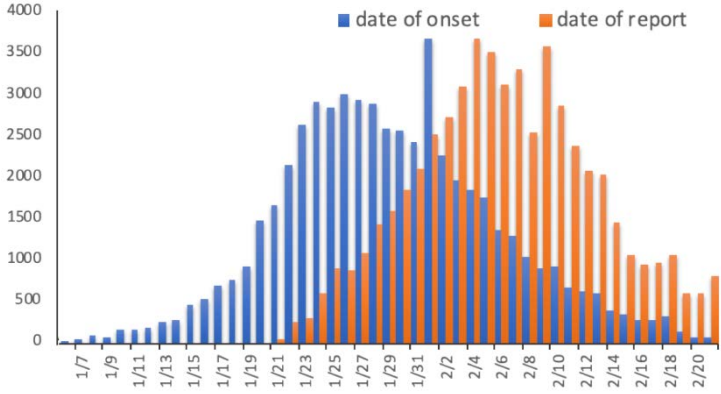
Trung Quốc

Sự lan rộng ra toàn quốc đến tất cả các tỉnh của Trung Quốc vào tháng 1 năm 2020 được thúc đẩy bởi các du khách đã đến Vũ Hán trước Lễ hội mùa xuân truyền thống (Zhong 2020).

Bắt đầu vào ngày 23 tháng 1, Trung Quốc đã áp đặt lệnh phong tỏa toàn bộ dân số ở Vũ Hán và sau đó là toàn bộ tỉnh Hồ Bắc. Đây là một điều đáng kinh ngạc, xuất hiện lần đầu tiên trong lịch sử loài người mà ngay cả các chuyên gia cũng không dám mơ ước đến: kiềm chế dịch bệnh do một loại vi rút rất dễ lây lan (Lau 2020). Áp đặt các biện pháp phong tỏa nghiêm ngặt đối với người dân ở các khu vực có nguy cơ cao hiện đang được các quốc gia trên thế giới thực hiện, có thể thêm hoặc bớt đi một số biện pháp để đạt hiệu quả hơn.

Hình 6 đã chứng minh sớm nhất là bốn tuần sau khi phong tỏa Vũ Hán, các biện pháp nghiêm ngặt này mới có khả năng ngăn

chặn dịch bệnh. Hình ảnh này trình bày các đường cong dịch bệnh COVID-19 ở Trung Quốc với các trường hợp mắc bệnh được xác nhận bởi xét nghiệm theo ngày khởi phát triệu chứng (màu xanh) và ngày báo cáo (màu cam). Dữ liệu được tổng hợp vào ngày 20 tháng 2 năm 2020, bốn tuần sau khi bắt đầu các biện pháp cách ly bao gồm phong tỏa gần 60 triệu người ở tỉnh Hồ Bắc cũng như hạn chế đi lại đối với hàng trăm triệu công dân Trung Quốc. Các cột màu xanh cho thấy (1) dịch bệnh tăng nhanh từ ngày 10-22 tháng 1, (2) các trường hợp được báo cáo (theo ngày khởi phát) đạt cực đại và giảm dần trong khoảng thời gian từ 23 đến 28 tháng 1 và (3) giảm dần sau đó (ngoại trừ báo cáo tăng đột biến vào ngày 1 tháng 2). Dựa trên những dữ liệu này, chúng tôi có thể dự đoán số trường hợp mắc bệnh được báo cáo sẽ giảm sau khoảng ba tuần sau khi thực hiện các biện pháp cách ly nghiêm ngặt.



Hình 6. Sự bùng phát dịch ở Trung Quốc vào tháng 1/ tháng 2 năm 2020. Các đường cong dịch tễ theo ngày khởi phát triệu chứng và ngày báo cáo vào ngày 20 tháng 2 năm 2020 đối với các trường hợp COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm trên cả nước. Được sửa đổi từ *Báo cáo của Phái đoàn chung WHO-Trung Quốc về bệnh vi rút corona 2019 (COVID-19)*. 16-24 tháng 2 năm 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-vi rút corona-disease-2019-(covid-19)

Ba tháng sau khi dịch bệnh bắt đầu, chính quyền Trung Quốc bắt đầu dỡ bỏ các hạn chế đi lại, cuộc sống bình thường dần được khôi phục ngay cả ở những tỉnh bị ảnh hưởng nặng nhất.

Trong một nghiên cứu về số trường hợp được báo cáo đến ngày 11 tháng 2, trong số 44.672 người mắc bệnh, hầu hết ở độ tuổi 30-79 (86,6%), được chẩn đoán ở Hồ Bắc (74,7%) và bệnh nhẹ (80,9%) (Wu 2020). Tổng cộng có 1.023 trường hợp tử vong trong số các trường hợp mắc bệnh với tỷ lệ tử vong chung là 2,3%.

Các mô hình đã ước tính các biện pháp cách ly và hạn chế di chuyển ảnh hưởng như thế nào đến kết quả dịch bệnh đầu tiên ở Trung Quốc. Theo một mô hình, nếu không có lệnh cấm di chuyển ở Vũ Hán, sẽ có 744.000 trường hợp vào ngày 19 tháng 2, ngày thứ 50 của dịch (Tian 2020). Chỉ riêng với lệnh cấm di chuyển ở Vũ Hán, số trường hợp mắc bệnh đã giảm xuống còn 202.000.

Lombardy và Ý

Ý là quốc gia châu Âu đầu tiên bùng phát đại dịch. Phân tích bộ gen hoàn chỉnh của các mẫu phân lập SARS-CoV-2 cho thấy rằng vi rút đã có mặt trước đó nhiều lần (Giovanetti 2020). Mặc dù trường hợp đầu tiên được chẩn đoán vào ngày 20 tháng 1, nhưng quy mô của vụ dịch cho thấy rằng vi rút đã lưu hành trong nhiều tuần, có thể sớm nhất là vào ngày 1 tháng 1 (Cereda 2020). Những người ở Milan nhớ về việc thường xuyên có các trường hợp viêm phổi bất thường vào giữa tháng 1 (Dario Barone, ý kiến cá nhân).

Vẫn chưa rõ lý do tại sao dịch bệnh có một sự chuyển biến mạnh mẽ như vậy ở khu vực phía bắc nước Ý, đặc biệt là ở Lombardy, trong khi các khu vực khác, đặc biệt là các tỉnh phía Nam lại tương đối ít. Một sự kiện siêu lây nhiễm có thể là trận bóng đá Champions League giữa Atalanta (Bergamo và Valencia) vào

ngày 19 tháng 2 tại sân vận động San Siro ở Milan. Bốn mươi bốn ngàn người hâm mộ từ Ý và Tây Ban Nha đã chứng kiến chiến thắng 4-1 của đội bóng chủ nhà. Việc di chuyển hàng loạt từ Bergamo đến Milan và ngược lại, hàng giờ la hét cũng như các ăn mừng sau đó trong vô số các quán bar đã được một số nhà chuyên môn coi là một "quả bom sinh học vi rút corona". Sự ủng hộ giả thuyết này xuất phát từ một nghiên cứu gần đây đã quan sát được những giọt bắn chất lỏng ở miệng được tạo ra khi nói bằng sự tán xạ ánh sáng laser (Anfinrud 2020). Nghiên cứu cho thấy khí dung và giọt bắn tăng lên theo độ to của lời nói. Tiếng la lớn và dai dẳng như thường gặp trong chiến thắng 4-1 ở vòng loại tứ kết Champions League có thể tạo ra số giọt bắn như khi ho (Chao 2020).).

Làm thế nào mà sự khởi đầu của một vụ dịch quan trọng như vậy có thể bị bỏ lỡ? Các dấu hiệu vẫn ở đó, nhưng việc giải mã chúng không đơn giản. So với mùa cúm hàng năm, tử vong do COVID-19 ở người cao tuổi có thể dễ bị hiểu nhầm thành tử vong do cúm mùa. Ngược lại, trong nhóm tuổi xã hội năng động nhất - những người trẻ tuổi chen chúc trong quán bar, nhà hàng và vũ trường -, vi rút SARS-CoV-2 sẽ không gây ra các triệu chứng đe dọa đến tính mạng ngay. Trước khi bùng phát, dịch bệnh đã có thời gian (ít nhất một tháng) để lớn mạnh.

Tây Ban Nha

Tây Ban Nha hiện là quốc gia châu Âu có số lượng các trường hợp được báo cáo và dự kiến cao nhất (Flaxman 2020). Khu vực chịu ảnh hưởng nặng nề nhất của dịch bệnh là Cộng đồng vùng Madrid (Community of Madrid), chiếm 28% các trường hợp mắc bệnh tính đến giữa tháng Tư.

May mắn thay, Đại hội Thế giới Di động ở Barcelona, là đại hội công nghệ lớn nhất thế giới, dự kiến diễn ra vào ngày 24-27 tháng 2, đã được hủy bỏ hai tuần trước đó, mặc dù các cơ quan y tế khăng khăng khẳng định không có nguy cơ của dịch bệnh.

Quyết định này được đưa ra sau khi một số công ty công nghệ lớn nhất (cùng với LG, Facebook, Sony và Vodafone) từ chối tham gia vì sợ lây nhiễm trên quy mô lớn từ những người tham dự. Đây là cú đánh đầu tiên vào ngành du lịch Tây Ban Nha.

Vào ngày 14 tháng 3, Chính phủ Tây Ban Nha đã ban hành "tình trạng khẩn cấp" trong mười lăm ngày, kéo dài đến sau ngày 26 tháng tư. Bây giờ nó đã được gia hạn đến ngày 9 tháng 5, mặc dù trẻ em dưới 12 tuổi sẽ có thể đi lại vào ngày 27 tháng tư. Di chuyển tự do của công dân chỉ được giới hạn trong việc mua thực phẩm, thuốc men hoặc đến các trung tâm y tế hoặc nơi làm việc (tính đến ngày 20 tháng 4, khoảng 20% lực lượng lao động sẽ đi làm lại). Mặt nạ và găng tay hiện được đưa cho bất kỳ ai đi vào tàu điện ngầm, và sẽ được các cơ quan y tế bồi hoàn từ ngày 22 tháng tư.

Pháp

Dịch ở Pháp đã chứng minh tầm quan trọng của một con số chăm sóc sức khỏe quan trọng nhất trong đại dịch COVID-19: số giường sẵn có trong các đơn vị hồi sức tích cực, được trang bị mặt nạ thở và được vận hành hoàn toàn bởi đội ngũ chuyên môn. Sự bùng phát đầu tiên là ở khu vực phía đông Mulhouse, Alsace, gần biên giới Thụy Sĩ và Đức, nơi một sự kiện siêu lây nhiễm đã phát tán SARS-CoV-2 cho những người tham dự tại một cuộc họp tôn giáo từ ngày 17 đến 24 tháng 2. Ba tuần sau, các bệnh nhân bắt đầu tràn vào các bệnh viện địa phương, và chúng nhanh chóng bị quá tải. Các bệnh nhân trong tình trạng nguy kịch đã được vận chuyển bằng máy bay tới Đức, Thụy Sĩ và Luxembourg để điều trị. Sau đó, vào cuối tuần ngày 21 tháng 3, hầu như ngày nào bệnh nhân cũng đổ về các bệnh viện của vùng Greater Paris, nơi có số giường đơn vị hồi sức tích cực đã tăng từ 1.400 lên 2.000 vào tuần trước. Ở đỉnh điểm của dịch bệnh, hơn 500 bệnh nhân đã được sơ tán khỏi các điểm nóng như Alsace và khu vực Greater Paris đến các vùng khác có số người mắc

COVID-19 ít hơn. Các tàu cao tốc TGV và máy bay chuyên dụng đã được triển khai để vận chuyển bệnh nhân ở các vùng xa như Brittany và khu vực Bordeaux ở phía Tây Nam, cách Paris 600 km và Mulhouse 1000 km. Việc quản lý giường ICU của Pháp là một thành công lớn về mặt hậu cần.

Anh

Ở Anh (như ở một số nơi khác ở Brazil và Mỹ), việc điều động chính trị vụng về và/hoặc phủ nhận tình trạng thực tế của COVID-19 đã làm chậm việc bắt đầu các biện pháp phong tỏa từ một tuần trở lên. Với quy mô dịch bệnh tăng gấp đôi cứ sau 7 ngày (Li 2020), khoảng 50% và 75% số trường hợp tử vong đã có thể được ngăn chặn nếu phong tỏa hoặc giãn cách xã hội được thực hiện trước đó một hoặc hai tuần. Dữ liệu sơ bộ từ Ireland và Vương quốc Anh dường như xác nhận giả thuyết này. Lịch sử sẽ ghi nhớ.

Tỷ lệ tử vong thấp ở Đức

Tỷ lệ tử vong ở Đức dường như thấp hơn so với các nước khác. Tính đến ngày 11 tháng 4, cả nước báo cáo có 2.736 trường hợp tử vong trong số 122.171 trường hợp mắc bệnh (tỷ lệ tử vong ca bệnh [CFR]: 1,9%). Điều này trái ngược hoàn toàn với nước Ý (18.849 trường hợp tử vong, 147.577 trường hợp mắc bệnh; CFR: 12.8%), Tây Ban Nha (13.197 trường hợp tử vong, 124.869 trường hợp mắc bệnh; CFR: 10.6) và Vương quốc Anh (8.958 trường hợp tử vong, 73.758 trường hợp mắc bệnh; CFR: 12,1%). Có giả định cho rằng lý do chính cho sự khác biệt này chỉ đơn giản là việc xét nghiệm. Trong khi các quốc gia khác chỉ tiến hành xét nghiệm hạn chế ở các bệnh nhân lớn tuổi bị nhiễm virut nặng, thì Đức đã thực hiện với số lượng lớn xét nghiệm bao gồm các trường hợp bệnh nhẹ ở người trẻ tuổi (Stafford 2020). Càng nhiều người không có hoặc có triệu chứng nhẹ, thì tỷ lệ tử vong càng thấp.

Các phương pháp PCR đáng tin cậy đã được báo cáo vào cuối tháng 1 (Corman 2020).

Hơn nữa, trong hệ thống y tế công cộng của Đức, xét nghiệm SARS-CoV-2 không chỉ giới hạn ở các phòng xét nghiệm tập trung như ở nhiều quốc gia khác mà có thể được tiến hành tại các phòng xét nghiệm đủ chuẩn trong cả nước. Trong vòng vài tuần, công suất tổng thể đạt tới nửa triệu xét nghiệm PCR mỗi tuần. Tương tự, tỷ lệ tử vong thấp cũng được nhìn thấy rõ ở Hàn Quốc, một quốc gia khác có tỷ lệ xét nghiệm cao.

Vì các biện pháp phong tỏa ít nghiêm ngặt hơn ở Đức - mọi người được khuyên ở nhà nhưng có thể đi lại tự do hơn so với Ý và Tây Ban Nha - những tuần tới sẽ cho thấy hiệu quả của phương pháp này. Một lý do quan trọng khác giải thích tỷ lệ tử vong thấp ở Đức là phân bố tuổi. Trong những tuần đầu tiên của vụ dịch, hầu hết mọi người bị nhiễm bệnh từ các lễ hội hoặc đi trượt tuyết trong kì nghỉ. Phần lớn họ đều dưới 50 tuổi. Tỷ lệ tử vong ở nhóm tuổi này thấp hơn rõ rệt so với người già.

Bắc Mỹ

Giống như Iran, nơi chế độ che đậy tin tức về vi rút corona trong ba ngày để tránh ảnh hưởng đến cuộc bầu cử tại quốc hội vào ngày 21 tháng 2, chính trị trong nước (lo ngại sự gián đoạn kinh tế có thể gây tổn hại đến cơ hội tái đắc cử; xem Tạp chí Y khoa Anh Quốc-British Medical Journal vào ngày 6 tháng 3 năm 2020) ảnh hưởng đến việc thực hiện phòng chống dịch bệnh ở Mỹ. Tính đến thời điểm viết quyển sách này (19 tháng 4), đã có hơn 700.000 người mắc bệnh và 40.000 người tử vong đã được báo cáo, gần một nửa đến từ New York và New Jersey. Tổng số ca tử vong của làn sóng COVID-19 đầu tiên có thể lên tới 60.000, ít nhất một nửa trong số đó đã có thể được ngăn chặn (xem mục của Vương quốc Anh, trang 61). Do thiếu sự lãnh đạo chưa từng có trong lịch sử, Mỹ hiện là tâm điểm của dịch bệnh COVID-19.

Châu Phi và Nam Mỹ

Các trường hợp mắc mới được báo cáo từ khắp nơi trên thế giới, nhưng con số vẫn còn tương đối thấp ở Châu Phi và Nam Mỹ. Một nghiên cứu đã ước tính nguy cơ lan truyền SARS-CoV-2 qua chuyến bay chở các hành khách từ bốn thành phố lớn của Trung Quốc (Vũ Hán, Bắc Kinh, Thượng Hải và Quảng Châu) (Haider 2020). Từ ngày 1 đến 31 tháng 1, có tới 388.287 hành khách đã đến 1.297 sân bay ở 168 quốc gia hoặc vùng lãnh thổ trên toàn thế giới. Vào tháng 1, nguy cơ lan truyền virut sang châu Phi và Nam Mỹ dường như ở mức thấp.

Vào ngày 19 tháng 4, Châu Phi, Nam Phi, Ai Cập, Algeria và Morocco đã báo cáo từ 2.500 đến 3.000 trường hợp ở mỗi quốc gia. Algeria có số người chết cao nhất (367), nhiều trong số đó có thể bắt nguồn từ những công dân đang sống hoặc trở về từ Pháp. Con số cao như vậy cho thấy số người nhiễm bệnh ở Algeria có thể cao hơn đáng kể so với con số 2.500 được báo cáo chính thức.

Ở Nam Mỹ, Brazil đang trên đường trở thành một ổ dịch lớn do sự quản lý yếu kém. Ecuador, một quốc gia có 17 triệu người, có số người chết cao nhất so với quy mô dân số.

Úc và New Zealand

Tại Úc, tổng số trường hợp mắc mới tăng theo cấp số nhân kể từ khi trường hợp đầu tiên được xác nhận vào ngày 25 tháng 1, duy trì ổn định vào khoảng ngày 22 tháng 3 và bắt đầu giảm vào đầu tháng 4. Tính đến ngày 19 tháng 4, đã có 6.606 trường hợp mắc bệnh được báo cáo, gần 50% trong số đó đến từ New South Wales.

New Zealand đã báo cáo trường hợp mắc COVID-19 đầu tiên vào ngày 28 tháng 2. Ngày 26 tháng 3, chính phủ đã thực hiện lệnh phong tỏa trên toàn quốc, công dân chỉ có thể rời khỏi nhà trong các hoạt động thiết yếu. Tiếp xúc gần (close contact) chỉ được phép với những người trong cùng một gia đình. Với dân số 5

triệu người, cả nước đã có 1.431 trường hợp vào ngày 19 tháng Tư. Mười hai người đã chết.

Hướng đến ngừng phong tỏa

Trong những tuần tới, các quốc gia đã ra lệnh phong tỏa sẽ phải đưa ra một giải pháp cân bằng - bình thường hóa và khôi phục các hoạt động xã hội - đồng thời giảm thiểu rủi ro gây ra làn sóng dịch bệnh thảm khốc thứ hai (Normile 2020). Quỹ tiền tệ Quốc tế (The International Monetary Fund – IMF) dự báo GDP toàn cầu sẽ giảm 3% trong năm 2020. Trong cuộc suy thoái kinh tế không giống với các cuộc suy thoái khác ở thời bình trong gần 1 thế kỷ, sẽ khiến GDP của khu vực đồng euro, Mỹ và Vương quốc Anh có thể giảm từ 5.9% đến 7,5%. Về mặt kinh tế, việc phong tỏa kéo dài sẽ không bền vững. Những gì đã được thực hiện – tức cách ly toàn bộ dân số kéo dài hàng tháng – khó có thể được lặp lại.

Các quốc gia sẽ phải quyết định các hoạt động nào có thể được mở trở lại, điều chỉnh thời gian, cân nhắc ngừng phong tỏa ở một số khu vực sớm hơn các khu vực khác và quyết định hoạt động nào sẽ bị ngưng trệ trong vòng ít nhất 6 tháng tới, cho tới khi vaccine sẵn sàng:

1. Giảm thiểu khả năng lây truyền
    - Tất cả các cuộc tụ họp đông người phải bị cấm, bao gồm các sự kiện thể thao, lễ hội và việc mở lại các rạp chiếu phim, vũ trường và quán bar. Để đạt hiệu quả, một số quốc gia có thể gia hạn các lệnh cấm này cho đến khi có vaccine cho tất cả.
    - Trì hoãn một phần việc mở lại các trường đại học, việc dạy học có thể được tổ chức trực tuyến.
    - Đeo khẩu trang nơi công cộng (Anfinrud 2020).
2. Tối đa hóa các hoạt động kinh tế (trong khi vẫn đảm bảo giãn cách xã hội)

- Người trẻ tuổi có thể trở lại làm việc, các trường học phải mở cửa sớm nhất có thể để trẻ em có thể đến trường
- Các cửa hàng nhỏ lẻ được phép kinh doanh trước, sau đó là các cửa hàng lớn hơn
- Khách sạn và nhà hàng sẽ được mở cửa ở các giai đoạn sau

Áo là quốc gia Châu Âu đầu tiên nới lỏng các biện pháp phong tỏa. Vào ngày 14 tháng 4, nước này đã cho mở cửa tất cả các xưởng sửa chữa ô tô và xe đạp, rửa xe, cửa hàng bán nguyên vật liệu xây dựng, sắt và gỗ, các khu vườn trung tâm (bất kể quy mô) cũng như các cửa hàng khác với diện tích kinh doanh dưới 400 mét vuông. Những cửa hàng này phải đảm bảo rằng chỉ có một khách hàng trong mỗi 20 mét vuông. Riêng ở Vienna, 4.600 cửa hàng được cho phép mở của trở lại, nhưng giới hạn thời gian mở cửa từ 7 giờ 40 tới 19 giờ. Lộ trình cho các tuần và tháng tiếp theo được cân nhắc như sau:

- Ngày 1 tháng 5: Tất cả các cửa hàng, trung tâm thương mại nhỏ và tiệm làm tóc được phép mở cửa trở lại.
- Ngày 15 tháng 5: Có khả năng sẽ mở lại các dịch vụ như nhà hàng và khách sạn.
- Sau ngày 15 tháng 5: Có khả năng trường học được mở cửa lại.
- Tháng 7: Có khả năng nhưng chưa chắc chắn - tổ chức các sự kiện thể thao, âm nhạc, nhà hát, rạp phim...

Từ thứ 2, ngày 20 tháng 4, **Đức** sẽ mở cửa trở lại các cửa hàng nhỏ có diện tích các khu bán lẻ dưới 800 mét vuông, với điều kiện các biện pháp vệ sinh và giãn cách xã hội được áp dụng. Các đại lý xe hơi, cửa hàng xe đạp và cửa hàng sách lớn hơn cũng có thể được mở cửa trở lại.

Trường học sẽ mở cửa trở lại vào ngày 4 tháng 5, ưu tiên cho các học sinh phải làm bài thi. Các cuộc tụ họp đông người sẽ vẫn bị cấm trong suốt mùa xuân và mùa hè. Không có quyết định nào

được công bố về thời gian và liệu có giảm các biện pháp hạn chế đối với nhà hàng và quán bar hay không.

"Vượt qua COVID"

Ở những quốc gia hiện tại đang đối mặt với tình trạng bùng phát mạnh mẽ của dịch COVID-19, số người chết có thể lên tới hàng chục nghìn người. Những người sống sót qua giai đoạn nặng, hoặc bị bệnh nhẹ, nhập viện hay không nhập viện sẽ tạo ra được các kháng thể chống lại vi rút SARS-CoV-2 (Zhang 2020, Okba 2020). Thậm chí những người đã bị nhiễm vi rút nhưng không có triệu chứng cũng sẽ có kháng thể. Nhìn chung, hàng triệu người ở Ý, Tây Ban Nha và Pháp sẽ có kháng thể chống lại SARS-CoV-2.

Ở Hàn Quốc và các nơi khác, hơn 100 người hồi phục sau khi mắc COVID-19 đã cho kết quả dương tính trở lại (Ye 2020) dẫn đến lo ngại rằng những bệnh nhân đã hồi phục rồi vẫn có thể có nguy cơ tái nhiễm. Tuy nhiên, không có dấu hiệu cho thấy chúng dễ lây lan. Lời giải thích có khả năng nhất là "sự lây nhiễm đã được tái kích hoạt" ở bệnh nhân hoặc các xét nghiệm đã bắt gặp RNA không có khả năng lây nhiễm của vi rút. Dữ liệu rất sơ bộ từ một nghiên cứu trên động vật (n = 2) cho thấy rằng khả năng miễn dịch mắc phải sau khi nhiễm trùng tiên phát có thể bảo vệ chúng nếu gặp lại vi rút. Các con khỉ nhiễm bệnh với SARS-CoV-2 và có sự tái nhiễm sau khi hồi phục cho thấy không có sự nhân lên của vi rút trong bệnh phẩm mũi họng hoặc hậu môn, cũng như bất kỳ dấu hiệu nào khác của sự tái phát COVID-19 (Bao 2020).

Vào giữa tháng 4 năm 2020, chúng ta vẫn không cho biết liệu các kháng thể có thể bảo vệ khỏi nhiễm trùng thứ phát hay không. Không có lý do gì để nghĩ tại sao chúng lại không thể, hầu hết các nhà nghiên cứu đều nghĩ rằng các kháng thể có thể làm được, nhưng cần phải tiến hành các nghiên cứu tiếp theo để hỗ trợ cho các suy luận từ hiểu biết chung về sự lây nhiễm của vi rút corona rằng các kháng thể trung hòa có khả năng bảo vệ khi bị tái

nhiễm. Một khi đã hồi phục sau khi nhiễm SARS-CoV-2, người đó sẽ có khả năng không bị nhiễm trùng thứ phát.

Đã có đề xuất về việc giới thiệu một cuốn hộ chiếu có ghi "có kháng thể SARS-CoV-2", hoặc "*đã vượt qua COVID*". Những người có kháng thể trung hòa - được cho là đã được bảo vệ khỏi COVID-19, cho dù họ có hay không có triệu chứng nên không thể lây truyền vi rút được - sẽ được phép đi lại tự do . Tuy nhiên, không chỉ là quá sớm để công bố một *viễn cảnh (passe-partout)* như vậy (xem đoạn văn trước), mà còn đưa ra một thách thức lớn về hậu cần: Liệu việc chứng nhận "đã vượt qua" có cần ở dạng chứng minh thư tốn kém không? Công dân sẽ được quản lý như thế nào? Sau bao lâu thẻ sẽ bị thu hồi nếu nồng độ kháng thể bị giảm dần theo thời gian (xem chương *Miễn dịch học*, trang 89)? Hiện tại, một xét nghiệm huyết thanh học dương tính với SARS-CoV-2 có thể được sử dụng trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe để xác định ai có thể tiếp xúc gần với trường hợp bệnh nghi ngờ hoặc đã được xác nhận mắc COVID-19.

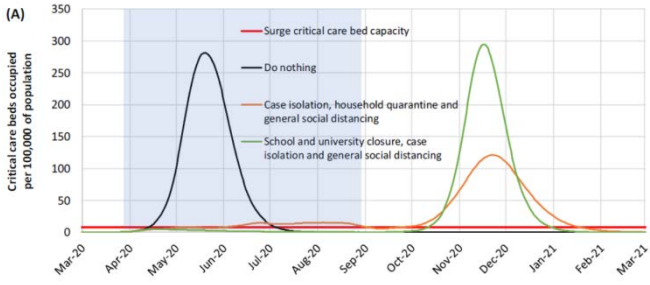
Đợt dịch thứ hai

Vấn đề nan giải mà các quốc gia thực hiện phong tỏa phải đối mặt là khởi động lại và tối đa hóa các hoạt động kinh tế, đồng thời, giảm tối thiểu số lượng người nhiễm SARS-CoV-2 mới cũng như nguy cơ gây ra làn sóng dịch bệnh thảm khốc lần hai.

Trước mắt, chưa thể trở lại với cuộc sống bình thường như trước khi đại dịch COVID-19 xảy đến. Nghiên cứu đã được đề cập ở trên của Ferguson (Ferguson 2020) dự đoán rằng sau khi dỡ bỏ các biện pháp nghiêm ngặt để bắt người dân "ở nhà" (các biện pháp giãn cách xã hội và cách ly tại nhà nghiêm ngặt), vụ dịch đơn giản sẽ trở lại (Hình 7)!

Vậy tương lai của chúng ta sẽ như thế nào? Một sự chuyển đổi qua lại giữa "ở nhà" trong ba tháng xen kẽ với một vài tháng của "có thể đi ra ngoài" một lần nữa? Chúng tôi có lý do chính đáng để tin rằng điều này là không khả thi về mặt kinh tế. Trừ khi một

loại thuốc hoặc vắc-xin thần kỳ được phát triển và sản xuất nhanh chóng với số lượng đủ lớn, nếu không người dân trên thế giới sẽ phải phát minh ra các biện pháp ứng phó. Các chiến lược giảm nhẹ tập trung vào việc bảo vệ cho người già (giảm 60% các mối quan hệ xã hội) và làm chậm nhưng không làm gián đoạn sự lây nhiễm (giảm 40%) chắc chắn sẽ giảm một nửa gánh nặng bệnh tật và tử vong, nhưng vẫn sẽ dẫn đến 20 triệu ca tử vong vào năm 2020 (Patrick 2020). Trong một thời gian dài, tất cả chúng ta có thể phải đeo khẩu trang khi ra khỏi nhà, phụ thuộc vào việc theo dõi sự tiếp xúc và cách ly các trường hợp sau khi phong tỏa được gỡ bỏ (Hellewell 2020). Chúng ta có thể phải sống chung với nỗi sợ về đợt dịch thứ hai trong nhiều năm.



Hình 7. Tác động của các can thiệp phi dược phẩm (non-pharmaceutical interventions-NPI) để giảm tỷ lệ tử vong và nhu cầu chăm sóc sức khỏe do COVID-19 (Nguồn: Ferguson 2020).

May mắn thay, con người có khả năng học hỏi. Trong bất kỳ đợt dịch thứ hai nào của đại dịch COVID-19, sẽ không có các cuộc tụ họp đông người, không có Giải vô địch bóng đá châu Âu UEFA 2020 (UEFA European Football Championship) và không có Thế vận hội mùa hè 2020 tại Tokyo (Summer Olympics). Các vũ trường, quán rượu và tất cả những nơi khác mà các tuần trước đã gây ra tiếp xúc gần sẽ bị đóng cửa cho đến khi có thông báo

mới. Trong cuộc sống hàng ngày, mọi người sẽ phải hành động khi bị ho và sốt, hoặc đưa ra lời khuyên khi chứng kiến người khác ho hoặc sốt. Sẽ có xét nghiệm trên quy mô lớn với các biện pháp theo dõi tiếp xúc và cách ly rộng rãi sau đó (Nussbaumer-Streit 2020).

Khoa học

Vi rút corona đã đi một chặng đường dài (Weiss 2020) và sẽ ở với chúng ta trong một thời gian dài. Câu hỏi rất nhiều: Khi nào ta có thể đi máy bay lại? Liệu chúng ta có thể sớm đi từ nước này sang nước khác không? Khi nào chúng ta có thể lên kế hoạch cho kỳ nghỉ tiếp theo , trở lại bãi biển và cả cuộc sống về đêm? Chúng ta sẽ đeo mặt nạ trong nhiều năm? Bao lâu chúng ta sẽ phải sống trong một thế giới đóng cửa?

Người Pháp có một công thức chính xác để thể hiện sự không sẵn lòng khi sống trong một thế giới mà chúng ta không nhận ra: “Un monde de con!” nghĩa là “Một thế giới ngu ngốc”! May mắn thay, chúng ta sẽ bước ra khỏi thế giới ngu ngốc này nhờ vào một cộng đồng khoa học rộng lớn hơn, mạnh hơn và nhanh hơn bất cứ lúc nào trong lịch sử. (Các chính trị gia hoài nghi về khoa học có nên bị sa thải không? Vâng, làm ơn, có lẽ đã đến lúc rồi!). Hôm nay, chúng ta không biết rằng dịch bệnh sẽ kéo dài bao lâu, mức độ và nguy hiểm như thế nào. Con đường chúng ta đang đi thay đổi từng ngày, và trong những tuần và tháng tiếp theo, chúng ta cần phải linh hoạt và sáng tạo, tìm ra giải pháp mà không ai có thể tưởng tượng được chỉ trong vài tháng trước. Mặc dù vậy, khoa học chắc chắn sẽ dẫn chúng ta đến lối thoát. Nếu chúng ta vượt thời gian đến tương lai ba năm sau và đọc câu chuyện về COVID-19, chúng ta sẽ rất phấn khích.

Tài liệu tham khảo

Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 11: **Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment.** 24 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77646

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32294341. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800

Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients**. Ann Intern Med. 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: https://pubmed.gov/32251511 . Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1342

Bao L, Deng W, Gao H, et al. **Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques.** BioRxiv, 12 March 2020. Full-text: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1

Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32163030. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200412

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: https://arxiv.org/abs/2003.09320

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: https://pubmed.gov/31986261. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective.** Int J Epidem March 31, 2020. dyaa044, full-text: https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32243255. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. **Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening.** J Aerosol Sci. 2009 Feb;40(2):122-133. PubMed: https://pubmed.gov/32287373. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.10.003

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed:

https://pubmed.gov/32007143. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** Infect Control Hosp Epidemiol 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32131908. Full-text: https://doi.org/10.1017/ice.2020.58

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). PubMed: https://pubmed.gov/31992387. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 19;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32191173. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200357

Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** Clin Inf Dis 2020, March 31. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354

Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77482

Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77731

Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA**. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: https://pubmed.gov/32178768 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3

Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** J Med Virol. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32190908. Fulltext: https://doi.org/10.1002/jmv.25773

Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 10;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32275497. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200885

Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** Epidemiol Infect 2020;148: PubMed: https://pubmed.gov/32100667. Full-text: https://doi.org/10.1017/S0950268820000424

Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: https://pubmed.gov/32119825. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7

Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** Clin Infect Dis 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32112082. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201

Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era**. N Engl J Med. 2020 Apr 1. PubMed: https://pubmed.gov/32237672. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372

Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors**. Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240537. Full-text: https://doi.org/10.1111/vox.12925

Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: https://pubmed.gov/32181488. Fulltext: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med 2020: PubMed: https://pubmed.gov/32150748. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-0504

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020: PubMed: https://pubmed.gov/31995857. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316

Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 **Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 2;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32240078. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200764

Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an,** Jiangsu Province, China. JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: https://pubmed.gov/32227177. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583

McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412.

Nacoti M et al. **At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery. 21 March 2020. Full-text: https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080

Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32145466. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060

Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** Science. 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: https://pubmed.gov/32241931. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18

Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review**. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: https://pubmed.gov/32267544. Full-text: https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574

Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32267220. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200841

Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: https://pubmed.gov/32179890. Fulltext: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287

Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: https://pubmed.gov/32109273. Full-text: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med 2020;382:970-971. https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240285. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374

Stafford N. Covid-19: **Why Germany's case fatality rate seems so low**. BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: https://pubmed.gov/32265194. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1395

Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** Emerg Infect Dis. 2020

Jun 17;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32150527. Fulltext: https://doi.org/10.3201/eid2606.200301

Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov).** Infect Dis Model 2020;5:248-255. PubMed: https://pubmed.gov/32099934. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001

Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China**. Science. 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: https://pubmed.gov/32234804. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb6105

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32182409. Fulltext: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 12: **The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression.** 26 March 2020. DOI: https://doi.org/10.25561/77735

Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: https://ssrn.com/PubMed=3551767 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767

Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: https://pubmed.gov/32232339. Full-text: https://doi.org/10.1084/jem.20200537

Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: https://pubmed.gov/32170017. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117

Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak.** Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: https://pubmed.gov/32151325. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2

WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989. Accessed 25 March 2020.

Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: https://pubmed.gov/32235945. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: https://pubmed.gov/32091533. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. **Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation.** J Infect. 2020 May;80(5):e14-e17. PubMed: https://pubmed.gov/32171867. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zhang W, Du RH, Li B, et al. **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.** Emerg Microbes Infect. 2020 Feb 17;9(1):386-389. PubMed: https://pubmed.gov/32065057. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071

Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak.** Int J Infect Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: https://pubmed.gov/32007643. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050

Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: https://pubmed.gov/32181483. Fulltext: https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

3. Vi rút học

Nội dung vẫn đang được cập nhật.

Tác giả sẽ được tiết lộ sớm

Vi rút Corona rất phổ biến ở cả người và động vật. Vi rút có vỏ bọc (enveloped vi rút) này gồm một sợi RNA dương bản (+). Hầu hết các vi rút hoàn chỉnh có hình cầu với các protein gai (spike glycoprotein, còn gọi là S protein) gắn trên vỏ ngoài. Ngoài ra, vi rút còn có các protein cấu trúc khác bao gồm protein Envelop (E), Matrix (M) và Nucleocapsid (N).

Họ *Coranaviridae* bao gồm 4 chi (genera), alpha-, beta-, delta- và gammavi rút corona, cũng như một vài phân chi (subgenera) và loài (species). Những phân tích về phát sinh chủng loại học (phylogenetic analysis) trên bộ gen của vi rút Corona cho thấy SARS-CoV-2 là thành viên mới của chi betavi rút corona. Chi này cũng bao gồm vi rút Corona gây nên Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (Severe Acute Respiratory Syndrome-related vi rút corona – SARS-CoV), vi rút gây Hội chứng hô hấp cấp Trung Đông (Middle East Respiratory Syndrome-related vi rút corona – MERS-CoV), Hội chứng hô hấp cấp tính nặng từ dơi (bat SARS-related vi rút coronaes – SARSr-CoV), cũng như những loài vi rút khác đã được tìm thấy ở người và ở nhiều loài động vật đa dạng. Việc lây truyền vi rút Corona trong cùng loài động vật và giữa các loài khác nhau cùng với sự tái tổ hợp di truyền góp phần vào sự xuất hiện của các chủng vi rút Corona mới.

SARS-CoV-2 có liên quan về mặt phân loại với phân chi *Sarbecovi rút* cùng với SARS-CoV và vi rút Corona tương tự SARS có nguồn gốc từ dơi (bat SARS-like-CoV). Kết quả giải trình tự bộ gen cho thấy rằng SAR-CoV-2 có chuỗi gen gần giống với betavi rút coro-

na được phát hiện ở dơi, nhưng khác biệt với SARS-CoV. Các phần sau bao gồm các tài liệu chính về các chủ đề quan trọng.

Phân loại vi rút

Vui lòng xem qua phần bình luận của những nghiên cứu này.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2**. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed: https://pubmed.gov/32123347. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

Một tuyên bố đồng thuận xác định phân loại SARS-CoV-2 (từng được gọi tạm thời là 2019-nCoV) vào họ Coronaviridae.

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV vi rút corona**. J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: https://pubmed.gov/32027036. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25700

Phân tích 56 trình tự gen của vi rút SARS-CoV-2 phân lập từ các bệnh nhân khác nhau cho thấy trình tự gen của chúng có sự tương đồng cao (> 99%). Một vài vùng có biến đổi gen, chủ yếu ở locus ORF8 (mã hóa cho proteins phụ)

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new vi rút corona of probable bat origin**. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Trình tự gen hoàn chỉnh của SARS-CoV-2 từ 5 bệnh nhân ở giai đoạn sớm của dịch bệnh chỉ ra rằng 79,6% trình tự giống với SARS-CoV và 96% giống với vi rút Corona ở dơi.

Nguồn gốc và vật chủ

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature Medicine. Published: 17 March 2020. Fulltext: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9

Bài đánh giá về các đặc điểm đáng chú ý trong bộ gen của SARS-CoV-2, so sánh với chi alpha- và betavi rút corona. Những hiểu biết sâu sắc về nguồn gốc cho thấy vi rút này không phải là sản phẩm của phòng thí nghiệm hay bị điều chỉnh cố ý bởi bàn tay con người.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic vi rút coronaes**. Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: https://pubmed.gov/30531947. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9

SARS-CoV và MERS-CoV có khả năng bắt nguồn từ dơi, cả hai loài này lây nhiễm cho người thông qua các vật chủ trung gian khác nhau.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related vi rút coronaes in Malayan pangolins**. Nature. 2020 Mar 26. pii: 10.1038/s41586-020-2169-0. PubMed: https://pubmed.gov/32218527. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0

Liệu tê tê Malaysia có phải là một vật chủ trung gian? Giải trình tự gen thu thập từ môi trường (metagenomic sequencing) đã phát hiện các vi rút Corona lây nhiễm trên tê tê, trong đó bao gồm một loài vi rút có sự tương đồng mạnh mẽ với SARS-CoV-2 trong miền liên kết thụ thể (receptor-binding domain - RBD) trên protein S.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak**. Curr Biol. 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. PubMed: https://pubmed.gov/32197085. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022

Nghiên cứu trên đây gợi ý rằng tê tê là loài chứa mầm bệnh tự nhiên (natural reservoir) của các vi rút Corona gần với SARS-CoV-2. Vi rút Corona ở tê tê (Pangolin-CoV) được tìm thấy lần lượt giống SAR-CoV-2 đến 91% và giống Bat-CoV RaTG13 90,6%.

Khả năng tồn tại và độ lây truyền của vi rút

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions**.The Lancet Microbe 2020, April 02. DOI:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext

SARS-CoV-2 rất ổn định ở 4°C (lượng vi rút hầu như không giảm sau 14 ngày) nhưng nhạy cảm với nhiệt (70°C: bất hoạt sau 5 phút, 56°C: 30 phút, 37°C: 2 ngày). Nó cũng phụ thuộc vào bề mặt: không có vi rút còn khả năng lây nhiễm nào trên giấy in và khăn giấy sau 3 giờ, trên gỗ đã qua xử lý và quần áo sau 2 ngày, thủy tinh và tiền giấy sau 4 ngày, thép không gỉ và nhựa sau 7 ngày. Đáng chú ý, có thể phát hiện vi rút còn khả năng lây nhiễm (<0,1% lượng vi rút ban đầu) ở lớp ngoài của khẩu trang phẫu thuật sau 7 ngày.

Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets**. Cell Host Microbe. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: https://pubmed.gov/32259477. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023.

Vi rút đã được tìm thấy trong dịch rửa mũi, nước bọt, nước tiểu của chồn lên đến 8 ngày sau khi bị nhiễm. Điều này có thể đại diện cho mô hình lây nhiễm của COVID-19 trên động vật và có thể là điều kiện để phát triển các phương pháp điều trị và vaccine cho SARS-CoV-2.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory vi rút shedding in exhaled breath and efficacy of face masks**. Nature Med 2020, April 3. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Nghiên cứu quan trọng từ Hồng Kông (đã thực hiện 2013-2016), định lượng vi rút trong các giọt bắn và khí dung trong hơi thở ra. Tổng cộng, 111 người tham gia (bị nhiễm vi rút Corona gây cảm mùa, cúm influenza hoặc rhinovi rút – cũng gây cảm mùa) được chọn ngẫu nhiên để đeo hoặc không đeo khẩu trang y tế. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng khẩu trang có thể được sử dụng cho người ốm để giảm

thiểu sự truyền bệnh. Vi rút Corona theo mùa được phát hiện trong 3/10 mẫu giọt bắn và 4/10 mẫu khí dung của những người không đeo khẩu trang, nhưng trong 0/11 mẫu giọt bắn và 0/11 mẫu khí dung của những người đeo khẩu trang. Vi rút cúm influenza được phát hiện trong 6/23 mẫu giọt bắn và 8/23 mẫu khí dung của những người không đeo khẩu trang, so với 1/27 mẫu giọt bắn và 6/27 mẫu khí dung của những người đeo khẩu trang. Đối với Rhinovi rút, không có sự khác biệt đáng kể nào. Đáng chú ý, ở một số người tham gia nghiên cứu và không ho trong suốt 30 phút thu thập mẫu, các tác giả vẫn xác định được vi rút trong các mẫu thử nghiệm của những người này. Kết quả trên gợi ý rằng vi rút có thể lây truyền qua giọt bắn và khí dung từ các cá nhân không có dấu hiệu hoặc triệu chứng rõ ràng.

Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. **Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-vi rút corona 2**. Science. 2020 Apr 8. pii: science.abb7015. PubMed: https://pubmed.gov/32269068. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb7015

SARS-CoV-2 phát triển kém trên vật chủ chó, lợn, gà và vịt. Tuy nhiên, sự lây nhiễm ở chồn và mèo có thể xảy ra và mèo dễ bị nhiễm vi rút qua đường không khí. Nhưng nếu bạn sở hữu một chú mèo thì cũng đừng lo lắng quá. Các thí nghiệm này được thực hiện trên một số lượng nhỏ mèo được cho tiếp xúc với vi rút liều cao, có lẽ tải lượng cao hơn so với lượng vi rút được tìm thấy ngoài đời thực. Hiện vẫn chưa rõ liệu mèo có tiết ra đủ vi rút Corona để truyền sang người hay không.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32182409. Fulltext: https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

Khả năng tồn tại của SARS-CoV-2 tương tự như SARS-CoV-1, cho thấy rằng sự khác biệt trong 2 dịch bệnh SAR-CoV-2 và SAR-CoV-1 có thể là do những yếu tố khác và việc SARS-

CoV-2 lây truyền thông qua những hạt khí dung và vật trung gian truyền bệnh (fomite) là có thể. Vi rút có thể vẫn tồn tại trong các hạt khí dung trong nhiều giờ và trên các bề mặt nhiều ngày (phụ thuộc vào việc tiệt trùng).

Tính hướng tế bào (Cell Tropism)

Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. **Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818134. PubMed: https://pubmed.gov/32270184

Các thí nghiệm ở cấp độ tế bào về khả năng sao chép và hoạt động miễn dịch của SARS-CoV-2 và SARS-CoV được thực hiện trên các mô phổi thu được từ những người tham gia phẫu thuật (do bệnh lý khác). Các phát hiện về tính hướng tế bào của cả hai loại vi rút này đều tương tự nhau, với cả hai loại tế bào phổi loại I và II (type I and II pneumocyte) và đại thực bào phế nang. SARS-CoV-2 tạo ra các vi rút có khả năng lây nhiễm gấp 3,20 lần so với SARS-CoV từ các mô phổi bị nhiễm bệnh.

Wang X, Xu W, Hu G, et al. **SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion**. Cell Mol Immunol. 2020 Apr 7. pii: 10.1038/s41423-020-0424-9. PubMed: https://pubmed.gov/32265513. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9

Hiện vẫn chưa rõ liệu rằng SARS-CoV-2 cũng có thể lây nhiễm cả các tế bào T, dẫn đến giảm bạch cầu lympho. Sử dụng một mô hình với pseudovi rút (giả vi rút), các tác giả cho thấy SARS-CoV-2 lây nhiễm (nhưng không nhân lên) trong các tế bào T thông qua phản ứng hòa màng điều hòa bởi protein S. Các dòng tế bào T nhạy cảm với SARS-CoV-2 hơn nhiều so với SARS-CoV. Đáng chú ý, hACE2 có mức biểu hiện thấp trên tế bào T, cho thấy rằng có thể một thụ thể khác đóng vai trò trung gian để SARS-CoV-2 nhiễm vào các tế bào T.

Protein gai (protein Spike) và sự xâm nhập của vi rút

Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. **Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818134. PubMed: https://pubmed.gov/32270184.

Các thí nghiệm tế bào về khả năng sao chép và hoạt động miễn dịch của SARS-CoV-2 và SARS-CoV đã được thực hiện ở các mô phổi của những người nhiễm bệnh. Các phát hiện về tính hướng tế bào của cả hai loại vi rút này đều tương tự nhau, với cả hai loại tế bào phổi loại I và II (type I and II pneumocyte) và đại thực bào phế nang. SARS-CoV-2 tạo ra các hạt vi rút truyền nhiễm gấp 3,20 lần so với SARS-CoV từ các mô phổi bị nhiễm bệnh.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new vi rút corona 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade**. Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. PubMed: https://pubmed.gov/32057769. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742

Phát hiện một vị trí có thể được phân cắt bởi enzyme giống furin trong protein gai của SARS-CoV-2 nhưng không có trong các vi rút Corona tương tự SARS khác; mang lại tiềm năng trong việc phát triển các thuốc kháng vi rút.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor**. Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Nghiên cứu chỉ ra cách vi rút xâm nhập vào tế bào. Vi rút SARS-CoV-2 sử dụng thụ thể ACE2 - giống như SARS-CoV - cho quá trình xâm nhập và dùng enzym TMPRSS2 (thuộc nhóm serine protease) để phân cắt protein S. Thêm vào đó, huyết thanh từ bệnh nhân SARS mới khỏi bệnh đã chặn (trung hòa) sự xâm nhập của SARS-2 vào tế bào thông qua protein S.

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor**. Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5

Để làm sáng tỏ sự tương tác của miền liên kết thụ thể (receptor-blinding domain – RBD) của SAR-CoV-2 và ACE2 ở mức độ phân giải cao hơn (cấp độ nguyên tử), tác giả đã sử dụng tinh thể học tia X (X-ray crystallography). Cách thức liên kết rất giống với SARS-CoV, chứng minh cho sự tiến hóa hội tụ của cả hai loài vi rút. Các epitope của hai kháng thể của SARS-CoV nhắm vào RBD cũng được phân tích với RBD của SARS-CoV-2, cung cấp thêm hiểu biết về việc xác định các kháng thể phản ứng chéo trong tương lai.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betavi rút coronaes**. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: https://pubmed.gov/32094589. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y

Nghiên cứu quan trọng về sự xâm nhập của vi rút, sử dụng một nền tảng nhanh chóng và tiết kiệm với chức năng cho phép kiểm tra một nhóm lớn vi rút nghi ngờ có khả năng gây bệnh từ động vật. Sự phân cắt vi rút bởi protease của vật chủ trong quá trình xâm nhập của vi rút là một rào cản đáng kể đối với một số vi rút dòng B. Tuy nhiên, một số vi rút corona đã vượt qua được rào cản này và xâm nhập vào tế bào người thông qua một loại thụ thể chưa được biết.

Monteil V, Kwon H, Patricia Prado P, et al. **Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2**. Cell 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004. https://www.cell.com/pb-assets/products/vi rút corona/CELL_CELL-D-20-00739.pdf.

Nghiên cứu này cho thấy các protein ACE2 (hrsACE2) của người ở dạng tái tổ hợp hòa tan ngăn chặn sự lây nhiễm SARS-CoV-2 vào các tế bào khác nhau, các các mẫu cơ quan được nuôi cấy từ tế bào gốc (organoid) từ mạch máu và thận. Ở bệnh nhân mắc hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), hrsACE2 không hiệu quả nhưng có khoảng liều an toàn rộng. Apeiron Biologics lên kế hoạch nghiên cứu ngẫu

nhiên trên 200 bệnh nhân COVID-19 vào tháng Tư năm 2020.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on vi rút entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV**. Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: https://pubmed.gov/32221306. Fulltext: https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9

Thông tin thêm về sự xâm nhập của vi rút và khả năng trung hòa chéo (khá thấp) giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2**. Nature 2020, March 30. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y.

SARS-CoV-2 nhận biết hACE2 tốt cỡ nào? Tốt hơn các vi rút corona khác. Khi so sánh với SARS-CoV và RaTG13 (phân lập từ dơi), ái lực gắn với ACE2 của SaR-CoV-2 cao hơn. Chức năng quan trọng của các epitopes trong RBM của SARS-CoV-2 được mô tả có khả năng sẽ trở thành mục tiêu của thuốc trung hòa kháng thể.

Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. **Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2**. Cell. 2020 Apr 7. pii: S0092-8674(20)30338-X. PubMed: https://pubmed.gov/32275855. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045

Cấu trúc tinh thể miền C-terminal của protein S của SARS-CoV-2 trong phức hợp với ACE2 của người được trình bày. Cách thức liên kết hACE2 của SARS-CoV-2 có vẻ tương tự như SARS-CoV, nhưng sự thay thế một vài axit amin quan trọng đã tăng nhẹ tương tác và dẫn đến ái lực đối với thụ thể cao hơn. Các thí nghiệm trên kháng thể chỉ ra sự khác biệt đáng chú ý giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2 về tính kháng nguyên.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2**. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: https://pubmed.gov/32132184. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb2762

Sử dụng kính hiển vi điện tử nhiệt độ thấp (cryo-electron microscopy) để cho thấy cách thức SARS-CoV-2 gắn vào tế bào của con người. Khi vi rút xâm nhập, đầu tiên chúng gắn protein S của chúng với thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) của người. Tác giả đã trình bày cấu trúc của ACE2 ở người trong một phức hợp với protein màng tế bào mà nó hỗ trợ – B0AT1 - cung cấp cơ sở cho sự phát triển của phương pháp trị liệu nhắm vào sự tương tác quan trọng giữa protein S và thụ thể ACE2 này.

Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. **A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV**. Science. 2020 Apr 3. pii: science.abb7269. PubMed: https://pubmed.gov/32245784. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb7269

Những hiểu biết chi tiết về cách kháng thể nhận dạng vi rút và cách SARS-CoV-2 có thể bị nhận diện bởi miễn dịch thể dịch, mô tả một epitope ít biến đổi mà cả SARS-CoV và SARS-CoV-2 đều có. Epitope này có thể được tận dụng trong phát triển vaccine và các kháng thể bảo vệ chéo.

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors**. Science. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198291. Fulltext: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Cấu trúc tinh thể tia X của Protease chính (Mpro, 3Clpro) của SARS-CoV-2, protease này cần thiết cho quá trình xử lý các polyproteins được dịch mã từ RNA của vi rút. Một phức hợp của Mpro và một chất ức chế α-ketoamide được tối ưu hóa cũng được mô tả trong nghiên cứu.

RNA-polymerase phụ thuộc RNA (RdRp)

Gao Y, Yan L, Huang Y, et al. **Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 vi rút**. Science. 2020 Apr 10. pii: science.abb7498. PubMed: https://pubmed.gov/32277040. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb7498

Sử dụng kính hiển vi điện tử nhiệt độ thấp, tác giả đã mô tả cấu trúc của RdRp – RNA-dependent RNA polymerase, một enzym chủ chốt khác trong quá trình nhân lên của vi rút. Nghiên cứu cũng chỉ ra được cách remdesivir và sofosbuvir liên kết với polymerase này.

Tài liệu chính khác

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Vi rút corona Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility**. Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32215622. Fulltext: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325

Mô hình chuột bạch có sẵn được sử dụng như một công cụ quan trọng để nghiên cứu sự truyền bệnh, sinh bệnh học, điều trị và vaccine chống lại SARS-CoV-2.

Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al. **The COVID-19 vaccine development landscape**. Nature reviews drug discovery. 09 April 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5. Full-text: https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5.

Bảng tóm tắt tổng quan từ dữ liệu của bảy chuyên gia đã kết luận: những nỗ lực hiện nay là chưa từng có về cả quy mô và tốc độ; đồng thời đã có dấu hiệu cho thấy vaccine có thể được dùng trong cộng đồng vào đầu năm 2021. Tính đến ngày 8 tháng 4 năm 2020, các chương trình thử nghiệm vaccine trên toàn cầu đã có 115 ứng cử viên vaccine, trong đó 5 vaccine sáng giá nhất đã chuyển sang giai đoạn thử nghiệm lâm sàng, bao gồm mRNA-1273 từ Moderna, Ad5-nCoV từ CanSino Biologics, INO-4800 từ Inovio, LV-SMENP-DC và mầm bệnh đặc hiệu aAPC từ Viện Y học Di truyền và Miễn

dịch Thâm Quyến (Shenzhen Genoimmune Medical Institute). Cuộc đua vẫn đang diễn ra!

Monto AS, DeJonge P, Callear AP, et al. **Vi rút corona occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan**. J Infect Dis. 2020 Apr 4. pii: 5815743. PubMed: https://pubmed.gov/32246136. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa161

Một điều không rõ ràng rằng liệu SARS-CoV-2 có hoạt động như các vi rút Corona gây bệnh trên người khác (hCoVs) hay không. Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên trẻ em và hộ gia đình từ Michigan đã phát hiện ra rằng nhiễm hCoV phụ thuộc rõ rệt vào mùa, cho thấy đỉnh điểm của các loại HCoV khác nhau (229E, HKU1, NL63, OC43) vào tháng Hai hàng năm. Trong hơn 8 năm, hầu như không có trường hợp nhiễm HCoV nào xảy ra sau tháng Ba.

4. Miễn dịch học

Thomas Kamradt

Đến nay, vẫn còn rất ít những hiểu biết về các đáp ứng miễn dịch chống lại SARS-CoV-2. Đây là một vài câu hỏi quan trọng và cấp bách được đặt ra:

- Người từng bị nhiễm COVID-19 có được bảo vệ khỏi bị tái nhiễm hay không?
- Nếu có thì sự bảo vệ nhờ hệ miễn dịch này kéo dài được bao lâu?
- Mức độ bảo vệ này đến đâu?
- Tại sao trẻ em và người trẻ tuổi chỉ bị bệnh nhẹ nếu có xuất hiện bất kì triệu chứng nào do nhiễm COVID-19, trong khi những người lớn tuổi hơn lại diễn tiến bệnh trầm trọng hơn rất nhiều?
- Đáp ứng miễn dịch chống lại SARS-CoV-2 góp phần như thế nào vào diễn tiến bệnh? Có các đáp ứng miễn dịch bệnh lý hay không?
- Chúng ta có thể dùng các thông số miễn dịch để tiên đoán về nguy cơ diễn tiến bệnh trầm trọng ở từng bệnh nhân không?
- Chúng ta có thể tạo ra vaccine chống lại SARS-CoV-2 không?

Hiện nay, chúng ta vẫn chưa thể trả lời cho bất kỳ câu hỏi nào nêu trên.

Kháng thể bảo vệ

Do chưa có dữ liệu thực nghiệm hay lâm sàng vững chắc, chúng ta có thể đưa ra một số phỏng đoán có cơ sở dựa trên những

kinh nghiệm trước đây với các dịch lưu hành địa phương do các chủng vi rút corona gây nên (như 229E hay OC43), vi rút SARS-CoV và MERS-CoV. Các nghiên cứu thực nghiệm, huyết thanh học, huyết thanh – dịch tễ học đều nhất trí rằng vi rút corona, bao gồm SARS-CoV-2, kích thích sự tạo thành các kháng thể bảo vệ, có khả năng trung hòa vi rút. Những nghiên cứu này có vẻ cũng cho rằng tác động bảo vệ nhờ kháng thể này chỉ có tác dụng trong thời gian ngắn.

Đáp ứng miễn dịch tế bào

Vẫn còn nhiều điều chúng ta chưa biết về đáp ứng miễn dịch tế bào, thí dụ đáp ứng của tế bào T chống lại vi rút Corona. Các bằng chứng thực nghiệm về nghiên cứu trên chuột cho thấy tế bào T tại niêm mạc đường dẫn khí có thể là một yếu tố tương quan quan trọng trong việc bảo vệ chống vi rút. Tuy nhiên, mặc dù chuột có thể bị nhiễm vi rút Corona bao gồm SARS-CoV, chúng lại không biểu hiện những triệu chứng trầm trọng ở đường hô hấp đặc trưng cho SARS và COVID-19.

Vì vậy, những kết quả này cần được diễn giải một cách thận trọng. Tế bào T ở niêm mạc đường hô hấp của những người đang khỏi bệnh sẽ cần thiết cho việc làm sáng tỏ vấn đề nhưng rất khó để thu thập.

Những câu hỏi này không đơn giản chỉ mang tính chất học thuật. Vaccine được chế tạo dựa trên những kiến thức cơ bản về miễn dịch bảo vệ. Khi ta vẫn chưa biết cần dùng vaccine để kích thích tạo ra loại đáp ứng miễn dịch bảo vệ nào, thì việc phát triển vaccine vẫn chỉ dựa trên phỏng đoán.

Cuộc tìm kiếm vaccine

Kiến thức cơ bản:

- Hồi phục sau nhiễm bệnh thường tạo ra các miễn dịch lâu dài và đôi khi là suốt đời chống lại tác nhân gây bệnh.
- Trí nhớ miễn dịch bảo vệ chống lại các lần tái nhiễm xảy ra thông qua trung gian các kháng thể đặc hiệu và tế bào T.
- Chủng ngừa tạo ra khả năng miễn dịch mà không vẫn phải tiếp xúc với mầm bệnh có độc lực. Miễn dịch có thể là thụ động hoặc chủ động.
- Trong miễn dịch thụ động, các kháng thể có khả năng bảo vệ được truyền từ người hiến sang người nhận, trong khi miễn dịch chủ động tạo ra các đáp ứng miễn dịch bảo vệ ở người được chủng ngừa.

Miễn dịch thụ động chống lại SARS-CoV-2

Miễn dịch thụ động chống COVID-19 có thể đạt được với huyết tương từ bệnh nhân đã hồi phục, huyết thanh chứa lượng cao kháng thể miễn dịch, hoặc với kháng thể trung hòa đơn dòng.

Huyết tương từ bệnh nhân đã hồi phục

Điều trị bệnh nhân với huyết tương từ bệnh nhân đã hồi phục dựa trên ý tưởng rằng một người đã khỏi bệnh sau nhiễm sẽ có các kháng thể chống lại tác nhân gây bệnh trong máu của họ. Huyết tương từ người bệnh đã hồi phục được dùng trong một số bệnh truyền nhiễm như sốt xuất huyết Argentina (Casadevall 2004). Kinh nghiệm cho thấy truyền kháng thể có hiệu quả nhất khi dùng để phòng bệnh và trong giai đoạn sớm của bệnh. Huyết tương từ người bệnh đã khỏi đã được thử trên những bệnh nhân nhiễm SARS. Đáng tiếc thay, điều này vẫn chưa được thực

hiện trong khuôn khổ một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát. Do đó, một phân tích tổng hợp chỉ có thể kết luận rằng phương pháp điều trị là an toàn và có lợi (Mair-Jenkins 2015). Trong khi thuốc hay vaccine chống COVID-19 có thể phải đợi đến hàng tháng, hàng năm nữa mới có, thì huyết tương từ bệnh nhân đã hồi phục hiện đã có sẵn.

Đến thời điểm hiện tại, chúng ta vẫn không biết liệu rằng những bệnh nhân đã khỏi sau COVID-19 sẽ có lượng các kháng thể tự nhiên đủ cao để có hiệu quả bảo vệ khi truyền huyết tương hay không. Ngay cả các xét nghiệm để xác định nồng độ kháng thể trung hoà cũng không được chuẩn hoá và không được phổ biến rộng rãi.

Hiện tại, huyết tương từ người bệnh đã hồi phục đang được dùng cho những bệnh nhân nhiễm COVID-19 (xem phần Điều trị). Một vài nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đang được tiến hành. Thử nghiệm đa trung tâm CONCOR-1 bắt đầu vào ngày 27 tháng 04 với 1200 người tham gia theo kế hoạch và thử nghiệm CON-COVID tại Hà Lan với con số mục tiêu là hơn 400 bệnh nhân. Những thử nghiệm này cũng như những nghiên cứu tương tự sẽ cho biết liệu huyết tương từ người bệnh đã hồi phục có thật sự an toàn và hiệu quả.

Do có khả năng xảy ra hiện tượng tăng nặng bệnh lý phụ thuộc kháng thể (ADE), an toàn là một yếu tố quan trọng cần được cân nhắc trong những thử nghiệm này. Một nghiên cứu trên khỉ macaques đã phát hiện rằng: sau khi truyền huyết thanh miễn dịch (immunoglobulin) SARS-CoV-S từ những con khỉ có miễn dịch sang những con chưa tiếp xúc với vi rút gây bệnh, những con khỉ được truyền protein đã xuất hiện các tổn thương phổi cấp tính sau khi nhiễm. Cơ chế được đề nghị là do sự hoạt hoá đại thực bào bị mất định hướng, chuyển từ chữa lành vết thương sang tăng viêm (Liu 2019).

Tổn thương phổi tiến triển sau khi truyền kháng thể cũng đã được quan sát ở nghiên cứu trên thỏ đối với MERS (Houser 2017). Huyết tương từ bệnh nhân đã khỏi được truyền vào những bệnh nhân đang nhiễm MERS, và có một báo cáo ca bệnh ghi nhận khả năng tổn thương phổi cấp sau khi được truyền huyết tương (Chun 2016).

Tóm lại, những dữ kiện trên nhấn mạnh độ cần thiết của việc dùng huyết tương từ bệnh nhân đã hồi phục trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soátnhằm giúp xác định tính an toàn và hiệu quả của phương pháp này.

Globulin siêu miễn dịch

Sản xuất globulin siêu miễn dịch, ví dụ như globulin miễn dịch với cytomegalovi rút (CMVIG), được thu thập lại từ nhiều người hiến khác nhau, hiện tại là chế phẩm được sử dụng nhiều nhất trong truyền kháng thể thụ động. Các chế phẩm này chứa nồng độ các kháng thể đặc hiệu chống lại những tác nhân gây bệnh cao hơn so với sử dụng trực tiếp huyết tương từ người đã khỏi bệnh. Tuy nhiên, việc sản xuất khó khăn hơn và hiện tại không có chế phẩm globulin miễn dịch sẵn có nào cho SARS-CoV-2.

Kháng thể đơn dòng

Các kháng thể trung hòa đơn dòng là một phương pháp điều trị thích hợp để chống lại các bệnh truyền nhiễm (Marston 2018). Ví dụ, một kháng thể đơn dòng đã được cấp phép để điều trị dự phòng bệnh do vi rút hợp bào hô hấp cho các trẻ sơ sinh có nguy cơ cao cũng như một loại kháng thể đơn dòng khác được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh Ebola (Marston 2018). Kháng thể đơn dòng chống lại SARS-CoV đã được thử nghiệm trên động vật và một trong số đó đã cho thấy hiệu quả. Có khả năng các kháng thể đơn dòng chống lại SARS-CoV-2 sẽ sớm được phát triển và thử nghiệm. Như đã giải thích ở trên, các hiện

tượng tăng nặng bệnh lý phụ thuộc kháng thể ADE cần phải được loại trừ trước khi các kháng thể đơn dòng này có thể sử dụng ở người.

Miễn dịch chủ động chống SARS-CoV-2

Tại thời điểm viết bài, có đến hơn 100 loại vaccine COVID-19 đang ở các giai đoạn phát triển tiền lâm sàng khác nhau. 5 mẫu vaccine ở pha 1 của thử nghiệm lâm sàng (https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5).

Tốc độ phát triển vaccine rất đáng nể phục. Vào ngày 11 tháng 01 năn 2020, các nghiên cứu của Trung Quốc công bố chuỗi trình tự gen của SARS-CoV-2 trên internet. Gần 2 tháng sau, ngày 16 tháng 03, một vaccine gốc mRNA được đưa vào thử nghiệm lâm sàng pha 1. Điều này là khả thi, nhờ vào hiểu biết thu được trong nỗ lực phát triển vaccine chống SARS và MERS và những công nghệ mới.

Những nghiên cứu trước đó đã xác định được protein S của SARS-CoV và MERS-CoV là những mục tiêu thích hợp cho vaccine. Protein S bám vào những thụ thể ACE2, giúp chúng xâm nhập tế bào người. Mức độ tương đồng cao giữa protein S của 3 chủng vi rút đã nhanh chóng được thiết lập sau khi SARS-CoV-2 được phát hiện và tương tác protein S của nó với ACE2 được xác nhận. Do vậy, đích tác động của vaccine cũng nhanh chóng được tìm ra.

Những công nghệ mới giúp phát triển nhanh chóng những vaccine gốc mRNA. Phương pháp này được áp dụng lần đầu vào năm 2013. Trung tâm Kiểm soát Bệnh dịch CDC Trung Quốc đã phát hiện ra H7N9, một chủng vi rút cúm gia cầm mới và ngay lập tức công bố trình tự các kháng nguyên liên quan trên mạng. Tiếp cận theo hướng sinh tổng hợp cho phép ra đời một vaccine

trong vòng 8 ngày và vaccine đó có khả năng kích thích tạo kháng thể ở chuột (https://doi.org/10.1038/emi.2013.54).

Như vậy thì tại sao chúng ta vẫn đợi một vaccine chống SARS-CoV-2 hiệu quả và an toàn? Có một vài trở ngại mà chúng ta phải giải quyết.

Các chiến lược khác nhau để phát triển vaccine chống lại SARS-CoV-2

Hiện có nhiều chiến lược cơ bản khác nhau đang được sử dụng để phát triển vaccine chống lại COVID-19 (Amanat và Krammer 2020).

Cách truyền thống nhất để sản xuất vaccine là sử dụng **toàn bộ vi rút** khi chúng đã bị làm *yếu đi hoặc bất hoạt*. Các vaccine được cấp phép hiện tại bao gồm vaccine phòng bệnh sởi và sốt vàng (vi rút sống giảm độc lực); cúm và bại liệt (vi rút bất hoạt). Nhiều nhóm nghiên cứu đang tiếp tục nỗ lực để phát triển vaccine SARS-CoV-2 bị làm yếu đi hoặc bất hoạt.

Một cách tiếp cận khác là sử dụng **protein vi rút tái tổ hợp** làm vaccine; một số ví dụ vaccine được cấp phép bao gồm vaccine viêm gan B và vi rút u nhú ở người (HPV). Nhiều nhóm nghiên cứu đang tiếp tục nỗ lực để phát triển protein SARS-CoV-2 S tái tổ hợp có tính sinh kháng thể.

Một cách tiếp cận mới hơn là **sử dụng các vector tái tổ hợp vi rút** trong đó một kháng nguyên có liên quan của virut gây bệnh được biểu hiện. Ví dụ duy nhất được cấp phép hiện nay là vaccine Ebola, dựa trên một loại vi rút viêm miệng mụn nước đã được biến đổi. Vaccine tái tổ hợp dựa trên Adenovi rút chống lại COVID-19 đã bước vào thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I vào tháng 3 năm 2020.

Vaccine DNA nhắm vào protein S cũng đang trong giai đoạn phát triển tiền lâm sàng. Hiện tại không có vaccine DNA nào

được cấp phép, điều này có thể làm cho quá trình cấp phép chậm hơn so với vaccine dựa trên protein. Một loại vaccine DNA chống lại COVID-19 đã bước vào thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I vào tháng 4 năm 2020.

Một loại **vaccine mRNA** nhắm vào protein S đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I bắt đầu vào ngày 16 tháng 3. Hiện tại chưa có vaccine mRNA được cấp phép, điều này có thể làm cho quá trình cấp phép chậm hơn so với vaccine dựa trên protein.

Một loại vaccine dựa trên các tế bào tua (dendritic cell) biến đổi gen biểu hiện một minigene của SARS-CoV-2 được mã hóa bằng lentiviral và một nghiên cứu sử dụng các tế bào trình diện kháng nguyên biến đổi gen đã bước vào thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I vào tháng 3. Hiện tại không có vaccine được cấp phép nào dựa trên các **tế bào trình diện kháng nguyên biến đổi gen**, một lần nữa có thể làm cho quá trình cấp phép chậm hơn so với vaccine dựa trên protein.

Mặc dù còn quá sớm để đưa ra bất kỳ dự đoán nào về tính an toàn, khả năng miễn dịch và hiệu quả của nhiều loại vaccine hiện đang được phát triển, nhưng thật tốt khi thấy những gì học được từ những nỗ lực trước đây được áp dụng vào việc phát triển vaccine chống lại vi rút corona.

Vaccine chống lại vi rút corona có thể gây ra phản ứng miễn dịch bệnh lý

Hiếm khi vaccine có thể làm bệnh nặng thêm thay vì giúp bảo vệ khỏi bệnh (Openshaw 2001). Vaccine được tiêm cho người khỏe mạnh. SARS-CoV-2 thường không gây bệnh hoặc chỉ gây bệnh nhẹ ở tối thiểu 80% người mắc bệnh. Do đó, cân nhắc về tính an toàn (của vaccine) là điều tối quan trọng. Thật không may, có một số dữ liệu gợi ý rằng việc phát triển một loại vaccine an toàn chống lại COVID-19 có thể khó khăn hơn bình thường.

Phản ứng miễn dịch do vaccine gây ra đối với FIPV là có hại ở mèo con

Viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo (FIP) là một bệnh nghiêm trọng và thường gây tử vong ở mèo. Nó được gây ra bởi một loại vi rút corona được gọi là FIPV. Những nỗ lực khác nhau trong việc phát triển vaccine chống vi rút này đã thất bại. Trong một nghiên cứu ban đầu, những chú mèo con được tiêm vaccine một chủng FIPV không lây nhiễm lại dễ bị nhiễm FIPV hơn so với nhóm chứng không được tiêm chủng (Pedersen và Black 1983). Đáng lo ngại hơn là kết quả của một nghiên cứu sau đó, trong đó mèo được tiêm chủng bằng vaccine tái tổ hợp vi rút biểu hiện protein FIPV S. Tiêm vaccine này chỉ tạo ra kháng thể trung hòa với hiệu giá (nồng độ) rất thấp. Sau khi chủ động gây nhiễm các con mèo này với FIPV (challenge study), các động vật được tiêm chủng trước đó không những không được bảo vệ mà còn chết sớm hơn (Vennema 1990). Người ta cho rằng sự xâm nhiễm đại thực bào qua trung gian kháng thể và sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch gây ra bệnh nặng hơn ở động vật được tiêm chủng (Perlman và Dandekar 2005, Weiss và Scott, 1981).

Bệnh học miễn dịch được quan sát trong các vaccine thử nghiệm chống SARS

Bệnh học miễn dịch hoặc sự kích phát bệnh đã được báo cáo bởi nhiều nhóm nghiên cứu sử dụng các công nghệ khác nhau và các mô hình động vật khác nhau trong nỗ lực phát triển vaccine chống lại SARS.

Tiêm vaccine bằng vi rút vaccine tái tổ hợp đã biến đổi (rMVA – recombinant Modified Vaccinia vi rút Ankara) biểu hiện protein S của SARS-CoV gây viêm gan nặng ở chồn.

Chồn dễ bị nhiễm SARS-CoV. Weingartl và cộng sự đã tiêm cho chồn vaccine chứa vi rút tái tổ hợp đã biến đổi gen (rMVA) biểu hiện protein S của SARS-CoV (Weingartl 2004). Khi tiếp xúc với vi

rút, nhóm này tạo hiệu giá kháng thể trung hoà cao sớm hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, chồn được tiêm chủng rMVA-S bị viêm gan nặng, điều không xảy ra ở nhóm chứng (Weingartl 2004). Chồn cũng là loài rất dễ bị nhiễm SARS-CoV-2 (Kim 2020) và do đó phù hợp để đánh giá sự an toàn cho các ứng cử viên vaccine trong tương lai.

Chích ngừa chuột dẫn đến phản ứng viêm type 2 tại phổi

Một nhóm nghiên cứu từ Bắc Carolina (Mỹ) đã sử dụng vi rút SARS-CoV bất hoạt có hoặc không có tá dược để tiêm chủng cho chuột (Bolles 2011). Vaccine bảo vệ tốt hơn những con chuột ít tháng tuổi và bảo vệ một phần những con già hơn khỏi tàn tật (di chứng) và tử vong sau khi cho phơi nhiễm với vi rút liều cao. Tuy nhiên, khi thử thách (chủ động gây nhiễm) bằng một loại vi rút dị loại (heterologous vi rút) lại dẫn đến thâm nhiễm viêm và tăng bạch cầu ái toan ở phổi nặng hơn ở những con vật được tiêm chủng. Hơn nữa, ở những con chuột già, vaccine không tạo ra sự bảo vệ nhưng vẫn dẫn đến thâm nhiễm viêm tại phổi. Sự xuất hiện của bệnh học miễn dịch tại phổi liên quan đến vaccine này sau đó đã được xác nhận và mở rộng thêm bởi một nhóm khác (Tseng 2012). Thâm nhiễm phổi bởi bạch cầu ái toan cũng được quan sát thấy khi baculovi rút tái tổ hợp biểu hiện protein S hoặc các hạt giả vi rút corona (VLP) biểu hiện protein S của SARS-CoV được sử dụng để tiêm chủng cho chuột (Lokugamage 2008; Tseng 2012). Điều quan trọng cần lưu ý là đây chủ yếu là những phát hiện mô bệnh học và những con chuột được tiêm vaccine đã bị giảm hiệu giá kháng thể khi phơi nhiễm vi rút. Tuy nhiên, những phát hiện mô bệnh học này gợi nhớ đến những phát hiện liên quan đến bệnh lý-ảnh-hưởng-bởi-tiêm-vaccine ở trẻ em đối với vaccine chống vi rút hợp bào hô hấp (RSV) vào những năm 1960 (Castilow 2007). Hơn nữa, mô bệnh học ở phổi và thậm chí viêm phổi đã được báo cáo khi chuột được tiêm vi

rút vaccinia tái tổ hợp (VV) biểu hiện protein S và protein nucleocapsid (N) của SARS-CoV (Yasui 2008). Mô bệnh học ở phổi cũng được quan sát thấy khi các hạt giả vi rút, đơn chu kỳ mô phỏng vi rút gây viêm não ngựa (vi rút replicon particle, VRP) của Venezuela biểu hiện protein N được sử dụng để tiêm chủng cho chuột (Deming 2006).

Thật không may, những phát hiện tương tự đã được báo cáo đối với các ứng cử viên vaccine cho MERS-CoV. Vaccine MERS-CoV bất hoạt tạo ra kháng thể trung hòa ở chuột và cũng dẫn đến kích hoạt phản ứng viêm type 2 trong phổi, cụ thể là thâm nhiễm bạch cầu ái toan và tăng nồng độ IL-5 và IL-13 (Agrawal 2016).

Một số nghiên cứu cho thấy bệnh học loại 2 này có thể được cải thiện hoặc ngăn ngừa bằng cách sử dụng các chất chủ vận thụ thể (toll-like receptor) (Iwata-Yoshikawa 2014) hoặc delta inulin (Honda-Okubo 2015) làm tá dược bổ sung vào các ứng cử viên vaccine protein tái tổ hợp hoặc bất hoạt.

Tổng kết lại, những phát hiện này gây nên nhiều mối lo ngại. Đánh giá mô bệnh học phổi một cách cẩn thận nên được đặt nặng trong giai đoạn phát triển tiền lâm sàng của vaccine COVID-19.

Tiêm vaccine cho các loài linh trưởng không phải người gây ra tổn thương phổi cấp tính nghiêm trọng

Trong một nghiên cứu gần đây, khỉ macaques Trung Quốc được tiêm vaccine chứa vi rút vaccinia Ankara (MVA) đã được biến đổi để biểu hiện toàn bộ glycoprotein S của SARS-CoV (ADS-MVA) và rồi cho phơi nhiễm với SARS-CoV 8 tuần sau đó (Liu 2019). Tiêm vaccine giúp tạo nồng độ kháng thể cao và giảm tải vi rút. Tuy nhiên, những con khỉ được tiêm vaccine đã bị tổn thương phế nang lan tỏa (DAD) (Liu 2019). Một nghiên cứu trước đó đã sử dụng SARS-CoV bất hoạt để tiêm vaccine cho bốn con khỉ. Ba con

đã được bảo vệ khi phơi nhiễm, trong khi một con có bệnh lý phổi phù hợp với tình trạng tăng nặng bệnh phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent disease enhancement - ADE) (Wang 2016). Các tác giả này cho rằng ADE xảy ra do trung gian là các kháng thể chống lại một số epitope nào đó của protein S chứ không phải các epitopes khác (Wang 2016).

Các kháng thể chống protein S tăng cường nguy cơ nhiễm của các tế bào miễn dịch ở người

Các kháng thể chống lại protein S của SARS-CoV có thể tăng cường sự xâm nhập của vi rút vào tế bào người bằng cách tương tác với các epitopes trong miền gắn với ACE2 (Yang 2005). Huyết thanh miễn dịch chống protein S đã được báo cáo làm tăng nguy cơ nhiễm của các dòng tế bào tạo máu ở người bởi SARS-CoV (trong thí nghiệm nuôi cấy tế bào). Sự xâm nhập của vi rút không phải thông qua thụ thể ACE2 mà phụ thuộc vào thụ thể Fcγ II (Jaume 2011). Mặc dù sự liên quan của những phát hiện *in vivo* này vẫn còn cần được làm rõ, nó cũng đã làm dài thêm danh sách các mối lo ngại cần được giải quyết trong việc phát triển vaccine an toàn và hiệu quả chống lại COVID-19.

Quan điểm của tác giả

Với những nỗ lực liên tục và đa dạng để phát triển vaccine chống lại COVID-19, chúng ta có thể lạc quan rằng một loại vaccine an toàn và hiệu quả sẽ ra đời trong tương lai không xa.

Việc phát triển vaccine chống Ebola mất 5 năm và có lý do để tin rằng vaccine COVID-19 sẽ được phát triển nhanh hơn thế. Chúng ta cần lưu ý rằng việc tạo ra được vaccine và phát triển giai đoạn ban đầu chỉ chiếm 30% tổng công việc và thời gian cần thiết để đem được vaccine ra thị trường.

Một thách thức đối với các nhà phát triển vaccine COVID-19 là người cao tuổi dễ bị nhiễm trùng nhất và có nguy cơ đặc biệt cao diễn tiếnbệnh nặng hoặc thậm chí tử vong. Do sự suy giảm miễn dịch theo tuổi tác, việc tiêm chủng ở người cao tuổi rất khó khăn, đòi hỏi liều cao hơn hoặc các chương trình tiêm chủng đặc biệt để có thể tạo ra được phản ứng miễn dịch bảo vệ. Các nghiên cứu trên chuột chỉ ra rằng động vật già cũng có nhiều khả năng phát triển miễn dịch bệnh lý sau khi được tiêm ngừa.

Một bài học đáng lẽ phải được rút ra sau dịch SARS là nhiều virut đặc hữu vốn không gây bệnh ở người sẽ nhảy từ các kí chủ động vật của chúng sang người. Vì thực tế là không có quá nhiều loại vi rút khác nhau có thể gây nhiễm trùng đường hô hấp nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong, chúng ta không nên ngừng mọi nỗ lực lại quá sớm sau khi đã có sẵn vaccine đặc hiệu cho SARS-CoV-2. Thay vào đó, những nỗ lực liên tục nên được thực hiện để phát triển một nền tảng vaccine có thể nhanh chóng thích nghi với các chủng vi rút corona biến đổi mới xuất hiện. Không ai biết được khi nào sẽ lại có đợt bùng phát tiếp theo nhưng có thể chắc chắn rằng SARS-CoV-2 không phải là chủng vi rút corona cuối cùng mà chúng ta phải đối đầu.

Tài liệu tham khảo

Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.** Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: https://pubmed.gov/27269431. Full-text: https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688

Amanat F, Krammer F. **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.** Immunity. 2020 Apr 14;52(4):583-589. PubMed: https://pubmed.gov/32259480. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007

Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: https://pubmed.gov/32254064. Full-text: https://doi.org/138745

Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge.** J Virol. 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: https://pubmed.gov/21937658. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11

Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** Nat Rev Microbiol. 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: https://pubmed.gov/15372080. Full-text: https://doi.org/10.1038/nrmicro974

Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** Immunol Res. 2007;39(1-3):225-39. PubMed: https://pubmed.gov/17917067. Full-text: https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6

Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** Ann Lab Med. 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: https://pubmed.gov/27139619. Full-text: https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393

Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. **Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants.** PLoS Med. 2006 Dec;3(12):e525. PubMed: https://pubmed.gov/17194199. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030525

Hekele A, Bertholet S, Archer J, et al. **Rapidly produced SAM((R)) vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice.** Emerg Microbes Infect. 2013 Aug;2(8):e52. PubMed: https://pubmed.gov/26038486. Full-text: https://doi.org/10.1038/emi.2013.54

Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** J Virol. 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: https://pubmed.gov/25520500. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14

Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** PLoS Pathog. 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: https://pubmed.gov/28817732. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565

Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** J Virol. 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: https://pubmed.gov/24850731. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14

Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. **Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcgammaR pathway.** J Virol. 2011 Oct;85(20):10582-97. PubMed: https://pubmed.gov/21775467. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11

Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** Cell Host Microbe. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: https://pubmed.gov/32259477. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023

Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** JCI Insight. 2019 Feb 21;4(4). pii: 123158. PubMed: https://pubmed.gov/30830861. Full-text: https://doi.org/123158

Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.** Vaccine. 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: https://pubmed.gov/18191004. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: https://pubmed.gov/25030060. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396

Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History.** N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: https://pubmed.gov/29513615. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256

Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease.** Vaccine. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed: https://pubmed.gov/11587806. Full-text: https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00301-2

Pedersen NC, Black JW. **Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus.** Am J Vet Res. 1983 Feb;44(2):229-34 PubMed: https://pubmed.gov/6299143.

Perlman S, Dandekar AA. **Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS.** Nat Rev Immunol. 2005 Dec;5(12):917-27. PubMed: https://pubmed.gov/16322745. Full-text: https://doi.org/10.1038/nri1732

Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. **The COVID-19 vaccine development landscape.** Nat Rev Drug Discov. 2020 Apr 9. pii: 10.1038/d41573-020-00073-5. PubMed: https://pubmed.gov/32273591. Full-text: https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5

Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge**

th the SARS virus. PLoS One. 2012;7(4):e35421. PubMed: https://pubmed.gov/22536382. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421

Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. **Immunogenicity of recombinant feline infectious peritonitis virus spike protein in mice and kittens.** Adv Exp Med Biol. 1990;276:217-22. PubMed: https://pubmed.gov/1966406. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_30

Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. **Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates.** ACS Infect Dis. 2016 May 13;2(5):361-76. PubMed: https://pubmed.gov/27627203. Full-text: https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006

Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. **Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets.** J Virol. 2004 Nov;78(22):12672-6. PubMed: https://pubmed.gov/15507655. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004

Weiss RC, Scott FW. **Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever.** Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1981;4(2):175-89. PubMed: https://pubmed.gov/6754243. Full-text: https://doi.org/10.1016/0147-9571(81)90003-5

Yang ZY, Werner HC, Kong WP, et al. **Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jan 18;102(3):797-801. PubMed: https://pubmed.gov/15642942. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.0409065102

Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. **Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.** J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6337-48. PubMed: https://pubmed.gov/18941225. Full-text: https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337

5. Các quy trình xét nghiệm chẩn đoán

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

Chẩn đoán

Xác định nhanh chóng và cách ly các cá nhân bị nhiễm bệnh mang tính sống còn trong việc kiểm soát dịch bệnh. Chẩn đoán được xác định bằng các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm và hình ảnh học. Vì các triệu chứng và hình ảnh học của COVID-19 là không đặc hiệu, chẩn đoán xác định nhiễm SARS-CoV-2 phải được thực hiện bằng phản ứng chuỗi polymerase dựa trên axit nucleic (polymerase chain reaction - PCR), khuếch đại một chuỗi gen cụ thể ở vi rút. Chỉ vài ngày sau khi các trường hợp nhiễm bệnh đầu tiên được công bố, một quy trình chẩn đoán xác định cho SARS-CoV-2 đã được trình bày (Corman 2020). Nghiên cứu này cũng chứng minh sự phối hợp của các phòng thí nghiệm học thuật và công cộng trong các mạng lưới nghiên cứu quốc gia và châu Âu có khả năng lớn đáp ứng lại dịch bệnh này.

Một hướng dẫn tạm thời về các xét nghiệm đối với những người nghi ngờ mắc bệnh do vi rút corona (COVID-19), đã được WHO công bố vào ngày 19 tháng 3 năm 2020 (WHO 2020). Gần đây, một số đánh giá cập nhật toàn diện về các kỹ thuật xét nghiệm trong chẩn đoán SARS-CoV-2 cũng đã được công bố (Chen 2020, Löffelholz 2020).

Trong bối cảnh với nguồn lực hạn chế, xét nghiệm không nên bị lãng phí. Điều quan trọng là bệnh nhân chỉ nên được xét nghiệm nếu kết quả dương tính làm thay đổi việc điều trị. Chẳng hạn, việc xét nghiệm là không cần thiết trong các trường hợp sau:

- Những người trẻ tuổi đã tiếp xúc với những người nhiễm bệnh vào một vài ngày trước, có những triệu chứng nhẹ ở mức độ vừa phải và sống một mình. Họ

không cần xét nghiệm PCR, thậm chí ngay cả khi bị sốt. Họ sẽ tiếp tục tự cách ly ở nhà, báo nghỉ ốm nếu cần thiết, ít nhất trong 14 ngày sau khi các triệu chứng khởi phát. Xét nghiệm chỉ hữu ích để làm rõ liệu họ có thể tiếp tục làm việc trong bệnh viện hoặc các cơ sở chăm sóc sức khỏe khác sau khi cách ly tại nhà hay không. Một vài nơi yêu cầu ít nhất 1 lần xét nghiệm âm tính (phết dịch mũi họng) trước khi quay trở lại làm việc (thêm vào đó là ít nhất 48 giờ không còn triệu chứng.

- Một cặp vợ chồng trở về từ một điểm nóng của dịch bệnh và cảm thấy đau nhẹ ở cổ họng. Vì dù sao họ vẫn phải cách ly, xét nghiệm ở trường hợp này là không cần thiết.
- Một gia đình 4 người có những triệu chứng điển hình của COVID-19. Xét nghiệm chỉ một người (có triệu chứng) là đủ. Nếu kết quả dương tính, không cần thiết phải xét nghiệm hết tất cả những người trong gia đình, miễn là họ ở nhà.

Những quyết định này không dễ để trao đổi với bệnh nhân, đặc biệt là những người sợ hãi và lo lắng.

Tuy nhiên, trong những tình huống khác, xét nghiệm phải được thực hiện ngay lập tức và lặp lại nếu cần thiết, đặc biệt là đối với nhân viên y tế có triệu chứng, đặc biệt, ví dụ, tại các viện dưỡng lão, để phát hiện ổ dịch càng nhanh càng tốt.

Mặc dù các khuyến nghị được cập nhật liên tục bởi các cơ quan chức năng và các hệ thống y tế quốc gia, về việc ai nên được xét nghiệm bởi ai và khi nào: chúng vẫn liên tục thay đổi và phải thích hợp với tình hình dịch tễ địa phương. Với tỷ lệ nhiễm bệnh giảm dẫn tới tăng khả năng xét nghiệm, nhiều bệnh nhân chắc chắn sẽ có thể được xét nghiệm trong tương lai, và chỉ định xét nghiệm sẽ được mở rộng.

Lấy mẫu

SARS-CoV-2 có thể được phát hiện trong các mô và dịch cơ thể khác nhau. Trong một nghiên cứu trên 1070 mẫu được thu thập từ 205 bệnh nhân mắc COVID-19, mẫu thu được từ dịch rửa phế quản có tỷ lệ dương tính cao nhất (14/15; 93%), tiếp theo là đàm (72/104; 72%), phết mũi (5/8; 63%), mẫu sinh thiết từ ống nội soi (6/ 13; 46%), phết họng (126/398; 32%), phân (44 of 153; 29%) và máu (3 trên 307 ; 1%). Không có mẫu nào trong số 72 mẫu nước tiểu được xét nghiệm dương tính (Wang 2020). Vi rút cũng không được tìm thấy trong dịch âm đạo của 10 bệnh nhân nữ mắc COVID-19 (Saito 2020) hay trong tinh trùng và sữa mẹ (Song 2020, Scorzolini 2020). Tuy nhiên, trong những trường hợp hiếm hoi, vi rút có thể được phát hiện trong nước mắt và dịch tiết kết mạc (Xia 2020).

Các mẫu cũng có thể được lấy từ đàm (nếu có), dịch hút nội khí quản hoặc dịch rửa phế quản. Có khả năng các mẫu ở đường hô hấp dưới nhạy hơn so với mẫu phết mũi họng. Đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, thường có nhiều vi rút ở đường hô hấp dưới hơn ở đường hô hấp trên (Huang 2020). Tuy nhiên, luôn có nguy cơ cao tạo khí dung và dẫn đến nguy cơ các nhân viên y tế bị nhiễm bệnh.

Tuy nhiên, sự nhân lên của vi rút SARS-CoV-2 rất cao ở các mô đường hô hấp trên, trái ngược với SARS-CoV (Wölfel 2020). Theo WHO, mẫu ở đường hô hấp cho xét nghiệm PCR nên được thu thập từ đường hô hấp trên (phết hoặc dịch rửa mũi họng, hầu họng) ở bệnh nhân cấp cứu (WHO 2020). Việc thu thập các mẫu từ cả mũi họng và hầu họng có thể được kết hợp trong cùng một ống.

Phết mũi họng – Vấn đề thực hành

Việc lấy mẫu đúng là cực kỳ quan trọng. Tất cả các lỗi sai nhỏ trong các quy trình lấy mẫu ở cả mũi họng và hầu họng đều có

thể dẫn đến kết quả xét nghiệm âm tính giả. Thêm vào đó, các biện pháp bảo vệ phải được thực hiện để không gây nguy hiểm cho người lấy mẫu. Mỗi lần lấy mẫu đều có nguy cơ nhiễm trùng cao! Khẩu trang bảo vệ đường hô hấp, kính bảo vệ, áo choàng và găng tay là bắt buộc. Nên thực tập cách mặc và loại bỏ quần áo bảo hộ đúng quy trình! Nhiều sai lầm xảy ra ngay cả khi tháo khẩu trang.

Đối với xét nghiệm phết mũi họng, bệnh nhân nên ngồi trên ghế và ngả đầu ra sau một chút. Người lấy mẫu nên đứng ở vị trí hơi lệch để tránh bị ho trúng. Nói với bệnh nhân rằng điều này có thể không thoải mái trong một thời gian ngắn. Nên sử dụng tăm bông mũi họng phù hợp để phát hiện vi rút và có trục nhựa dẻo nhất có thể. Trục bằng gỗ có thể làm bất hoạt vi rút và có nguy cơ chấn thương cao. Tăm bông mũi họng nên được giữ giữa ngón cái và ngón trỏ, giống như một cây bút chì, vì vậy phần cuối không nên chạm vào bất cứ thứ gì. Thường tiến sâu vào 5-7cm sẽ chạm tới thành sau của, được biểu thị bằng một lực cản nhẹ. "Chỉ chạm vào vùng đầu ở mũi" là không đủ! Nên tránh chạm vào răng và lưỡi khi phết họng và rút tăm bông ra khỏi thành sau vòm họng, ngay kế bên lưỡi gà. Thận trọng với phản xạ nôn! Có rất nhiều video thực tế trên internet về cách thực hiện chính xác quy trình này. Sau khi được hướng dẫn thích hợp, nhiều bệnh nhân có thể tự thực hiện lấy mẫu theo cách này.

Chúng tôi đã hướng dẫn để các bệnh nhân (hầu hết!) có thể tự lấy mẫu tại nhà. Các ống để lấy mẫu được gửi chuyển phát nhanh trực tiếp đến nhà của bệnh nhân và được đặt trước cửa. Người vận chuyển nên tránh tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân và chạm trực tiếp vào ống lấy mẫu (có thể đặt chúng trực tiếp vào túi hoặc thu thập bằng mặt ngược lại của túi) và trực tiếp mang mẫu trở về (không gửi qua đường bưu điện!). Điều này yêu cầu phải được hướng dẫn chính xác ngay từ đầu, nhưng thường khá khả thi.

Tăm bông để lấy mẫu có thể được bảo quản khô hoặc trong một lượng nhỏ dung dịch NaCl; nếu cần thiết, điều này cần được làm rõ với phòng xét nghiệm trước. Xét nghiệm PCR nhanh là rất quan trọng, tốt nhất là trong cùng một ngày nếu có thể. Nhiệt độ cao là không thuận lợi cho xét nghiệm. Trong một nghiên cứu nhỏ, các mẫu được làm bất hoạt bằng cách ủ trong bể nước ở 56°C trong 30 phút. 7/15 mẫu có lượng vi rút thấp chuyển thành âm tính giả. Lưu trữ lâu hơn cũng dẫn đến kết quả âm tính giả (Pan 2020).

Mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới có thể bao gồm đàm (nếu có) và/hoặc dịch chọc hút nội khí quản hoặc dịch rửa phế quản ở bệnh nhân mắc bệnh hô hấp nặng hơn. Tuy nhiên, cần xem xét nguy cơ tạo khí dung cao (tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình kiểm soát và phòng ngừa nhiễm khuẩn). Mẫu bệnh phẩm bổ sung có thể được thu thập vì vi rút COVID-19 đã được phát hiện trong máu và phân (xem phần dưới).

Thu thập mẫu bệnh phẩm từ mũi họng và hầu họng bằng tăm bông mũi họng có thể gây khó chịu cho bệnh nhân và khiến nhân viên y tế gặp nguy hiểm. Vi rút có trong nước bọt và một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng mẫu nước bọt được lấy ở vùng sau họng (vùng họng sâu) là khả thi và dễ chịu hơn hơn đối với cả bệnh nhân và nhân viên y tế (Đến năm 2020, Yu 2020). Rửa họng có thể được sử dụng để theo dõi do thủ thuật này không xâm lấn và có độ tin cậy. Rửa họng được thực hiện bằng cách yêu cầu bệnh nhân súc họng vùng trên thành họng sau với 20 ml nước muối đẳng trương vô trùng. Sau 5-10 giây, họ nhổ nước muối từ cổ họng vào một vật chứa vô trùng. Trong 24 cặp mẫu so sánh bệnh phẩm rửa ~~cổ~~ họng và bệnh phẩm mũi họng, tỷ lệ xét nghiệm dương tính của bệnh phẩm rửa họng cao hơn nhiều so với bệnh phẩm từ phết mũi họng (Guo 2020).

Mặc dù chưa có trường hợp lây truyền qua đường phân-miệng nào được báo cáo, nhưng ngày càng nhiều bằng chứng rằng SARS-CoV-2 tích cực sao chép trong đường tiêu hóa. Một nghiên

cứu lớn hơn từ Châu Hải, Trung Quốc cho thấy sự hiện diện kéo dài của RNA vi rút SARS-CoV-2 trong các mẫu phân. 41 (55%) trong số 74 bệnh nhân có mẫu phân dương tính với RNA SARS-CoV-2, các mẫu từ đường hô hấp vẫn dương tính với RNA SARS-CoV-2 trong trung bình 16,7 ngày và mẫu phân vẫn dương tính trong trung bình 27,9 ngày sau khi khởi phát triệu chứng đầu tiên (Wu 2020). Ở 22/133 bệnh nhân, SARS-CoV-2 vẫn được phát hiện trong đàm hoặc phân (tương ứng lên đến 39 và 13 ngày) sau khi mẫu phết dịch hầu họng âm tính (Chen 2020). Những nghiên cứu này đã làm dấy lên mối lo ngại về việc liệu những bệnh nhân có kết quả âm tính khi xét nghiệm phết dịch hầu họng có thực sự không có vi rút hay không, hoặc cần lấy thêm mẫu ở các vị trí khác của cơ thể. Tuy nhiên, mối liên quan lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa rõ ràng và có một nghiên cứu không phát hiện vi rút có khả năng lây nhiễm từ các mẫu phân, mặc dù có nồng độ RNA vi rút cao (Wölfel 2020).

SARS-CoV-2 hiếm khi được phát hiện trong máu (Wang 2020, Wölfel 2020). Vậy còn nguy cơ nhiễm bệnh do truyền máu? Trong một nghiên cứu sàng lọc 2 430 lần hiến máu ở Vũ Hán, các mẫu huyết tương được phát hiện dương tính với RNA vi rút từ 4 người hiến không có triệu chứng (Kwon 2020). Một nghiên cứu khác từ Hàn Quốc đã tìm thấy bảy người khi hiến máu không triệu chứng, sau đó được xác định đã mắc bệnh COVID-19. Không ai trong số 9 người nhận tiểu cầu hoặc hồng cầu được xét nghiệm cho kết quả dương tính với RNA SARS-CoV-2. Sự lây truyền SARS-CoV-2 khi truyền máu được coi là không thể xảy ra (Chang 2020). Cũng giống như trường hợp phân, vẫn chưa rõ liệu việc phát hiện RNA trong máu có đồng nghĩa với khả năng lây nhiễm hay không.

PCR

Hiện đã có một số bộ xét nghiệm phát hiện vi rút dựa trên qPCR khác nhau khi các phòng thí nghiệm trên toàn thế giới đã tùy

chỉnh các xét nghiệm PCR cho SARS-CoV-2, sử dụng các đoạn mồi khác nhau nhắm vào các phần khác nhau của trình tự gen vi rút. Một bài đánh giá (review) về các xét nghiệm và thiết bị chẩn đoán khác nhau đã được công bố gần đây (Löffelholz 2020). Một quy trình thực hiện Real-time PCR để phát hiện SARS-CoV-2 cho hai mục tiêu RdRp (IP2 và IP4) được mô tả tại https://www.who.int/docs/default-source/vi rút coronae /real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2

Các xét nghiệm RT-PCR mới nhắm vào RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp)/helicase, spike và nucleocapsid của SARS-CoV-2 có thể giúp cải thiện chẩn đoán COVID-19 trong phòng thí nghiệm. So với xét nghiệm RdRp-P2 được báo cáo đã được sử dụng ở hầu hết các phòng thí nghiệm ở Châu Âu, các xét nghiệm này không phản ứng chéo với SARS-CoV trong nuôi cấy tế bào và có thể nhạy và đặc hiệu hơn (Chan 2020).

Nếu điều này không xảy ra, ngưỡng phát hiện của sáu bộ dụng cụ xét nghiệm PCR trên thị trường là khác nhau đáng kể (chênh lệch tới 16 lần), với ngưỡng phát hiện kém nhất có thể dẫn đến kết quả âm tính giả khi RT-PCR được sử dụng để phát hiện nhiễm SARS-CoV-2 (Wang 2020). Theo các tác giả, các nhà sản xuất nên phân tích các vấn đề hiện có theo ứng dụng trên lâm sàng và cải thiện hơn nữa sản phẩm của họ.

PCR định tính

Một xét nghiệm PCR định tính (Dương tính hoặc âm tính) thường là đủ trong chẩn đoán thông thường. Định lượng RNA vi rút hiện tại (vẫn) chỉ được quan tâm về mặt học thuật. Kết quả dương tính giả là rất hiếm. Vấn đề chính của bất kỳ xét nghiệm PCR định tính là các kết quả âm tính giả. Chúng có nhiều nguyên nhân. Cách lấy mẫu không chính xác đặc biệt phổ biến, nhưng lỗi trong phòng thí nghiệm cũng xảy ra.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân không có triệu chứng cũng có kết quả PCR dương tính và có thể truyền vi rút (Bai 2020, Cereda 2020, Rothe 2020). Sự phát tán vi rút có thể bắt đầu từ 2 đến 3 ngày trước khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên. Phân tích tổng cộng 414 mẫu bệnh phẩm vùng họng ở 94 bệnh nhân, tải lượng vi rút cao nhất được tìm thấy tại thời điểm khởi phát triệu chứng. Lây nhiễm bắt đầu từ 2,3 ngày (KTC 95%, 0,8-3,0 ngày) trước khi khởi phát triệu chứng và đạt cực đại 0,7 ngày trước khi khởi phát triệu chứng (He 2020). Sự lây nhiễm được ước tính sẽ giảm nhanh chóng sau 7 ngày.

Trong một nghiên cứu đoàn hệ gồm 113 bệnh nhân có triệu chứng, thời gian phát hiện trung bình của SARS-CoV-2 RNA là 17 ngày (dao động từ 13-22 ngày), được đo từ khi bắt đầu bệnh. Ở một số bệnh nhân, PCR còn dương tính lâu hơn: nam giới và bệnh nặng (thở máy xâm lấn) là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát tán vi rút kéo dài (Xu 2020).

Các báo cáo ca bệnh gần đây đã liên tục đạt được nhiều sự chú ý của truyền thông, cho thấy kết quả dương tính sau khi nhiều lần PCR âm tính và phục hồi về lâm sàng (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Những nghiên cứu này đặt ra câu hỏi về việc tái kích hoạt hoặc tái nhiễm COVID-19 (xem bên dưới, chương lâm sàng). Hiện tại, kết quả có nhiều khả năng do các vấn đề về phương pháp (Li 2020). Ở mức độ vi rút thấp, đặc biệt là trong những ngày cuối cùng của đợt nhiễm trùng, tải lượng vi rút có thể dao động và đôi khi có thể phát hiện được, đôi khi không (Wölfel 2020). Việc tái kích hoạt, hay tái nhiễm nhanh chóng (sau khi khỏi bệnh) sẽ rất bất thường đối với vi rút corona.

Định lượng tải lượng vi rút

Rất nhiều nghiên cứu đã đánh giá tải lượng vi rút SARS-CoV-2 trong các mẫu bệnh phẩm khác nhau. Trong một nghiên cứu tiến cứu nhỏ, tải lượng vi rút trong mẫu phết dịch từ mũi và họng thu được từ 17 bệnh nhân có triệu chứng được phân tích liên

quan đến ngày khởi phát của bất kỳ triệu chứng nào (Zou 2020). Đáng lưu ý, tải lượng vi rút được phát hiện ở những bệnh nhân không có triệu chứng tương tự như ở những bệnh nhân có triệu chứng, điều này cho thấy khả năng truyền bệnh của những bệnh nhân không hoặc có ít triệu chứng.

Trong một nghiên cứu khác trên 82 người nhiễm bệnh, tải lượng vi rút trong mẫu phết họng và đàm đạt cực đại vào khoảng 5 – 6 ngày sau khi xuất hiện triệu chứng, từ khoảng 79.900 bản sao/ml ở họng đến 752.000 bản sao/ml trong đàm (Pan 2020). Trong một nghiên cứu trên các mẫu nước bọt hầu họng, không giống như SARS, bệnh nhân mắc COVID-19 có tải lượng vi rút cao nhất lúc khởi phát triệu chứng, điều này có thể giải thích cho tính chất lây lan nhanh của dịch này (To 2020). Trong nghiên cứu này, tải lượng vi rút trung vị trong nước bọt vùng hầu họng sau hoặc mẫu bệnh phẩm hô hấp khác tại thời điểm xuất hiện triệu chứng là 5,2 $\log_{10}$ bản sao/ml (IQR 4.1-7.0). Trong tổng số 323 mẫu từ 76 bệnh nhân, tải lượng vi rút trung bình trong đàm (17.429 bản sao/xét nghiệm) cao hơn đáng kể so với mẫu bệnh phẩm từ họng (2.552 bản sao) và mẫu bệnh phẩm từ mũi (651 bản sao). Tải lượng vi rút ở giai đoạn đầu và giai đoạn tiến triển cao hơn so với giai đoạn phục hồi (Yu 2020). Theo một nghiên cứu được công bố gần đây, việc phát tán vi rút có thể đã bắt đầu từ 2-3 ngày trước khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên và cách thức lây nhiễm có thể gần giống với bệnh cúm hơn so với SARS (He 2020).

Tải lượng vi rút cao hơn có thể liên quan diễn tiến bệnh nặng trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu đánh giá các một chuỗi các mẫu từ 21 trường hợp bệnh nhẹ và 10 trường hợp bệnh nặng (Liu 2020), các trường hợp nhẹ được phát hiện có độ thanh thải vi rút sớm, với 90% bệnh nhân này liên tục cho kết quả âm tính với RT-PCR tại ngày thứ 10 kể từ khi khởi phát triệu chứng. Ngược lại, tất cả các trường hợp bệnh nặng vẫn còn dương tính tại hoặc sau ngày thứ 10 kể từ khi khởi phát triệu chứng hoặc

sau đó. Tuy nhiên, cần thêm các thử nghiệm lớn, tiến cứu để đánh giá vai trò của tải lượng vi rút SARS-CoV-2 như một dấu hiệu để đánh giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng bệnh.

Chẩn đoán trong tình trạng thiếu bộ dụng cụ xét nghiệm PCR

Một điều chắc chắn là, mục tiêu tổng thể phải là phát hiện càng nhiều ca nhiễm bệnh càng tốt. Tuy nhiên, ở nhiều quốc gia, tình trạng thiếu bộ dụng cụ xét nghiệm, không đáp ứng được nhu cầu ngày càng tăng tương ứng với mức độ nhiễm bệnh trong dân số. Vì vậy, các mẫu gộp thường được sử dụng để tiết kiệm nguyên liệu xét nghiệm. Nhiều mẫu được kiểm tra cùng nhau. Chỉ khi một mẫu gộp như vậy là dương tính, các mẫu sẽ được kiểm tra riêng lẻ.

Một số nghiên cứu cũng đã điều tra xem ở quốc gia đang trong giai đoạn dịch bệnh lưu hành cao, liệu việc chẩn đoán có bắt buộc phải có xét nghiệm PCR? Một nghiên cứu bệnh-chứng hồi cứu lớn từ Singapore đã đánh giá các yếu tố dự đoán nhiễm SARS-CoV-2, sử dụng các yếu tố phơi nhiễm, nhân khẩu học, triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm (Sun 2020). Ngay cả khi không có các yếu tố phơi nhiễm và/hoặc bằng chứng chẩn đoán hình ảnh học của viêm phổi, các triệu chứng và xét nghiệm lâm sàng có thể xác định các đối tượng có nguy cơ cao mắc COVID-19. Số lượng bạch cầu thấp, số lượng tế bào lympho thấp, tăng nhiệt độ cơ thể, tăng nhịp thở, các triệu chứng tiêu hóa và giảm sản xuất đàm có liên quan mạnh mẽ với kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính. Tuy nhiên, những mô hình dự đoán sơ bộ đó rất nhạy cảm với bối cảnh dịch tễ học địa phương và giai đoạn bùng phát toàn cầu. Chúng chỉ có ý nghĩa trong thời gian có tỷ lệ mắc cao. Nói cách khác: nếu tôi gặp một bệnh nhân trong thời kỳ đỉnh điểm của dịch bệnh, xuất hiện sốt, ho, khó thở và giảm bạch cầu, tôi có thể gần như chắc chắn rằng bệnh nhân này bị COVID-19. Trong các giai đoạn khác, khi tỷ lệ mắc thấp hơn,

các mô hình này không có nhiều ý nghĩa. Do đó, chắc chắn là xét nghiệm axit nucleic hoặc giải trình tự gen đóng vai trò tiêu chuẩn vàng để xác định chẩn đoán. PCR nên được thực hiện bất cứ khi nào có thể.

Huyết thanh học

Phát hiện những trường hợp đã từng nhiễm vi rút bằng cách tìm kiếm kháng thể mà họ đã tạo ra sẽ là một trong những mục tiêu quan trọng nhất trong cuộc chiến chống lại đại dịch COVID-19 (Đánh giá tóm tắt: Petherick 2020). Xét nghiệm kháng thể có nhiều mục đích: các xét nghiệm huyết thanh học này có vai trò quan trọng để xác định tỷ lệ lưu hành bệnh dựa trên xét nghiệm máu, sự phơi nhiễm trước đó và xác định người có nồng độ kháng thể cao từ huyết thanh thu được từ những người đã khỏi bệnh như một biện pháp điều trị. Chúng cũng sẽ hỗ trợ theo dõi và sàng lọc nhân viên y tế để xác định những người đã có miễn dịch. Có bao nhiêu người thực sự bị nhiễm bệnh, trong đó có bao nhiêu người bị nhiễm bệnh nhưng kết quả PCR âm tính và vì lý do gì, có bao nhiêu bệnh nhân không có triệu chứng và tỷ lệ tử vong thực sự trong một dân số xác định là bao nhiêu? Chỉ với xét nghiệm huyết thanh học toàn diện (và các nghiên cứu dịch tễ học được lên kế hoạch tốt), chúng ta mới có thể trả lời những câu hỏi này và giảm đi các ẩn số trong các tính toán dự đoán hiện tại. Một số cuộc điều tra đã được tiến hành ở nhiều địa điểm khác nhau trên toàn thế giới.

Nhưng, bên ngoài các nghiên cứu lâm sàng: ai nên được thử nghiệm? Xét nghiệm thực sự không có ý nghĩa đối với bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 đã được xác nhận trước đó. Tuy nhiên, nó vẫn có thể được thực hiện nếu, ví dụ, bạn muốn xác thực một xét nghiệm. Ngoài những người liên quan đến chăm sóc sức khỏe hoặc làm việc trong các ngành nghề khác có nguy cơ lây truyền cao, những xét nghiệm như vậy cũng có thể hữu ích để truy ngược lại những người có thể từng tiếp xúc.

Một số nhóm đang làm việc hướng tới các thử nghiệm này (Amanat 2020), một số trong số chúng đã có sẵn trên thị trường.

Xét nghiệm kháng thể thường tập trung vào các kháng nguyên (protein). Trong trường hợp SARS-CoV-2, các bộ Xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với Enzyme (ELISA) khác nhau dựa trên các tái tổ hợp protein nucleocapsid và protein Spike (gai protein?) đã được sử dụng (Löffelholz 2020). Protein Spike của SARS-CoV-2 dường như là mục tiêu tốt nhất. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ ràng cần sử dụng phần nào của protein Spike và sẽ phụ thuộc rất nhiều vào sự độc nhất của protein Spike. Càng độc nhất, tỷ lệ phản ứng chéo với các vi rút corona khác càng thấp – chính là kết quả dương tính giả do miễn dịch với các vi rút Corona khác. Phản ứng chéo với các vi rút corona khác có thể là thách thức. Vì vậy, các xét nghiệm xác nhận (thường là xét nghiệm trung hòa) có thể được sử dụng để giảm các xét nghiệm dương tính giả.

Ngay cả với độ đặc hiệu rất cao từ 99% trở lên, đặc biệt là ở các khu vực có tỷ lệ lưu hành của dịch thấp, giá trị thông tin bị hạn chế và có thể giả định tỷ lệ xét nghiệm dương tính giả cao. Ví dụ: Với độ đặc hiệu 99%, dự kiến có một xét nghiệm trong số 100 là dương tính. Tại nơi có tỷ lệ lưu hành của dịch cao, điều này không mang nhiều ý nghĩa. Tuy nhiên, nếu một người được xét nghiệm tại nơi có tỷ lệ lưu hành của dịch thấp, khả năng xét nghiệm dương tính thật (giá trị tiên đoán dương, tức là số lượng xét nghiệm thực sự dương tính chia cho số lượng tất cả các xét nghiệm dương tính) là thấp. Trong một dân số có tỷ lệ lưu hành của dịch là 1%, giá trị dự đoán sẽ chỉ là 50%! Ước tính hiện tại từ Iceland, một dân số được xác định rõ và lựa chọn ngẫu nhiên, vẫn cho thấy tỷ lệ tương đối ổn định khoảng 0,8% vào tháng 3 năm 2020 (Gudbjartsson 2020). Ngay cả ở các quốc gia rõ ràng bị ảnh hưởng nghiêm trọng hơn, tỷ lệ lây nhiễm chỉ cao hơn một chút. Nếu chúng ta giả sử con số nhiễm bệnh là 133.800 (ngày 17 tháng 4) đối với Đức, một trong các quốc gia có số lượng nhiễm

bệnh lớn nhất thế giới và cho rằng số ca nhiễm bệnh nhưng không bị phát hiện cao gấp khoảng 5 lần, thì tỷ lệ lưu hành của dịch ở Đức vẫn còn dưới 1%. Cứ mỗi 100 người nhiễm bệnh, hầu hết xét nghiệm dương tính lần thứ hai sẽ là dương tính giả, thậm chí với độ đặc hiệu 99%. Do đó sàng lọc kháng thể trong dân số sẽ tạo ra tỷ lệ xét nghiệm dương tính giả khá cao.

Đáng chú ý, phản ứng huyết thanh với vi rút Corona chỉ là tạm thời. Kháng thể của vi rút corona gây bệnh ở người theo mùa có thể biến mất ngay cả sau một vài tháng. Dữ liệu sơ bộ cho thấy thông tin của kháng thể đối với SARS-CoV-2 tương tự như SARS-CoV (Xiao 2020). Đối với SARS-CoV, kháng thể không được phát hiện trong 7 ngày đầu tiên của bệnh, nhưng hiệu giá IgG tăng đáng kể vào ngày 15, đạt cực đại vào ngày 60 và duy trì ở mức cao cho đến ngày 180 và giảm dần cho đến ngày 720. IgM là được phát hiện vào ngày 15 và nhanh chóng đạt đến đỉnh điểm, sau đó giảm dần cho đến khi không thể phát hiện được vào ngày 180 (Mo 2006). Cũng như các loại vi rút khác, kháng thể IgM xảy ra sớm hơn so với kháng thể IgG, trong khi IgG đặc hiệu hơn. Kháng thể IgA tương đối nhạy nhưng ít đặc hiệu hơn (Okba 2020).

Nghiên cứu lớn hơn đầu tiên về đáp ứng miễn dịch dịch thể của vật chủ chống lại SARS-CoV-2 đã chỉ ra rằng phản ứng miễn dịch dịch thể với SARS-CoV-2 có thể giúp chẩn đoán COVID-19, bao gồm cả các trường hợp chưa biểu hiện lâm sàng (Guo 2020). Trong nghiên cứu này, phản ứng IgA, IgM và IgG sử dụng xét nghiệm ELISA trên protein nucleocapsid tái tổ hợp đã được phân tích trong 208 mẫu huyết tương từ 82 trường hợp được xác nhận và 58 trường hợp nghi ngờ (Guo 2020). Thời gian trung bình phát hiện kháng thể IgM và IgA là 5 ngày (IQR 3-6), trong khi IgG được phát hiện vào ngày 14 (IQR 10-18) sau khi khởi phát triệu chứng, với tỷ lệ dương tính lần lượt là 85,4%, 92,7% và 77,9% . Hiệu quả phát hiện của IgM ELISA cao hơn so với PCR sau 5,5 ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng. Trong một nghiên cứu khác trên 173 bệnh nhân, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (thời gian

trung vị) đối với IgM và IgG lần lượt là 82,7% (12 ngày) và 64,7% (14 ngày). Một hiệu giá kháng thể cao có liên quan độc lập với các tình trạng nặng của bệnh (Zhao 2020). Trong những tháng tới, chúng ta sẽ tìm hiểu đáp ứng kháng thể của con người đối với SARS-CoV-2 sẽ phát triển theo thời gian như thế nào và liệu đáp ứng và hiệu giá này tương quan với khả năng miễn dịch ra sao. Cũng có thể hình dung rằng ở một số bệnh nhân (ví dụ, những người bị suy giảm miễn dịch), phản ứng kháng thể vẫn giảm.

Chẩn đoán hình ảnh

Cắt lớp vi tính (Computed tomography - CT)

Chụp cắt lớp vi tính (CT) có thể đóng một vai trò trong cả chẩn đoán, đánh giá mức độ bệnh và theo dõi. CT ngực có độ nhạy tương đối cao để chẩn đoán COVID-19 (Ai 2020, Fang 2020). Tuy nhiên, khoảng một nửa số bệnh nhân có thể có CT bình thường trong 1-2 ngày đầu sau khi khởi phát triệu chứng (Bernheim 2020). Mặt khác, trong đại dịch hiện nay chúng ta sớm nhận ra rằng một tỷ lệ đáng kể những bệnh nhân chưa biểu hiện lâm sàng (được kiểm tra CT trước khi khởi phát triệu chứng) có thể đã có kết quả CT bệnh lý (Chan 2020, Shi 2020). Ở một số bệnh nhân cho thấy kết quả rõ ràng hình ảnh bệnh lý viêm phổi trên CT, thì phết dịch mũi họng vẫn âm tính khi xét nghiệm PCR (Xu 2020). Mặt khác, một nửa số bệnh nhân xuất hiện hình ảnh viêm phổi sau đó trên CT, vẫn có thể có hình ảnh CT bình thường trong 1-2 ngày đầu sau khi các triệu chứng xuất hiện (Bernheim 2020).

Tuy nhiên, không nên đánh giá quá cao giá trị của CT ngực. Một số nhà nghiên cứu Trung Quốc khuyến cáo CT là một phần không thể thiếu trong chẩn đoán COVID-19 đã dẫn đến sự chỉ trích gay gắt, đặc biệt là từ các chuyên gia ở các nước phương Tây. Các nghiên cứu của Trung Quốc đã bị phơi bày với những sai lầm và

thiếu sót đáng kể. Trong những nỗ lực cao ngăn chặn nguy cơ lây nhiễm cho nhân viên, nhiều chuyên gia nhất quyết từ chối việc chụp CT sàng lọc nói chung ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 hoặc ở những người nghi ngờ (Hope 2020, Raptis 2020). Theo khuyến cáo của Hiệp hội Hình ảnh học Anh, nơi đã cố gắng kết hợp CT vào các thuật toán chẩn đoán COVID-19, giá trị của CT vẫn chưa rõ ràng - ngay cả khi PCR âm tính hoặc không có kết quả (Nair 2020, Coleues 2020). CT ngực chỉ nên được thực hiện nếu cần xem xét các biến chứng hoặc chẩn đoán phân biệt (Raptis 2020).

Trong các nghiên cứu mù, các bác sĩ X-Quang từ Trung Quốc và Hoa Kỳ đã cố gắng phân biệt viêm phổi COVID-19 với viêm phổi do vi rút khác. Độ đặc hiệu khá cao, độ nhạy thấp hơn (Bai 2020). Một phân tích lớn gần đây đã tìm thấy độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp (Kim 2020). Độ nhạy của CT bị ảnh hưởng bởi sự phân bố mức độ nghiêm trọng của bệnh, tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh kèm theo và tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng. Ở những vùng có tỷ lệ lưu hành của dịch thấp, CT ngực có giá trị tiên đoán dương tính thấp (1,5-30,7%).

Nếu trong tình trạng bệnh lý, hình ảnh thường cho thấy tổn thương ở cả 2 bên phổi, thành nhiều đám hoặc tổn thương kính mờ (Ground-glass opacities - GGO) phân bố ở vùng ngoại vi ở các thùy phổi hai bên. Các tổn thương có thể thể hiện giống đáng kể với SARS và MERS (Hosseiny 2020).

Trong các nghiên cứu có làm mù, các chuyên gia hình ảnh học từ Trung Quốc và Mỹ đã cố gắng phân biệt hình viêm phổi do COVID-19 với các loại viêm phổi vi rút khác. Độ đặc hiệu khá cao còn độ nhạy thì thấp hơn nhiều (Bai 2020). Một nghiên cứu gộp gần đây cho thấy độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu lại thấp (Kim 2020). Độ nhạy của CT bị ảnh hưởng bởi sự phân bố mức độ bệnh nặng, tỉ lệ bệnh nhân có nhiều bệnh nền, và tỉ lệ bệnh nhân nhiễm không triệu chứng. Ở các khu vực có tỉ lệ mắc bệnh thấp, CT ngực có giá trị tiên đoán dương thấp (1,5 – 30,7%).

Nếu có ý nghĩa bệnh lý, các hình ảnh thường xuất hiện ở cả hai bên phổi, với nhiều đám mờ hoặc hình ảnh tổn thương kính mờ (GCO - Ground-Glass Opacities) phân bố ở nhiều thùy phổi cả hai bên. Tổn thương có thể có nhiều điểm tương đồng với SARS và MERS (Hosseiny 2020).

Một tổng quan hệ thống về hình ảnh học ở 919 bệnh nhân đã tìm thấy hình ảnh GGO nhiều mức độ ở hai bên phổi, phân bố ở vùng ngoại vi hoặc ở phía sau, chủ yếu ở thùy dưới và ít gặp hơn ở thùy giữa là đặc điểm phổ biến nhất (Salehi 2020). Tổng quan này trình bày hình ảnh ban đầu không điển hình của các đám mờ đông đặc chồng lên GGO đã được tìm thấy trong một số ít trường hợp, chủ yếu ở người cao tuổi. Dày vách liên tiểu thùy, giãn phế quản, dày màng phổi và tổn thương dưới màng phổi ít gặp hơn, chủ yếu ở giai đoạn sau của bệnh. Tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, nổi hạch, hình ảnh tạo hang, dấu hiệu viền bao CT và tràn khí màng phổi là không phổ biến (Salehi 2020).

Sự tiến triển của bệnh trên CT chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên, sau khi xuất hiện các triệu chứng, các hình ảnh bệnh lý trên CT được tìm thấy thường xuyên hơn, bao gồm các tổn thương đông đặc, ở cả hai bên và vùng ngoại biên phổi, sự tổn thương của phổi nhiều hơn, các đường tổn thương mờ, hình ảnh lát đá "crazy-paving" và dấu hiệu "viền bao đảo ngược" (Bernheim 2020). Một số chuyên gia đã đề xuất rằng hình ảnh có thể được sắp xếp thành bốn giai đoạn khác nhau (Li 2020). Trong giai đoạn đầu, nhiều đốm mờ nhỏ loang lổ và những thay đổi của mô kẽ. Trong giai đoạn tiến triển, các tổn thương tăng lên và mở rộng, phát triển thành nhiều GGO cũng như tổn thương đông đặc xâm nhập ở cả hai phổi. Trong giai đoạn bệnh nặng, người ta thấy có thể thấy có sự đông đặc phổi lớn và hình ảnh "phổi trắng", nhưng tràn dịch màng phổi rất hiếm. Trong giai đoạn lui bệnh, các GGO và vùng phổi đông đặc đã được hấp thu hoàn toàn, và các tổn thương bắt đầu chuyển thành dạng xơ hóa.

Trong một nghiên cứu theo dõi tiến cứu phân tích 366 lần chụp CT nối tiếp ở 90 bệnh nhân bị viêm phổi COVID-19, mức độ bất thường của phổi tiến triển nhanh chóng và đạt đến đỉnh điểm tại ngày bệnh 6-11 (Wang 2020). Tổn thương chiếm ưu thế sau khi khởi phát triệu chứng trong nghiên cứu này là tổn thương kính mờ GGO (45-62%). Khi viêm phổi tiến triển, các khu vực tổn thương mở rộng và phát triển thành sự đông đặc lan tỏa ở cả hai phổi trong vài ngày (Guan 2020).

Hầu hết bệnh nhân xuất viện đều còn tổn thương trên kết quả CT lần cuối cùng (Wang 2020). Các nghiên cứu với thời gian theo dõi lâu hơn là cần thiết để đánh giá tổn thương phổi lâu dài hoặc vĩnh viễn bao gồm cả xơ hóa, như đã thấy với bệnh SARS và MERS. Xơ phổi được dự đoán là yếu tố chính dẫn đến suy giảm chức năng phổi và suy giảm chất lượng cuộc sống ở những người sống sót và hồi phục sau COVID-19. Cần nhiều nghiên cứu hơn về mối tương quan của các phát hiện trên CT với mức độ nghiêm trọng và diễn triển lâm sàng, giá trị tiên đoán của CT ban đầu hoặc những thay đổi mới xuất hiện với kế cục của bệnh và di chứng của tổn thương phổi cấp tính do COVID-19 (Lee 2020).

Lưu ý, CT ngực không được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân COVID-19, đặc biệt ở những người đủ khỏe để được điều trị tại nhà hoặc những người chỉ có thời gian xuất hiện triệu chứng ngắn (<2 ngày). Trong dịch COVID-19, một số lượng lớn bệnh nhân bị nhiễm bệnh hoặc nghi ngờ nhiễm bệnh tràn vào bệnh viện dẫn tới khối lượng công việc kiểm tra của khoa chẩn đoán hình ảnh tăng mạnh. Do đường lây truyền của SARS-CoV-2 là qua các giọt bắn và tiếp xúc gần, nên tránh chụp CT khi không cần thiết. Tổng quan về phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn trong dịch COVID-19 tại khoa chẩn đoán hình ảnh được đưa ra bởi An và cộng sự.

Siêu âm và PET

Một số chuyên gia cho rằng siêu âm phổi (Lung Ultrasound - LUS) có thể hữu ích, vì nó có thể cho phép thực hiện đồng thời thăm khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh phổi tại giường bởi cùng một bác sĩ (Buonsenso 2020, Soldati 2020). Những lợi thế tiềm năng của LUS bao gồm tính di động, đánh giá ngay tại giường, an toàn và khả năng lặp lại trong quá trình theo dõi. Kinh nghiệm đặc biệt từ Ý với siêu âm phổi như một công cụ đầu tay đã cải thiện đánh giá sự tổn thương của phổi, và cũng có thể làm giảm việc sử dụng X-quang và CT ngực. Một hệ thống tính điểm theo vùng và kiểu siêu âm đã được công bố (Vetrugno 2020). Tuy nhiên, vai trò chẩn đoán và tiên lượng của LUS trong COVID-19 là không chắc chắn.

Liệu có bất kỳ giá trị lâm sàng tiềm năng nào của các kỹ thuật hình ảnh khác như PET/CT 18F-FDG để chẩn đoán phân biệt trong các trường hợp phức tạp vẫn chưa rõ ràng (Deng 2020, Qui 2020).

Tài liệu tham khảo

Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** Radiology. 2020 Feb 26:200642. PubMed: https://pubmed.gov/32101510. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642

Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. **Serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32209526. Full-text: https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT**. Radiology. 2020:200823. [PMID: 32155105] doi:10.1148/radiol.2020200823

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** Radiology. 2020 Mar 10:200823. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. PubMed: https://pubmed.gov/32083643. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565

Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** Radiology. 2020 Feb 20:200463. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463.

Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32203708. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf. Accessed 27 March 2020.

Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** J Clin Microbiol. 2020 Mar 4. PubMed: https://pubmed.gov/32132196. Full-text: https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20

Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: https://pubmed.gov/31986261. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9

Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32243255. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200839

Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** Ann Intern Med. 2020, March 30. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples

Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. **Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review.** Ann Intern Med. 2020 Apr 13. pii: 2764737. PubMed: https://pubmed.gov/32282894. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1301.

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). PubMed: https://pubmed.gov/31992387. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar 21. PubMed:

https://pubmed.gov/32198615. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1

Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. **Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR**. Radiology. 2020 Feb 19:200432. PubMed: https://pubmed.gov/32073353. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432

Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 24:W1-W2. PubMed: https://pubmed.gov/32208010. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population**. N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32289214. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100.

Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 21. PubMed: https://pubmed.gov/32198501. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310

Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. **Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818370. PubMed: https://pubmed.gov/32271374. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416.

Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** J Infect. 2020 Feb 21. PubMed: https://pubmed.gov/32092387. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008

He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19**. Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: https://pubmed.gov/32296168. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5.

Hope MD, Raptis CA, Henry TS. **Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don´t Rush the Science**. Ann Intern Med. 2020 Apr 8. pii: 2764546. PubMed: https://pubmed.gov/32267912. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1382.

Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Feb 28:1-5. PubMed: https://pubmed.gov/32108495. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969

Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients**. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32293905. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE

Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** Radiology. 2020 Apr 17:201343. PubMed: https://pubmed.gov/32301646. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343

Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: https://pubmed.gov/32240537. Full-text: https://doi.org/10.1111/vox.12925

Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA. 2020 Feb 27. PubMed: https://pubmed.gov/32105304. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783

Lee EYP, Ng MY, Khong PL. **COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):384-385. PubMed: https://pubmed.gov/32105641. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1

Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease.** Acad Radiol. 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: https://pubmed.gov/32204987. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003

Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 4:1-7. PubMed: https://pubmed.gov/32130038. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954

Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19**. J Med Virol. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32219885. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25786

Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32199493. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2

Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: https://pubmed.gov/32196430. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095

Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance.** Respirology. 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: https://pubmed.gov/16423201. Full-text: https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x

Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, et al. **A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic**. Clin Radiol. 2020 May;75(5):329-334. PubMed: https://pubmed.gov/32265036. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008.

Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32267220.

Pan Y, Long L, Zhang D, et al. **Potential false-negative nucleic acid testing results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads**. Clin Chem. 2020 Apr 4. pii: 5815979. PubMed: https://pubmed.gov/32246822. Full-text: https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa091

Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24. PubMed: https://pubmed.gov/32105638. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4

Petherick A. **Developing antibody tests for SARS-CoV-2.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1101-1102. PubMed: https://pubmed.gov/32247384. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1

Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb 22. PubMed: https://pubmed.gov/32088847. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w

Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection.** Clin Infect Dis 2020, April 2. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375

Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. **Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date**. AJR Am J Roentgenol. 2020 Apr 16:1-4. PubMed: https://pubmed.gov/32298149. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202

Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. **An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement**. Clin Radiol. 2020 May;75(5):323-325. PubMed: https://pubmed.gov/32216962. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: https://pubmed.gov/32241023. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377

Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 14:1-7. PubMed: https://pubmed.gov/32174129. Full-text: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034

Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastri E. **Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 16. pii: 5820874. PubMed: https://pubmed.gov/32297915. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445

Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: https://pubmed.gov/32105637. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** J Ultrasound Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198775. Full-text: https://doi.org/10.1002/jum.15284

Song C, Wang Y, Li W, et al. **Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients**. Biol Reprod. 2020 Apr 16. pii: 5820830. PubMed: https://pubmed.gov/32297920. Full-text: https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa050

Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: https://pubmed.gov/32211755. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322

To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: https://pubmed.gov/32213337. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19.** Echocardiography. 2020 Apr 1. PubMed: https://pubmed.gov/32239532. Full-text: https://doi.org/10.1111/echo.14664

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** JAMA. 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: https://pubmed.gov/32159775. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786

Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**. Clin Chem. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: https://pubmed.gov/32282874.

Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** Radiology. 2020 Mar 19:200843. PubMed: https://pubmed.gov/32191587. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843

WHO. **Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020.** Full-text: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501

Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: https://pubmed.gov/32235945. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: https://pubmed.gov/32199469. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2

Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. **Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection**. J Med Virol. 2020;1-6. https://doi.org/10.1002/jmv.25725.

Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence**. J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: https://pubmed.gov/32270882. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25855

Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** J Infect. 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: https://pubmed.gov/32209385. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012

Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** Radiology. 2020 Feb 12:200343. PubMed: https://pubmed.gov/32049601. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343

Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: https://pubmed.gov/32232429. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207

Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. **Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818308. PubMed: https://pubmed.gov/32271376. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351

Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: https://pubmed.gov/32221523. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345

Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: https://pubmed.gov/32266381. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398

Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed:

https://pubmed.gov/32221519. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344

Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: https://pubmed.gov/32074444. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737

6. Biểu hiện lâm sàng

Christian Hoffmann
Bernd Sebastian Kamps

Sau thời gian ủ trung bình khoảng 5 ngày (khoảng từ 2 đến 14 ngày), các triệu chứng điển hình bắt đầu xuất hiện như ho khan và sốt nhẹ (từ 38,1°C - 39°C hay 100.5 - 102.1°F) thường kèm theo mất vị giác và khứu giác. Trong giai đoạn tiến triển của bệnh, bệnh nhân có thể cảm thấy khó thở và có thể phải thở máy.

Kết quả cận lâm sàng của các bệnh nhân nhiễm COVID-19 cho thấy có giảm số lượng bạch cầu lympho. Ở những bệnh nhân tử vong, nồng độ D-dimer, ferritin huyết thanh, lactate dehydrogenase huyết thanh và IL-6 tăng so với những người khỏi bệnh.

Kết quả bệnh tình COVID-19 thường khó có thể dự đoán được, đặc biệt là ở bệnh nhân lớn tuổi và có bệnh lý đi kèm. Các thể lâm sàng có thể xuất hiện từ hoàn toàn không có triệu chứng đến nhanh chóng chuyển nặng. Phần lớn dữ liệu lâm sàng hiện tại vẫn dựa vào kinh nghiệm từ Trung Quốc (Bảng 1 cung cấp một cái nhìn tổng quát về những nghiên cứu quan trọng nhất). Với sự lây lan nhanh chóng của dịch bệnh ở châu Âu và châu Mỹ, chúng ta sẽ sớm biết liệu những kinh nghiệm từ Trung Quốc có hữu ích trong tình hình dịch bệnh tại các nước khác hay không.

Thời gian ủ bệnh

Một phân tích tổng hợp gồm 181 trường hợp được chẩn đoán mắc COVID-19 xác định được thời điểm phơi nhiễm và thời điểm khởi phát triệu chứng, ước tính thời gian ủ bệnh trung vị là 5,1 ngày với độ tin cậy 95%, từ 4,5 đến 5,8 ngày (Lauer 2020). Các tác giả ước tính rằng 97,5% người mắc bệnh sẽ xuất hiện triệu chứng trong vòng 11,5 ngày (8,2 đến 15,6 ngày). Trong khi đó,

dưới 2,5% người nhiễm bệnh sẽ xuất hiện các triệu chứng trong vòng 2,2 ngày. Tuy nhiên, những ước tính này ngụ ý rằng, theo các giả định ước lượng, 101 trên mỗi 10.000 trường hợp sẽ xuất hiện các triệu chứng sau 14 ngày theo dõi hoặc cách ly. Một phân tích khác về 158 trường hợp được xác nhận bên ngoài Vũ Hán ước tính thời gian ủ bệnh trung vị rất giống nhau là 5.0 ngày (độ tin cậy 95%, 4,4 đến 5,6 ngày), với phạm vi từ 2 đến 14 ngày (Linton 2020). Trong một phân tích chi tiết 36 trường hợp liên quan đến ba trường hợp nhiễm bệnh đầu tiên tại các ổ dịch ở Singapore, thời gian ủ bệnh trung bình là 4 ngày với phạm vi từ 1-11 ngày (Pung 2020). Từ những nghiên cứu trên cho thấy rằng thời gian ủ bệnh trung bình khoảng 4 – 6 ngày phù hợp với các chủng vi rút corona khác như SARS hoặc MERS (Virlogeux 2016).

Lưu ý, thời gian từ khi tiếp xúc đến khi khởi phát sự nhiễm trùng (thời gian tiềm ẩn) có thể ngắn hơn. Có rất nhiều nghi ngờ về việc vi rút SARS-CoV-2 có thể lây truyền vào cuối thời kì ủ bệnh (Li 2020). Trong một nghiên cứu dọc (Longitudinal study), tải lượng vi rút tăng cao 2-3 ngày trước khi xuất hiện triệu chứng và đạt đỉnh vào 0,7 ngày trước khi xuất hiện triệu chứng. Các tác giả trên *Nature Medicine* ước tính khoảng 44% (KTC 95%, từ 25-69%) của tất cả các ca nhiễm trùng thứ phát là do những bệnh nhân nhiễm không triệu chứng (He 2020).

Triệu chứng

Sốt, ho, khó thở

Phần lớn các trường hợp (xem các triệu chứng ở bảng bên dưới) nhiễm COVID-19 có biểu hiện các triệu chứng lâm sàng. Trong nghiên cứu lớn nhất được công bố cho đến nay (Guan 2020, xem Bảng 1 và 2), sốt là triệu chứng phổ biến nhất được ghi nhận ở 88,7% bệnh nhân với nhiệt độ tối đa trung vị là 38,3°C, chỉ có 12,3% bệnh nhân có nhiệt độ >39°C. Bệnh nhân không sốt có vẻ thường gặp hơn so với nhiễm các vi rút corona khác như SARS

hoặc MERS; dù vậy, triệu chứng sốt đơn độc có thể không đủ để phát hiện các trường hợp nhiễm bệnh trong việc giám sát cộng đồng. Triệu chứng thường gặp thứ 2 ở các bệnh nhân này là ho, được ghi nhận ở khoảng hai phần ba tổng số bệnh nhân.

Trong nghiên cứu từ Vũ Hán trên 191 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng (Zhou 2020), trong số những người sống sót, thời gian sốt trung bình là 12 ngày (khoảng từ 8-13 ngày) và ho kéo dài 19 ngày (IQR là 12-23 ngày). Khó thở cũng cũng là một triệu chứng phổ biến, đặc biệt là trong trường hợp nặng (Bảng 2). Đau cơ, ớn lạnh và đau đầu cũng có thể xảy ra.

Trong một phân tích tổng hợp (meta-analysis) về COVID-19 trong các bài báo được xuất bản tính đến ngày 23 tháng 2, sốt (88,7%), ho (57,6%) và khó thở (45,6%) là những biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất (Rodrigues - Morales 2020). Một bài tổng quan khác cũng cho thấy các triệu chứng này chiếm tỷ lệ lần lượt là 88,5%; 68,6% và 21,9% (Li 2020). Như đã thể hiện ở Bảng 1, một số điểm khác biệt giữa bệnh nhân nặng và không nặng là khá rõ ràng. Trong nghiên cứu trên bệnh nhân COVID-19 nặng ở Vũ Hán, phân tích đa biến cho thấy tỉ lệ nhịp thở >24 lần/phút tại thời điểm nhập viện của nhóm tử vong cao hơn (63% so với 16%). Một nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ khó thở và sốt cao trên 39^{O}C cao hơn ở các bệnh nhân lớn tuổi so với những người trẻ (Lian 2020).

Rất nhiều triệu chứng đã được mô tả trong các tuần vừa qua cho thấy COVID-19 là một bệnh phức tạp không đơn thuần chỉ biểu hiện nhiễm trùng ở đường hô hấp. Các triệu chứng có thể không đặc hiệu và cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh nhiễm trùng, bệnh đường hô hấp khác, do đó việc thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng trên từng bệnh nhân là cần thiết. Các triệu được mô tả bên dưới.

Bảng 1. Những đặc điểm chính của bệnh nhân các nghiên cứu lâm sàng nổi bật

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
n	1.099 Trung Quốc	73.314 Trung Quốc	634 Nhật Bản	191 Vũ Hán (Trung Quốc)
Tuổi (trung vị)	47 (IQR 35-58)	NA	58	56 (IQR 46-67)
Nhóm tuổi già	15,1% (> 65 tuổi)	11,9% (> 70 tuổi)	75,1% (> 60 tuổi)	NA
Bệnh nặng	15,7% (theo định nghĩa Viêm phổi cộng đồng)	18,6% (nặng hơn *viêm phổi nhẹ*)	NA	NA
Tử vong	1.4% (15)*	2,3% (1.023)	1,1% (7 **)	28,3%

* Thời gian theo dõi ngắn, kết quả điều trị chưa được ghi nhận tại thời điểm nghiên cứu.

** Thời gian theo dõi dài

Nghiên cứu của Guan (N Engl J Med) là nghiên cứu đoàn hệ lâm sàng lớn nhất cho đến nay với 1.099 bệnh nhân được ghi nhận tương đối tốt từ 552 bệnh viện ở 30 tỉnh của Trung Quốc, được nhập viện từ ngày 29 tháng 1 (Guan 2020).

Nghiên cứu thứ hai (Wu 2020) là một báo cáo từ CDC Trung Quốc, tóm tắt những gì đã xảy ra trong những tuần đầu tiên.

Nghiên cứu thứ ba mô tả một ổ dịch trên tàu Diamond Princess (Mizumoto 2020). Nghiên cứu thứ tư báo cáo từ các bệnh nhân COVID-19 nặng nhập viện ở Vũ Hán và đã có kết cục xác định (Zhou 2020).

Triệu chứng tai mũi họng (bao gồm mất vị giác)

Mặc dù các triệu chứng hô hấp trên như chảy nước mũi, nghẹt mũi, hắt hơi và đau họng tương đối ít gặp, các nghiên cứu gần đây đã báo cáo triệu chứng giảm hoặc mất khứu giác có thể là triệu chứng sớm của bệnh (Luers 2020, Gane 2020). Một điều thú vị là các triệu chứng tai mũi họng dường như phổ biến hơn ở châu Âu so với châu Á. Tuy nhiên vẫn chưa có bằng chứng chứng minh chúng thật sự khác biệt hay đơn thuần là do các số liệu từ Trung Quốc không đầy đủ. Đây là những số liệu chính xác từ Châu Âu:

Trong số 417 bệnh nhân COVID-19 nhẹ đến trung bình (từ 12 bệnh viện Châu Âu), 86% bệnh nhân rối loạn chức năng khứu giác và 88% rối loạn chức năng vị giác (Lechien 2020). Đại đa số là mất khứu giác (khứu giác bị giảm chức năng, rối loạn chức năng hoặc ảo giác mùi cũng đã xảy ra), tỷ lệ phục hồi khứu giác sớm khoảng 44%. Nữ giới bị ảnh hưởng nhiều hơn nam giới. Rối loạn chức năng khứu giác xuất hiện trước (12%), cùng lúc (23%) hoặc sau (65%) sự xuất hiện của các triệu chứng khác. Các triệu chứng mất khứu giác hoặc rối loạn vị giác xuất hiện đột ngột nên được coi là triệu chứng quan trọng của COVID-19.

Cúm cộng với mất khứu giác là COVID-19". Trong số 263 bệnh nhân phát bệnh vào tháng 3 (tại một trung tâm duy nhất ở San Diego) có triệu chứng giống cúm, mất khứu giác được tìm thấy ở 68% bệnh nhân COVID-19 (n = 59), so với chỉ 16% ở bệnh nhân âm tính (n = 203). Suy giảm khứu giác và vị giác có liên quan độc lập và mạnh mẽ với bệnh nhân dương tính (Mất vị giác: tỉ số số chênh hiệu chỉnh là 11, KTC 95% từ 5 - 24). Ngược lại, đau họng có liên quan độc lập với kết quả âm tính (Yan 2020).

Các triệu chứng và vấn đề về tim mạch

Ngày càng có nhiều bằng chứng về tác động trực tiếp và gián tiếp của SARS-CoV-2 trên tim, đặc biệt ở những bệnh nhân có

bệnh tim từ trước (Bonow 2020). SARS-CoV-2 có khả năng lây nhiễm trên tế bào cơ tim, pericyte và nguyên bào sợi thông qua con đường ACE2 dẫn đến tổn thương cơ tim, nhưng cơ chế bệnh sinh đó vẫn chưa được chứng minh (Hendren 2020). Giả thuyết thứ hai để giải thích tổn thương cơ tim liên quan đến COVID-19 do dư thừa cytokine và/hoặc cơ chế trung gian kháng thể. Trên lâm sàng, COVID-19 có thể biểu hiện hội chứng tim mạch cấp tính (gọi tắt là "ACovCS"). Nhiều trường hợp ACovCS đã được mô tả, không chỉ với các triệu chứng lồng ngực điển hình mà còn các biểu hiện tim mạch rất đa dạng. Troponin là một trong những chỉ số quan trọng (xem bên dưới). Trong một báo cáo hàng loạt ca bệnh, 18 bệnh nhân COVID-19 có đoạn ST chênh lên, có sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng, tỷ lệ bệnh tim không thuyên tắc cao, và có tiên lượng xấu. 6/9 bệnh nhân được phát hiện thuyên tắc sau khi chụp mạch vành. Điều đáng chú ý là tất cả 18 bệnh nhân D-dimer đều tăng cao (Bangalore 2020).

Ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành điển hình, COVID-19 cũng nên được xem xét trong phần chẩn đoán phân biệt ngay cả không có sốt hoặc ho (Fried 2020, Inciardi 2020).

Triệu chứng tiêu hóa

Trong các nghiên cứu của Trung Quốc, các triệu chứng tiêu hóa ít xuất hiện. Trong một phân tích gộp (meta-analysis) của 60 nghiên cứu với 4.243 bệnh nhân, tỷ lệ gộp những người có các triệu chứng tiêu hóa là 18% (KTC 95%, 12% - 25%); tỷ lệ này trong các nghiên cứu ở Trung Quốc thấp hơn các nước khác. Trong số 393 bệnh nhân đầu tiên liên tiếp được đưa vào hai bệnh viện ở thành phố New York, tiêu chảy (24%), buồn nôn và nôn (19%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với các báo cáo từ Trung Quốc (Gidel 2020). RNA vi rút trong phân được phát hiện thường xuyên hơn ở những người bị tiêu chảy (Cheung 2020). Cũng giống như các triệu chứng tai mũi họng, vẫn chưa rõ liệu sự khác biệt này chỉ là do khoảng cách địa lý hay do sự khác biệt trong cách báo cáo.

Triệu chứng thần kinh

Sự tấn công vào hệ thần kinh đã được chứng minh là một đặc điểm chung của vi rút corona ở người. Những vi rút này có thể tấn công hành não thông qua các synapse từ phổi và đường hô hấp. Liên quan đến SARS-CoV-2, ngoài các triệu chứng sớm xuất hiện ở khứu giác (xem ở trên) cần đánh giá thêm các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương. Biến chứng thần kinh muộn tiềm ẩn ở bệnh nhân COVID-19 đã khỏi bệnh có thể xảy ra (Baig 2020). Trong một nghiên cứu hồi cứu, quan sát một loạt trường hợp cho thấy 78/214 bệnh nhân (36%) có các biểu hiện thần kinh, từ các triệu chứng đặc hiệu (mất khứu giác hoặc vị giác, bệnh ở cơ và đột quỵ) đến các triệu chứng ít đặc hiệu hơn (nhức đầu, suy giảm ý thức, chóng mặt hoặc co giật). Người ta chưa rõ liệu các triệu chứng kém đặc hiệu này có phải là biểu hiện của bệnh hay không (Mao 2020).

Các triệu chứng thần kinh xuất hiện phổ biến hơn ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng. Trong một quan sát nhiều ca gồm 58 bệnh nhân, ARDS do nhiễm SARS-CoV-2 có liên quan đến bệnh lý ở não, kích động và lú lẫn, và các triệu chứng của bó vỏ-gai. Hiện tại vẫn chưa rõ những biểu hiện nào trong số này là do tình trạng nặng của bệnh lý ở não, do các cytokine, hoặc tác động của việc sử dụng hay ngưng thuốc, và những biểu hiện nào là đặc trưng của nhiễm SARS-CoV-2 (Helms 2020).

Các triệu chứng, biểu hiện khác và không điển hình

Trong một báo cáo loạt ca bệnh tại Trung Quốc, có 12/38 bệnh nhân (chiếm 32%, chủ yếu là bệnh nhân nặng) xuất hiện các triệu chứng ở mắt giống viêm kết mạc, bao gồm sung huyết kết mạc, phù kết mạc, chảy nước mắt (sống) hoặc tăng dịch tiết. Hai bệnh nhân trong số họ có kết quả PCR dương tính với COVID-19 từ phết dịch kết mạc (Wu 2020).

Các triệu chứng lâm sàng mới liên tục được báo cáo trong đại dịch. Các bệnh nhân nhiễm bệnh mà không có triệu chứng rõ rệt, đặc biệt là ở người cao tuổi, cho thấy tầm quan trọng của việc mở rộng chỉ định xét nghiệm trong bối cảnh đại dịch (Niken 2020).

Các dấu hiệu nhiễm trùng khác như viêm xung huyết họng, viêm amidan, phì đại các hạch bạch huyết hoặc phát ban gần như không được ghi nhận. Các triệu chứng của bệnh thường không đặc hiệu, do đó cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh nhiễm trùng hoặc bệnh lý đường hô hấp khác mà không thể phân biệt nếu chỉ dựa vào lâm sàng.

Kết quả xét nghiệm

Các kết quả xét nghiệm chính được thống kê bởi một nghiên cứu đoàn hệ lớn từ Trung Quốc (Guan 2020) thể hiện trong Bảng 2. Thống kê cho thấy tại thời điểm nhập viện, có 83,2% bệnh nhân giảm số lượng bạch cầu lympho, 36,2% giảm tiểu cầu và 33,7% giảm bạch cầu. Trong hầu hết các bệnh nhân, CRP tăng vừa phải; nồng độ alanine aminotransferase (ALT) và D-dimer tăng trong một số ít các trường hợp; hầu hết bệnh nhân có procalcitonin bình thường khi nhập viện.

Những bệnh nhân nặng có các chỉ số xét nghiệm bất thường rõ rệt hơn những người chỉ mắc bệnh nhẹ (bao gồm giảm số lượng bạch cầu lympho). Sự thay đổi về các chỉ số xét nghiệm này cũng đã được ghi nhận trong một nghiên cứu hồi cứu lớn ở Vũ Hán với sự giảm số lượng tế bào lympho và số lượng bạch cầu ở những bệnh nhân tử vong. Những bệnh nhân này cũng có nồng độ D-dimer, ferritin huyết thanh, high-sensitive troponin I của tim, lactate dehydrogenase huyết thanh và IL-6 tăng cao rõ rệt so với những người sống sót (Zhou 2020). Đặc biệt, chỉ số D-dimer dường như có giá trị tiên lượng. Trong nghiên cứu ở Vũ Hán, tất cả các bệnh nhân sống sót đều có nồng độ D-dimer thấp trong thời gian nằm viện, trong khi ở những bệnh nhân tử vong thì

các chỉ số này có xu hướng tăng cao vào ngày thứ 10. Trong một phân tích đa biến, D-dimer >1μg/mL được cho là chỉ số duy nhất liên quan đến tử vong tại bệnh viện có ý nghĩa thống kê, với tỷ số Odds là 18,4 (2,6-129, p = 0,003). Tuy nhiên, D-dimer cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân tử vong do nhiễm trùng huyết. Nhiều người trong số này đã chết vì nhiễm trùng huyết trong nghiên cứu ở Vũ Hán.

Bảng 2. Tỷ lệ phần trăm của các triệu chứng trong nghiên cứu đoàn hệ lớn nhất cho đến nay (Guan 2020). Mức độ nghiêm trọng của bệnh được phân loại theo Hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (Metlay 2019).

Triệu chứng lâm sàng	Tất cả	Bệnh nặng	Bệnh nhẹ
Sốt,%	88,7	91,9	88,1
Ho,%	67,8	70,5	67,3
Mệt mỏi,%	38,1	39,9	37,8
Đàm,%	33,7	35,3	33,4
Khó thở,%	18,7	37,6	15,1
Đau cơ hoặc đau khớp,%	14,9	17,3	14,5
Đau họng,%	13,9	13,3	14,0
Đau đầu,%	13,6	15,0	13,4
Ớn lạnh,%	11,5	15,0	10,8
Buồn nôn hoặc nôn,%	5,0	6,9	4,6
Nghẹt mũi,%	4,8	3,5	5,1
Tiêu chảy,%	3,8	5,8	3,5
Hình ảnh học			
Bất thường trên X-quang,%	59,1	76,7	54,2
Bất thường trên CT,%	86,2	94,6	84,4
Kết quả xét nghiệm			
WBC <4.000 mỗi mm^3 ,%	33,7	61,1	28,1
Tế bào lympho <1.500 mỗi mm^3 ,%	83,2	96,1	80,4
Tiểu cầu <150.000 mỗi mm^3,%	36,2	57,7	31,6
CRP ≥ 10 mg/L,%	60,7	81,5	56,4
Lactate dehydrogenase ≥ 250 U/L,%	41,0	58,1	37,1
AST> 40 U/L,%	22,2	39,4	18,2
D-dimer ≥ 0,5 mg/L,%	46,6	59,6	43,2

Số lượng tế bào lympho thấp và LDH cao cũng cũng là một yếu tố nguy cơ (chưa được xác nhận) để tiên lượng diễn tiến của bệnh (Ji 2020). Giảm số lượng tiểu cầu phụ thuộc vào nhiều nguyên nhân (Review: Xu 2020).

Ngoài số lượng tế bào lympho thấp, LDH và D-dimer, một phân tích gộp (meta-analysis) 341 bệnh nhân cho thấy nồng độ troponin I của tim chỉ tăng đáng kể trong bệnh nhân bị COVID-19 nặng (Lippi 2020). Vẫn cần xem xét liệu nồng độ troponin có nên được sử dụng như một yếu tố tiên lượng trên bệnh nhân nhiễm COVID-19 hay không. Một bài tổng quan chi tiết về cách diễn giải sự gia tăng nồng độ Troponin ở bệnh nhân COVID-19 vừa được công bố (Chapman 2020).

Trong một nghiên cứu quan sát hồi cứu khác của 69 bệnh nhân bị COVID-19 nặng, cho thấy giảm nồng độ interleukin-6 (IL-6) liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị, trong khi sự gia tăng của IL-6 xảy ra khi bệnh diễn tiến xấu. Các tác giả kết luận rằng sự thay đổi nồng độ của IL-6 có thể được sử dụng với vai trò là một chỉ dấu (marker) trong việc theo dõi điều trị bệnh nhân mắc COVID-19 nặng (Liu 2020).

Có một vài dữ liệu về hậu quả lên hệ miễn dịch từ hai nghiên cứu hồi cứu về 21 và 44 bệnh nhân mắc COVID-19 âm tính với HIV, cho thấy số lượng tế bào CD4+ T- giảm đáng kể ở hầu hết bệnh nhân, nhất là ở các bệnh nhân nặng thì sự suy giảm này càng rõ rệt hơn, thậm chí ít hơn 200 tế bào CD4+ T-/µl (Chen 2020, Quin 2020). Một nghiên cứu lớn khác về SARS-CoV cho thấy giảm bạch cầu kéo dài trước khi trở lại bình thường sau năm tuần, với số lượng tế bào CD4+ T- trung bình thấp nhất là 317 tế bào/µl (He 2005). Tuy nhiên cho đến nay, người ta vẫn chưa chứng minh được giá trị lâm sàng của nó.

Chẩn đoán hình ảnh

Các kết quả chính trên X-quang ngực và CT là hình ảnh viêm phổi không điển hình. Các bất thường CT chiếm ưu thế điển hình là hình ảnh đám mờ dạng kính mờ (ground-glass opacities) hai thùy nhưng thường phân bố ở vùng ngoại vi và đáy phổi, ngoài ra còn có thể xuất hiện đông đặc phổi, hoặc cả hai đặc điểm trên (Pan 2020). Những phát hiện trên Hình ảnh học được mô tả chi tiết hơn trong chương Chẩn đoán.

Trường hợp nhiễm không triệu chứng

Ở những bệnh nhân nhiễm không có triệu chứng, điều quan trọng là phân biệt những người nhiễm trùng mà chưa xuất hiện triệu chứng và những người vẫn không xuất hiện bất kì triệu chứng nào trong quá trình nhiễm bệnh. Những bệnh nhân nhiễm vi rút mặc dù không có bất kì triệu chứng gì nhưng họ vẫn có khả năng truyền vi rút cho người khác (Bai 2020, Rothe 2020). Trong một nghiên cứu từ miền Bắc nước Ý, tải lượng vi rút trong mẫu phết dịch mũi giữa người nhiễm không triệu chứng và có triệu chứng khác nhau không đáng kể, cho thấy cùng một khả năng truyền vi rút (Cereda 2020). Trong một ổ dịch bùng phát tại một cơ sở điều trị dài hạn, 13/23 bệnh nhân được xét nghiệm dương tính không có triệu chứng hoặc chưa xuất hiện triệu chứng tại thời điểm xét nghiệm (Kimball 2020).

Trong lúc các bác sĩ cần để ý đến những người nhiễm không triệu chứng, rất khó để đánh giá được tỉ lệ thật sự của những người không có bất kì triệu chứng nào trong suốt quá trình nhiễm bệnh. Dữ liệu tốt nhất có lẽ đến từ 3.600 người trên tàu du lịch Diamond Princess (Mizumoto 2020) đã trở thành đối tượng nghiên cứu không tự nguyện trong "một nghiên cứu được kiểm soát tốt", trong nghiên cứu này hành khách và thủy thủ đoàn trở thành một đoàn hệ đồng nhất về điều kiện môi trường. Do điều kiện vệ sinh dịch tễ không được đảm bảo đã làm cho >700 người bị nhiễm bệnh trong khi con tàu bị cách ly ở cảng

Yokohama, Nhật Bản. Sau khi xét nghiệm một cách có hệ thống, đã xác nhận được 328 (51,7%) trong số 634 hành khách đầu tiên dương tính với COVID-19 mà không có triệu chứng. Thời gian ủ bệnh trong khoảng từ 5,5 đến 9,5 ngày, các tác giả tính tỷ lệ nhiễm không triệu chứng thực sự ở mức 17,9% (Mizumoto 2020).

Từ tổng số 565 công dân Nhật Bản di tản khỏi Vũ Hán, tỷ lệ nhiễm không triệu chứng được ước tính là 41,6% (Nishiura 2020). Trong một nghiên cứu khác về 55 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV không triệu chứng, các bệnh nhân phần lớn ở độ tuổi trung niên và có mối liên hệ khắn khít với các thành viên khác trong gia đình đã nhiễm bệnh (Wang 2020). Trong một nghiên cứu sàng lọc tiến hành ở Iceland, 44% bệnh nhân dương tính với SARS-CoV-2 nhưng không có triệu chứng, tuy nhiên một vài người trong số họ có thể chưa xuất hiện triệu chứng (Gudbjartsson 2020).

Tóm lại, những nghiên cứu sơ bộ cho thấy tỷ lệ nhiễm COVID-19 không triệu chứng chiếm khoảng 20-40% trong tổng số người nhiễm bệnh. Nhưng cũng có thể là chúng ta đã sai. Chỉ có nghiên cứu thực địa quy mô lớn dựa trên xét nghiệm huyết thanh mới có thể cung cấp được các số liệu chính xác.

Phân loại lâm sàng

Vẫn chưa có sự thông nhất về các tiêu chuẩn trong phân loại bệnh nhân nhiễm COVID-19 trên lâm sàng. Một nghiên cứu lâm sàng lớn của Guan phân loại nó thành bệnh nặng và không-nặng(Guan 2020), theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi cộng đồng ở người lớn, được xuất bản bởi Hiệp hội lồng ngực Hoa Kì và Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kì (Metlay 2019). Trong các định nghĩa được chấp nhận, bệnh được xem là nặng khi có 1 trong 2 tiêu chuẩn chính hoặc 3 tiêu chuẩn phụ trở lên. Tiêu chuẩn phụ bao gồm nhịp thở >30 lần/phút, tỷ lệ PaO2/FIO2 <250, thâm nhiễm nhiều tiểu thùy, lú lẫn/mất phương hướng, tăng urê huyết, giảm bạch cầu, giảm số lượng

tiểu cầu, hạ thân nhiệt, hạ huyết áp cần hồi sức tích cực. Tiêu chí chính bao gồm sốc nhiễm trùng cần dùng thuốc vận mạch hoặc suy hô hấp cần thở máy.

Một số tác giả (Wang 2020) đã sử dụng bảng phân loại gồm bốn mức độ:

1. Nhẹ: triệu chứng lâm sàng nhẹ và không có dấu hiệu viêm phổi trên chẩn đoán hình ảnh.
2. Trung bình: sốt và các triệu chứng hô hấp khác với biểu hiện viêm phổi trên chẩn đoán hình ảnh.
3. Nặng: bất kỳ triệu chứng nào sau đây: suy hô hấp, thiếu oxy máu (SpO2 ≤ 93%), khí máu động mạch bất thường: PaO2 <60mmHg, PaCO2> 50mmHg.
4. Nguy kịch: bất kỳ triệu chứng nào sau đây: suy hô hấp cần phải thở máy, sốc, kèm theo suy cơ quan cần theo dõi và điều trị tại ICU.

Trong báo cáo của CDC Trung Quốc, có sự tương đồng trong sử dụng các tiêu chuẩn phân loại mức độ nặng của bệnh (Wu 2020) mặc dù một số tác giả gộp mức độ số 1 và 2. Báo cáo này thống kê được có 81% trường hợp nhẹ và trung bình, 14% trường hợp nặng và 5% trường hợp nguy kịch. Trong khi đó các báo cáo sơ bộ từ Viện Y tế quốc gia Ý cho thấy 24,9% trường hợp nặng và 5,0% trường hợp nguy kịch (Livingston 2020). Tuy nhiên, các con số này được cho là đánh giá quá cao gánh nặng bệnh tật, so với số lượng rất ít các trường hợp được chẩn đoán tại Ý vào thời điểm đó. Trong số 7,483 nhân viên y tế tại Mỹ nhiễm COVID-19, tổng cộng 184 (2.1 - 4.9%) đã phải nhập vào ICU. Tỷ lệ cao hơn rõ rệt ở các nhân viên y tế trên 65 tuổi, đạt 6.9–16.0% (CDC 2020).

Kết quả

Chúng ta đang phải đối mặt với sự gia tăng nhanh chóng số ca nặng và tử vong trong đại dịch này. Hai câu hỏi lâm sàng khó

nhất nhưng cũng thường gặp nhất là: 1. Có bao nhiêu bệnh nhân sẽ trở nặng hoặc thậm chí tử vong do COVID-19? 2. Tỷ lệ chính xác của những trường hợp nhiễm bệnh không có triệu chứng là bao nhiêu? Chúng ta sẽ biết thêm về điều này trong thời gian ngắn sắp tới thông qua các nghiên cứu xét nghiệm huyết thanh học. Tuy nhiên, điều quan trọng là các nghiên cứu này được thiết kế và thực hiện cẩn thận, đặc biệt là để tránh các yếu tố sai lệch và gây nhiễu.

Tỷ lệ tử vong ca bệnh

Tỷ lệ tử vong ca bệnh (CFR – Case Fatality Rate) hoặc tỷ lệ tử vong do nhiễm bệnh (IFR – Infection Fatality Rate) rất khó đánh giá trong lúc đại dịch đang diễn biến phức tạp. CFR có thể cao hơn mức thật do số ca nhiễm bệnh không được báo cáo đầy đủ, cũng như thấp hơn mức thật do thời gian quan sát không đủ dài hoặc kết quả không xác định. Dịch bệnh có xu hướng giảm cũng một phần phản ánh những tiến bộ trong giám sát dịch tễ học. Tỉ lệ tử vong do COVID-19 nhiều khả năng được ước tính cao hơn thực tế, đặc biệt trong giai đoạn sớm của dịch khi có chúng ta còn chưa rõ về những ca nhiễm không triệu chứng, nhiễm trùng dưới lâm sàng và các yếu tố gây sai lệch, bao gồm cả các yếu tố gây sai lệch trong việc phát hiện, lựa chọn và báo cáo (Niforatos 2020).

Chia số người chết cho tổng số ca nhiễm (ngày 14 tháng 4, Ý : 13,2%, Thụy Điển 10,6%, Tây Ban Nha 10,4%, Hàn Quốc 2,2%, Đức 3,0%) là không phù hợp.

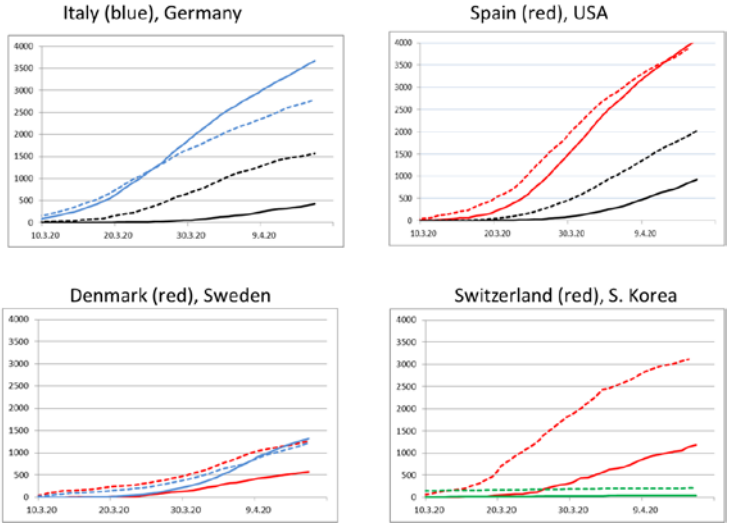
Bức tranh toàn cảnh của đại dịch phức tạp hơn nhiều và những tính toán đơn giản này dường như không phản ánh tỷ lệ tử vong thực sự ở mỗi quốc gia nếu không tính đến ba yếu tố khác:

1. Chính sách xét nghiệm (và tiềm lực xét nghiệm) của mỗi quốc gia. Đây là yếu tố quan trọng nhất. Càng ít người được xét nghiệm (mọi người dân, chỉ những người có triệu chứng, chỉ những người có triệu chứng nghiêm trọng) thì tỷ

lệ tử vong càng cao. Tại Đức, hệ thống xét nghiệm và những phòng xét nghiệm có năng lực cao đã được thiết lập nhanh chóng (Stafford 2020).

2. Tuổi của dân số và đặc biệt là nhóm dân số bị ảnh hưởng đầu tiên. Chẳng hạn, ở Ý, người già chiếm tỉ lệ cao trong số những người bị nhiễm vi rút trong tuần đầu tiên của dịch bệnh, so sánh với tại Đức (nơi nhiều người bị lây nhiễm SARS-CoV-2 khi đi trượt tuyết hoặc tại các lễ hội). Đáng chú ý hơn là nếu những địa điểm có nguy cơ cao (như nhà dưỡng lão) bị ảnh hưởng, các số ca tử vong ở quốc gia đó sẽ tăng đáng kể. Ví dụ, một ổ dịch ở Washington đã khiến 34 người chết trong số 101 bệnh nhân ở một cơ sở chăm sóc dài hạn (McMichael 2020) – bằng với số ca tử vong trên toàn nước Úc vào ngày 4 tháng 4, trong tổng số 5.635 trường hợp nhiễm COVID-19.
3. Giai đoạn dịch. Một số quốc gia đã đối mặt với dịch bệnh từ sớm, một số khác muộn hơn vài ngày hoặc vài tuần. Trong khi tỷ lệ tử vong chỉ phản ánh tỷ lệ nhiễm bệnh trong 2-3 tuần trước đó. Trong một nghiên cứu hồi cứu uy tín từ Vũ Hán, thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi chết là 18,5 ngày (IQR 15-22 ngày).

"Tỷ lệ tử vong" ở một số nước dựa trên những số người chết và số xét nghiệm được thực hiện được thể hiện trên Hình 1. Đường cong phản ánh năng lực sẵn sàng và năng lực xét nghiệm của mỗi quốc gia. Ví dụ như ở Thụy Điển, một đất nước ban đầu dựa vào "miễn dịch cộng đồng", khác biệt đáng kể với những nước xét nghiệm hàng loạt ngay từ khi dịch bệnh bắt đầu như Đức. Hoa Kỳ vẫn còn ở giai đoạn đầu, tại Hàn Quốc, dịch bệnh đã được ngăn chặn tương đối nhanh chóng bằng các biện pháp truy dấu nghiêm ngặt.



Hình 1. Số ca xét nghiệm cho kết quả dương tính (trong 1 triệu dân, được thể hiện bằng đường nét đứt) và số trường hợp tử vong (trong 1 triệu dân). "Tỷ lệ tử vong" đạt 10% tại điểm các đường cong giao nhau. Điều này đã xảy ra tại những nước như Tây Ban nha, Ý hoặc Thụy Điển, nhưng khó xảy ra tại các nước khác như Đức, Thụy Sĩ hay Đan Mạch.

Báo cáo vắn tắt từ CDC Trung Quốc cho thấy tỷ lệ tử vong là 2,3%, tương ứng 1.023 trong số 44.672 trường hợp được xác nhận (Wu 2020). Tỷ lệ tử vong tăng rõ rệt ở người lớn tuổi. Trong nhóm bệnh nhân từ 70 đến 79 tuổi, CFR là 8,0%, và ở nhóm người 80 tuổi trở lên có CFR là 14,8%. CFR cũng tăng ở nhóm mắc bệnh tim mạch (10,5%), bệnh hô hấp mãn tính (6,3%), tăng huyết áp (6,0%) và ung thư (5,6%). Trong số 1.716 nhân viên y tế, 14,8% số ca nhiễm được phân loại là nặng hoặc nguy kịch và 5 trường hợp tử vong đã được ghi nhận. Trong một nghiên cứu được cập nhật sau đó, 23/3.387 nhân viên y tế tại Trung Quốc đã chết, tương ứng với tỷ lệ tử vong là 0.68%. Độ tuổi trung vị là 55 (phạm vi từ 29 tới 72) và 11 trong số 23 nhân viên y tế tử vong là các nhân viên y tế về hưu được tuyển lại để chống dịch (Zhang

2020). Những nghiên cứu hiện tại tại Mỹ có tỷ lệ tương đồng, tỷ lệ tử vong ước tính là 0,3 – 0,6% (CDC 2020). Cho đến giữa tháng 4, đối với 27 nhân viên y tế đã chết vì COVID-19, có 18 người trên 54 tuổi. Tỷ lệ tử vong chung thấp có lẽ là do nhân viên y tế trẻ hơn và khỏe mạnh hơn, nhưng họ cũng đã được xét nghiệm sớm hơn và thường xuyên hơn. Tuy nhiên, những tỷ lệ này có thể phản ánh tốt hơn tỷ lệ CFR thực sự.

Một phân tích chuyên sâu 48.557 ca nhiễm và 2.169 ca tử vong từ tâm dịch Vũ Hán, cho thấy tỷ lệ thấp hơn (Wu 2020). Các tác giả ước tính nguy cơ tử vong trong tổng số ca nhiễm có triệu chứng (SCFR, xác suất tử vong sau khi xuất hiện triệu chứng) chỉ là 1,4% (0,9 - 2,1%). So với những người ở độ tuổi 30-59, những người dưới 30 tuổi và trên 59 tuổi có nguy cơ tử vong tương ứng gấp 0,6 (0,3-1,1) và 5,1 (4,2-6,1) lần, sau khi biểu hiện các triệu chứng (Wu 2020). Các nhóm nghiên cứu khác đã xác nhận những tỉ lệ thấp hơn này (Verity 2020).

Một lần nữa, dữ liệu có giá trị nhất dường như đến từ tàu Diamond Princess. Tính đến ngày 17 tháng 4, tổng số ca nhiễm lên tới 712, trong đó 13 bệnh nhân đã chết dẫn đến CFR là 1,8%. Tuy nhiên, tỷ lệ này có thể sẽ tăng, vì ít nhất 7 bệnh nhân khác đang trong tình trạng nguy kịch (Moriarty 2020). Nếu tất cả ca nguy kịch ghi nhận ở lần theo dõi cuối cùng (14/4) tử vong, thì con số CFR sẽ lên đến 2,8%. Mặt khác, khoảng 75% bệnh nhân trên tàu Diamond Princess là từ 60 tuổi trở lên, nhiều người trong số họ ở độ tuổi tám mươi. Chiếu tỷ lệ tử vong tại Diamond Princess theo cấu trúc tuổi của dân số chung, rõ ràng là tỷ lệ tử vong có thể thấp hơn nhiều ở các nước có phố dân số rộng hơn. Tỷ lệ tử vong có thể trong khoảng 0,2 – 0,4%.

Tỷ lệ tử vong trong nhóm các nhân viên y tế được theo dõi tốt cũng tương đối gần với các tỷ lệ này (CDC 2020, Zhang 2020). Một lần nữa, chúng ta sẽ có thêm hiểu biết từ các ổ dịch giới hạn, ảnh hưởng đến dân số đồng nhất, chẳng hạn như tàu du lịch và tàu sân bay. Hai nghiên cứu lớn theo kiểu "thực địa ngẫu nhiên

không tự nguyện" đang diễn ra: hơn 600 thủy thủ bị nhiễm bệnh trên tàu sân bay Mỹ Theodore Roosevelt (một binh sĩ đã chết) và hơn 1.000 bệnh nhân COVID-19 trên tàu sân bay Pháp Charles de Gaulle. Những quần thể này có lẽ còn trẻ, khỏe mạnh và tương đồng nhiều hơn với dân số chung.

Yếu tố nguy cơ bệnh nặng

Từ khi dịch bắt đầu, tuổi cao đã được xác định là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với mức độ nghiêm trọng của bệnh (Huang 2020, Guan 2020). Tại Vũ Hán, có một sự phụ thuộc đáng kể và rõ ràng của tuổi với nhiễm trùng có triệu chứng (mẫn cảm) và nguy cơ tử vong, gấp nhiều lần trong mỗi trường hợp (Wu 2020). Theo Viện Y tế Quốc gia Ý, một phân tích về 2.003 ca tử vong đầu tiên, tuổi trung vị là 80,5 tuổi (IQR 74,3-85,9). Chỉ có 17 (0,8%) ca từ 49 tuổi trở xuống và 87,7% trên 70 tuổi (Livingston 2020). Gần đây, một nghiên cứu quan trọng khác đã nhấn mạnh độ nặng của COVID- 19 ở người lớn tuổi (McMichael 2020). Trong một vụ dịch được báo cáo ở Quận King, Washington, tổng cộng có 167 ca nhiễm đã được ghi nhận, trong đó có 101 bệnh nhân (tuổi trung vị 83 tuổi) tại một cơ sở chăm sóc dài hạn, 50 nhân viên y tế (tuổi trung vị 43 tuổi) và 16 người viếng thăm. Tỷ lệ tử vong trong nhóm bệnh nhân là 33,7% (34 trên 101) và 0% trong nhóm nhân viên y tế.

Bên cạnh tuổi, một số yếu tố nguy cơ khác đã được đánh giá trong đại dịch này. Theo nghiên cứu lâm sàng lớn nhất cho đến nay, một số bệnh nền như tăng huyết áp được xác định là yếu tố nguy cơ chính của độ nặng của bệnh và tử vong (Bảng 3).

Những nghiên cứu khác chỉ ra rằng tỷ lệ tử vong tăng ở bệnh nhân có bệnh nền như tăng huyết áp hoặc bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, trong phân tích đa biến của các bệnh nhân nhập viện do COVID-19 mức độ nặng, không có bệnh lý nền nào liên quan đáng kể đến tiên lượng bệnh (Zhou 2020).

Bảng 3: Tuổi và bệnh nền, tạp chí NEJM (Guan 2020)

	Tất cả	COVID-19 mức độ nặng	COVID-19 mức độ nhẹ - trung bình
Tuổi > 65	15.1	27.0	12.9
Tuổi < 50	56.0	41.7	58.7
Chưa từng hút thuốc	85.4	77.9	86.9
Tiền sử hút thuốc	14.5	22.1	13.1
COPD, %	1.1	3.5	0.6
Đái tháo đường, %	7.4	16.2	5.7
Tăng huyết áp, %	15.0	23.7	13.4
Bệnh mạch vành, %	2.5	5.8	1.8
Bệnh lý mạch máu não, %	1.4	2.3	1.2
Viêm gan B, %	2.1	0.6	2.4
Ung thư, %	0.9	1.7	0.8
Bệnh thận mạn, %	0.7	1.7	0.5
Suy giảm miễn dịch, %	0.2	0	0.2

Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu khác trên 487 bệnh nhân COVID-19 tại tỉnh Chiết Giang, Trung Quốc với dữ liệu lâm sàng chi tiết, các trường hợp nặng thường lớn tuổi hơn và thường là nam giới. Các trường hợp nặng có tỷ lệ tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tim mạch và bệnh lý ác tính cao hơn. Ngoài ra, nhóm này cũng ít tiếp xúc với khu vực dịch bệnh nhưng lại có số thành viên trong gia đình bị nhiễm bệnh nhiều hơn. Trong một phân tích đa biến, bên cạnh tuổi cao, giới tính nam (OR 3,68, 95% CI 1,75-7,75, p = 0,001) và có tăng huyết áp (OR 2,71, 95% CI 1,32-5,59, p = 0,007) là liên quan độc lập với mức độ bệnh khi nhập viện, bất chấp hiệu chỉnh thời gian đến lúc nhập viện (Shi 2020). Trong số 1.590 bệnh nhân nhập viện từ Trung Quốc đại lục, sau khi hiệu chỉnh theo tuổi và tình trạng hút thuốc, COPD (tỉ số rủi

ro Hazard Ratio 2,7, 95%CI 1,4-5,0), đái tháo đường (HR 1,6, 95% CI 1,03-2,5), tăng huyết áp (HR 1,6, 95% CI 1,1-2,3) và bệnh lý ác tính (HR 3,5, 95% CI 1,6-7,7) là các yếu tố nguy cơ của bệnh diễn tiến nặng (phải nhập ICU, thở máy hoặc tử vong) (Quan 2020). Trong số 393 bệnh nhân đầu tiên liên tiếp được đưa vào hai bệnh viện ở thành phố New York, bệnh nhân béo phì có nhiều khả năng phải thở máy (Gidel 2020).

Như đã trình bày ở bảng 3, tỷ lệ người đang hút thuốc cao hơn một chút ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng. Một phân tích gộp (meta-analysis) 5 nghiên cứu bao gồm 1.399 bệnh nhân chỉ cho thấy có một xu hướng nhưng không có mối liên hệ đáng kể nào giữa hút thuốc chủ động và mức độ nặng của COVID-19 (Lippi 2020). Tuy nhiên, các tác giả khác đã nhấn mạnh rằng dữ liệu hiện tại không cho phép đưa ra kết luận chắc chắn về mối liên quan của mức độ nghiêm trọng của COVID-19 với tình trạng hút thuốc (Berlin 2020).

Cho đến nay chưa có thang điểm đánh giá nguy cơ nào đáng tin cậy. Thang điểm CURB-65 được sử dụng trong viêm phổi mắc phải tại cộng đồng dường như không có nhiều ý nghĩa. Trong một nghiên cứu trên 208 bệnh nhân, một thang điểm mới đã được phát triển để dự đoán diễn tiến bệnh. Thang điểm dựa trên tuổi, bệnh nền, số lượng tế bào lympho và LDH và dường như hoạt động khá tốt, nhưng vẫn cần được xác nhận bởi các nghiên cứu lớn hơn (Ji 2020). Điều này cũng áp dụng cho các thang điểm khác, đôi khi chúng còn phức tạp hơn (Gong 2020).

Cần nhiều nghiên cứu hơn về các ảnh hưởng xấu của bệnh nền, đặc biệt là liên quan đến hệ thống renin-angiotensin- aldosterone (RAAS). Tăng huyết áp, bệnh tim mạch và đái tháo đường có chung cơ chế bệnh sinh liên quan đến RAAS và có thể có nhiều thông tin hữu ích về lâm sàng. Cụ thể, hoạt động của enzyme chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2 – Angiotensin-Converting enzyme 2) bị mất điều hòa (tăng) trong bệnh tim mạch (Hanff 2020). Vì sự xâm nhập vào tế bào của SARS-CoV-2 phụ thuộc vào ACE2

(Hoffmann 2020), nồng độ ACE2 tăng có thể làm tăng độc lực của SARS-CoV-2 ở phổi và tim.

Trong nghiên cứu lớn nhất tới nay trên 1.099 bệnh nhân với COVID-19, tăng huyết áp có liên quan tới gia tăng nguy cơ (42% so với 13%) mức độ nặng của bệnh (Guan 2020). Tuy nhiên, các thuốc điều trị bệnh nền không được ghi lại ở nghiên cứu này, một số hiệp hội y khoa và bài đánh giá đưa ra lời khuyên không nên ngừng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (Angiotensin converting enzyme inhibitor - ACEI) (Bavishi 2020, ESH 2020, Vaduganathan 2020).

Hơn nữa, sự liên kết của SARS-CoV-2 với ACE2 dường như dẫn đến sự mất cân bằng trong hệ thống RAS (RAAS). Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng sự mất cân bằng này thậm chí có thể bị ảnh hưởng theo hướng có lợi bởi các chất ức chế men chuyển Angiotensin (ACEI) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) trong quá trình viêm phổi (Gurwitz 2020, Sun 2020). Tính hợp lý sinh học của các tác dụng có lợi của thuốc ức chế RAAS rất hấp dẫn và một số thử nghiệm lâm sàng dùng losartan ở bệnh nhân mắc COVID-19 hiện đang được lên kế hoạch.

Gần đây, thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đã chỉ ra rằng không có tác dụng có hại của thuốc ức chế RAAS trong điều trị COVID-19. 42 trong số 417 bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Thâm Quyến đang điều trị thuốc hạ huyết áp, những bệnh nhân dùng các thuốc này có tỷ lệ bệnh nặng thấp hơn so với những người không mắc bệnh (5/17 so với 12/11) đồng thời nồng độ IL-6 trong máu ngoại vi có xu hướng thấp hơn (Meng 2020). Trong một nghiên cứu khác, bệnh nhân sử dụng chất ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) cũng không tăng nguy cơ mắc bệnh giai đoạn nặng (Wang 2020).

Khuynh hướng di truyền

COVID-19 biểu hiện lâm sàng hết sức đa dạng, từ hoàn toàn không có triệu chứng đến tử vong nhanh chóng. Trong một số

trường hợp, nó ảnh hưởng đến những người trẻ tuổi và khỏe mạnh, đây là nhóm mà độ nặng của bệnh không phải do tuổi tác hay bất kỳ bệnh nền nào tác động - chỉ cần nghĩ đến bác sĩ Trung Quốc Lý Văn Lượng (Li Wenliang), người đã chết ở tuổi 34 vì COVID-19 (xem chương Dòng thời gian). Cho đến nay, chỉ mới có những giả định. Liệu rằng có khuynh hướng di truyền trong các trường hợp bệnh nặng hay không? Một số báo cáo sơ bộ cho rằng đúng là có. Ví dụ, một báo cáo từ Iran mô tả ba anh em từ 54 đến 66 tuổi, tất cả đã nhanh chóng tử vong vì COVID-19 sau chưa đầy hai tuần mắc bệnh. Cả ba trước đây đều khỏe mạnh và không có bệnh lý nền (Yousefzadegan 2020).

Thêm vào đó, ngoài khuynh hướng di truyền, các lý do khả dĩ khác cho bệnh diễn tiến nặng cần được xem xét: liều lượng phơi nhiễm vi rút (có thể cao đối với Lý Văn Lượng?), con đường mà vi rút xâm nhập vào cơ thể, cuối cùng cũng là độc lực của mầm bệnh và khả năng miễn dịch có thể (một phần) từ các bệnh do vi rút trước đó. Tất cả điều này sẽ cần được nghiên cứu trong những tháng tới.

Quá tải hệ thống chăm sóc y tế

Tỷ lệ tử vong cũng có thể cao hơn trong tình huống các bệnh viện không thể chăm sóc đặc biệt cho tất cả các bệnh nhân cần, đặc biệt là hỗ trợ máy thở. Tỷ lệ tử vong do đó cũng sẽ tương quan với gánh nặng chăm sóc y tế. Dữ liệu sơ bộ cho thấy sự chênh lệch rõ ràng về tỷ lệ tử vong giữa Vũ Hán (> 3%), các vùng khác nhau của Hồ Bắc (trung bình khoảng 2,9%) với các tỉnh khác của Trung Quốc (trung bình khoảng 0,7%). Các tác giả đã đưa ra giả thiết rằng điều này có khả năng liên quan đến sự gia tăng nhanh chóng số ca nhiễm ở vùng tâm dịch, dẫn đến sự thiếu hụt các nguồn lực chăm sóc y tế, do đó ảnh hưởng tiêu cực đến kết quả điều trị của bệnh nhân ở Hồ Bắc, trong khi điều này vẫn chưa xảy ra ở những tỉnh khác của Trung Quốc (Ji 2020). Một nghiên cứu khác ước tính nguy cơ tử vong ở Vũ Hán lên tới 12%

tại tâm dịch và khoảng 1% ở các khu vực bị ảnh hưởng nhẹ khác (Mizumoto 2020).

Cơn ác mộng thiếu hụt nguồn lực cũng đang diễn ra ở miền Bắc nước Ý. Tại quốc gia này, vào ngày 15 tháng 3, lần đầu tiên số người chết đã vượt quá số người nhập viện vào các đơn vị chăm sóc đặc biệt - một dấu hiệu rõ ràng cho một hệ thống chăm sóc y tế sụp đổ. Các quốc gia hoặc khu vực khác sẽ sớm phải đối mặt với tình trạng tương tự.

Sự tái nhiễm, tái hoạt vi rút

Có nhiều báo cáo về các bệnh nhân dương tính trở lại sau khi đã có kết quả PCR âm tính (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Những báo cáo này đã nhận được rất nhiều sự chú ý, bởi vì nó có thể chỉ ra được sự tái kích hoạt của vi rút hoặc tái nhiễm vi rút. Tuy nhiên, sau khi kiểm tra chặt chẽ hơn các báo cáo này, không có bằng chứng thuyết phục cho việc tái kích hoạt hoặc tái nhiễm vi rút, mà nhiều khả năng là vì các lý do khác. Các vấn đề về phương pháp làm PCR luôn phải được xem xét; kết quả có thể dao động đáng kể (Li 2020). Thu thập hoặc lưu trữ mẫu không đầy đủ chỉ là hai ví dụ trong nhiều vấn đề của PCR. Ngay cả khi mọi thứ được thực hiện một cách chính xác, có thể dự đoán rằng PCR có thể dao động giữa dương tính và âm tính tại thời điểm các chỉ số thấp và tải lượng vi rút giảm mạnh ở giai đoạn cuối của bệnh (Wölfel 2020). Nó cũng phụ thuộc vào xét nghiệm được sử dụng, ngưỡng phát hiện là từ vài trăm đến vài nghìn bản sao vi rút/mL (Wang 2020).

Nghiên cứu lớn nhất cho đến nay cho thấy tổng cộng 25 (14,5%) trong số 172 bệnh nhân COVID-19 đã xuất viện có xét nghiệm dương tính tại nhà sau hai lần kết quả PCR âm tính tại bệnh viện (Yuan 2020). Tính trung bình, thời gian giữa lần xét nghiệm âm tính cuối cùng và lần xét nghiệm dương tính đầu tiên là 7,3 (độ lệch chuẩn 3,9) ngày. Không có sự khác biệt đối với những bệnh nhân vẫn âm tính. Điều này và khoảng thời gian ngắn cho thấy

rằng ở những bệnh nhân này, khó có khả năng vi rút tái kích hoạt.

Tái kích hoạt cũng như sớm bị nhiễm lại sẽ rất bất thường, đặc biệt là đối với vi rút Corona. Nếu thực hiện rất nhiều xét nghiệm, bạn sẽ tìm thấy một số bệnh nhân dương tính trở lại sau khi PCR âm tính 2 lần và đã hồi phục về lâm sàng. Hiện tượng này có thể đã bị đề cao quá mức. Hầu hết bệnh nhân đều khỏe lại; hơn nữa, chưa rõ liệu xét nghiệm PCR dương tính trở lại có đồng nghĩa với khả năng lây nhiễm hay không.

Quan điểm của tác giả

Trong những tháng tới, các nghiên cứu huyết thanh học sẽ cho ta thấy một bức tranh rõ ràng hơn về số lượng chính xác bệnh nhân nhiễm không triệu chứng và có triệu chứng không điển hình. Quan trọng hơn, chúng ta phải tìm hiểu thêm về các yếu tố nguy cơ đối với bệnh nặng, để điều chỉnh các chiến lược dự phòng. Tuổi cao không phải là yếu tố nguy cơ duy nhất. Gần đây, một bệnh nhân COVID-19 106 tuổi đã hồi phục hoàn toàn ở Anh. Cơ chế chính xác cách mà bệnh nền(và các thuốc đang sử dụng) góp phần làm tăng nguy cơ diễn tiến bệnh nặng như thế nào phải được làm rõ. Nghiên cứu di truyền và miễn dịch phải làm rõ được tính nhạy cảm và khuynh hướng di truyền cho cả bệnh nặng và bệnh nhẹ. Ai thực sự có nguy cơ, còn ai thì không? Chỉ cách ly người già là quá dễ dàng.

Tài liệu tham khảo

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: https://pubmed.gov/32083643. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565

Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** CNS Neurosci Ther. 2020 Apr 7. PubMed: https://pubmed.gov/32266761. Full-text: https://doi.org/10.1111/cns.13372

Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed:

https://pubmed.gov/32302081. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers**. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: https://pubmed.gov/32242890. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282

Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: https://pubmed.gov/32242236. Full-text: https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059

Bonow RO, Fonarow GC, O´Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: https://pubmed.gov/32219362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105

CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: https://pubmed.gov/32298247. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6

Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf. Accessed 27 March 2020.

Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19**. Circulation. 2020 Apr 6. PubMed: https://pubmed.gov/32251612. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008

Chen G, Wu D, Guo W, et al. **Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019.** J Clin Invest. 2020 Mar 27. pii: 137244. PubMed: https://pubmed.gov/32217835. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI137244

Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis**. Gastroenterology. 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: https://pubmed.gov/32251668. Full-text: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065

ESH. European Society of Hypertension: www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** Circulation. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32243205. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** Rhinology. 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed:

https://pubmed.gov/32240279. Full-text: https://doi.org/10.4193/Rhin20.114

Gong J, Ou J, Qiu X, et al. **A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 16. pii: 5820684. PubMed: https://pubmed.gov/32296824. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443

Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City**. N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32302078. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419

Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** Eur Respir J. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: https://pubmed.gov/32217650. Full-text: https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** N Engl J Med. 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32109013. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population**. N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32289214. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100

Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics**. Drug Dev Res. 2020 Mar 4. PubMed: https://pubmed.gov/32129518. Full-text: https://doi.org/10.1002/ddr.21656

Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: https://pubmed.gov/32215613. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329

He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19**. Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: https://pubmed.gov/32296168. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5

He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** Int J Infect Dis. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: https://pubmed.gov/16095942. Full-text: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/

Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32294339. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597

Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome**. Circulation. 2020 Apr 16. PubMed: https://pubmed.gov/32297796. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: https://pubmed.gov/31986264. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: https://pubmed.gov/32219357. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096

Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: https://pubmed.gov/32271369. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414

Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: https://pubmed.gov/32109372. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1

Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis**. Radiology. 2020 Apr 17:201343. PubMed: https://pubmed.gov/32301646. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343

Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: https://pubmed.gov/32240128. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1

Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19**. JAMA. 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: https://pubmed.gov/32105304. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med. 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: https://pubmed.gov/32150748. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-0504

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. **Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study**. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6. pii: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed: https://pubmed.gov/32253535. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1

Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: https://pubmed.gov/32194239. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027

Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19**. J Med Virol. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32219885. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25786

Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: https://pubmed.gov/32211844. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242

Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** J Clin Med. 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: https://pubmed.gov/32079150. Full-text: https://doi.org/10.3390/jcm9020538

Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: https://pubmed.gov/32192856. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014

Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: https://pubmed.gov/32169400. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001

Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** MedRxiv 2020, https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769

Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: https://pubmed.gov/32181795. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344

Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [**The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?**] Laryngorhinootologie. 2020 Mar 26. PubMed: https://pubmed.gov/32215896. Full-text: https://doi.org/10.1055/a-1095-2344

Mao L, Jin H, Wang M, et al. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. JAMA Neurol. 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: https://pubmed.gov/32275288. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127

McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220208. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: https://pubmed.gov/31573350. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST

Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: https://pubmed.gov/32168464. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2606.200233

Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** Euro Surveill. 2020 Mar;25(10). PubMed: https://pubmed.gov/32183930. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 March 2020. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3.

Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: https://pubmed.gov/32202647. Full-text: https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231

Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** BMJ. 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: https://pubmed.gov/32198267. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1113

Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** Int J Infect Dis. 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: https://pubmed.gov/32179137. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020

Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** Radiol-

ogy. 2020 Feb 13:200370. PubMed: https://pubmed.gov/32053470. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370

Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: https://pubmed.gov/32192580. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6

Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: 5803306. PubMed: https://pubmed.gov/32161940. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248

Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13:101623. PubMed: https://pubmed.gov/32179124. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: https://pubmed.gov/32003551. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: https://pubmed.gov/32105637. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: https://pubmed.gov/32188484. Full-text: https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7

Stafford N. **Covid-19: Why Germany´s case fatality rate seems so low**. BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: https://pubmed.gov/32265194. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1395

Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. **Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia**. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):219-222. PubMed: https://pubmed.gov/32164092. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 30. PubMed: https://pubmed.gov/32227760. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760

Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: https://pubmed.gov/32240634. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7

Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** Sci Rep. 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: https://pubmed.gov/27775012. Full-text: https://doi.org/10.1038/srep35839

Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**. Clin Chem. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: https://pubmed.gov/32282874. Full-text: https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa099

Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. **Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China.** J Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5807958. PubMed: https://pubmed.gov/32179910. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119

Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19**. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 8. PubMed: https://pubmed.gov/32267160. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W. et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019**. Nature 2020, April 1. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Wu JT, Leung K, Bushman M. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China**. Nature Medicine. 2020. https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7

Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: https://pubmed.gov/32232433. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: https://pubmed.gov/32091533. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence**. J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: https://pubmed.gov/32270882. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25855

Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients**. Ann Hematol. 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: https://pubmed.gov/32296910. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0

Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-**

like symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Apr 12. PubMed: https://pubmed.gov/32279441. Full-text: https://doi.org/10.1002/alr.22579

Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers**. Am J Trop Med Hyg. 2020 Apr 10. PubMed: https://pubmed.gov/32277694. Full-text: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240

Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: https://pubmed.gov/32266381. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398

Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: https://pubmed.gov/32171076. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

7. Điều trị

Christian Hoffmann

Số lượng người nhiễm SARS-CoV-2 đang gia tăng nhanh chóng. Có khoảng 5-10% tổng số ca nhiễm là các trường hợp nặng, nguy hiểm đến tính mạng, do đó rất cần để có thuốc điều trị đặc hiệu. Tính đến thời điểm hiện tại, chưa có loại thuốc nào được chứng minh có hiệu quả trong điều trị COVID-19. Trong đại dịch này, chúng ta có rất ít thời gian để phát triển một loại thuốc mới và đặc hiệu; vắc xin cũng còn khá lâu mới hoàn thiện. Vì vậy, các thuốc kháng vi rút hoặc điều hòa miễn dịch với hồ sơ sử dụng an toàn sẽ là con đường ngắn nhất để tìm ra loại thuốc hữu hiệu trong cuộc chiến COVID-19. Các hoạt chất đã được thử nghiệm với các chỉ định khác đang được ưu tiên, đặc biệt là các hoạt chất đã cho thấy hiệu quả với các chủng beta-vi rút corona như SARS và MERS.

Nhiều thuốc được xem xét dựa trên các mô hình động vật, dòng tế bào hoặc thậm chí các mô hình tầm soát dựa trên điện toán. Trong khi một vài hướng tiếp cận ít nhất có bằng chứng gợi ý ích lợi về lâm sàng, một số hướng khác vẫn chỉ đơn thuần là dự đoán. Một cái nhìn sơ lược tại ClinicalTrials.gov có thể minh họa những nỗ lực to lớn đang được thực hiện: ngày 18 tháng 4, nền tảng này liệt kê 657 thử nghiệm lâm sàng, trong đó 284 nghiên cứu đang thu tuyển bệnh nhân, trong số này 121 nghiên cứu là các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát tại Pha III (đánh giá ngày 4 tháng 4).

Có nhiều hướng tiếp cận khác nhau trong việc điều trị COVID-19: các hoạt chất kháng vi rút ức chế hệ thống enzyme, ức chế sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào và cuối cùng, các chất điều hòa miễn dịch được cho là làm giảm cơn bão cytokine và tổn thương phổi ở các ca bệnh nặng. Lưu ý hiện tại chưa có thuốc

nào được chấp thuận là điều trị tiêu chuẩn của COVID-19. Trong một hướng dẫn tạm thời vào ngày 13 tháng 3, WHO tuyên bố "hiện tại chưa có bằng chứng để khuyến cáo bất kì điều trị bằng thuốc kháng COVID-19 nào" và việc sử dụng các phương pháp điều trị thử nghiệm "nên được thực hiện trong khuôn khổ nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, được xét duyệt đầy đủ từ hội đồng đạo đức" (WHO 2020).

Tuy nhiên, thực hiện việc thực hiện thử nghiệm lâm sàng sẽ gặp nhiều thách thức trong một cuộc khủng hoảng y tế công cộng như hiện tại (Rome 2020). Do đó, chương này chỉ có thể hỗ trợ trong quá trình đưa ra quyết định lâm sàng. Các thuốc sẽ được thảo luận theo như danh sách bên dưới:

1. **Ức chế sự tổng hợp RNA của vi rút**

RdRp Inhibitors	Remdesivir, Favipiravir (và Ribavirin, Sofosbuvir)
Protease Inhibitors	Lopinavir/r (và Darunavir)

2. **Ức chế sự xâm nhập của vi rút**

TMPRSS2 Inhibitors	Camostat
Fusion Inhibitors	Umifenovir
Các thuốc khác	Hydroxy/chloroquine, Oseltamivir, Baricitinib

3. **Thuốc điều hòa miễn dịch và các liệu pháp miễn dịch khác**

Corticosteroids	
Các liệu pháp nhắm đến IL-6	Tocilizumab, Siltuximab
Miễn dịch thụ động	Huyết tương từ người khỏi bệnh

Ức chế tổng hợp RNA vi rút

SARS-CoV-2 là một beta-vi rút corona chuỗi đơn RNA. Các đích tác dụng tiềm năng là một số protein phi-cấu trúc như protease, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) và helicase, cũng như các protein phụ trợ. Vi rút corona không sử dụng men phiên mã ngược (reverse transcriptase). Về mặt di truyền, SARS-CoV và SARS-CoV-2 chỉ tương đồng khoảng 82%. Tuy nhiên, sự tương đồng di truyền cao ở một trong các enzyme quan trọng – RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) lên đến 96% (Morse 2020), gợi ý các hoạt chất hiệu quả trên SARS cũng có thể mang lại hiệu quả cho COVID-19.

Ức chế RdRp

Remdesivir

Remdesivir (RDV) là một chất-tương-tự-nucleotide và là tiền chất của một nucleoside adenosine C, nucleoside này gắn kết với chuỗi RNA mới được tổng hợp của vi rút dẫn đến việc kết thúc sớm quá trình tổng hợp vi rút. Theo WHO, Remdesivir được đánh giá là ứng cử viên sáng giá nhất cho điều trị COVID-19. Các thử nghiệm *in vitro* (trong ống nghiệm) đã cho thấy hoạt tính chống vi rút corona phổ rộng bằng cách ức chế RdRp trên tế bào biểu mô đường hô hấp, thậm chí ở nồng độ dưới ngưỡng 1 μM (Sheahan 2017). Khả năng ức chế RdRp này cũng hiệu quả trên SARS-CoV-2 (Wang 2020). Hoạt chất này rất giống với Tenofovir alafenamide, một chất-tương-tự-nucleotide sử dụng trong điều trị HIV. Remdesivir ban đầu được phát triển bởi Gilead Sciences để điều trị vi rút Ebola nhưng bị bỏ dỡ giữa chừng sau khi một thử nghiệm lâm sàng lớn cho kết quả đáng thất vọng (Mulangu 2019). Dữ liệu thí nghiệm trên chuột cho thấy hiệu quả điều trị và dự phòng MERS tốt hơn so với sự kết hợp của Lopinavir/ritonavir (xem bên dưới) và interferon beta. Remdesivir cải

thiện chức năng phổi, làm giảm nồng độ vi rút cũng nhưu tổn thương phổi (Sheahan 2020). Sự đề kháng Remdesivir ở SARS được tạo ra khi nuôi cấy tế bào, nhưng khó để lựa chọn và có vẻ như làm giảm hoạt động và độc lực của vi rút (Agostini 2018). Điều tương tự cũng được tìm thấy ở vi rút MERS (Cockrell 2016). Các mô hình động vật gợi ý liều Remdesivir truyền tĩnh mạch 10 mg/kg một ngày có thể đủ cho việc điều trị, vẫn chưa có dữ liệu dược động học trên người. Gilead hiện tại "đang trong quá trình" mở rộng chương trình tiếp cận đến thuốc tại châu Âu (xem tại gilead.com). Tại Mỹ, chương trình này đã đi vào hoạt động.

Dữ liệu lâm sàng: Tính an toàn đã được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng Ebola. Remdisivir hiện đang được thử nghiệm trong nhiều Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên Pha III trên hơn 1.000 bệnh nhân COVID-19 từ nhẹ đến nặng. Các nghiên cứu này đang thu tuyển bệnh nhân ở Trung Quốc và nhiều nước châu Âu, được kì vọng sẽ kết thúc vào cuối tháng 4 năm 2020. Remdesivir là một trong bốn lựa chọn điều trị đang được dùng trong Thử nghiệm lâm sàng SOLIDARITY của WHO (xem bảng bên dưới). Trong nghiên cứu Pha III trên bệnh nhân COVID-19, một liều khởi đầu 200 mg được dùng ở ngày 1, tương tự như trong nghiên cứu Ebola, theo sau là 100 mg mỗi ngày cho 9 ngày tiếp theo.

Có một vài báo cáo ca bệnh nhỏ trên đối tượng bệnh nhân nguy kịch, cho thấy cải thiện lâm sàng nhanh chóng sau khi truyền tĩnh mạch Remdesivir (Holshue 2020, Hillaker 2020). Vào ngày 10 tháng 4, tạp chí New England Journal of Medicine công bố dữ liệu về 53 bệnh nhân đầu tiên được điều trị với Remdesivir trong 10 ngày theo dạng "cứu trợ khẩn cấp" (Grein 2020). Kết quả này đã thu hút sự chú ý của truyền thông khi tác giả cho thấy một cái nhìn lạc quan về Remdesivir. Mặc dù dữ liệu vì vi rút không có sẵn, tác giả kết luận có sự "cải thiện về lâm sàng trong 68%"

(36/53) và một tỉ lệ tử vong thấp "đáng chú ý" là 13%, có vẻ như thấp hơn trong các thử nghiệm lâm sàng Lopinavir/r (Cao 2020). Tác giả cũng nhấn mạnh độ nặng của các bệnh nhân trong nghiên cứu, nhiều người cần phải thở máy – nhiều hơn trong thử nghiệm lâm sàng Lopinavir/r. Tuy nhiên, vì nhiều lý do chúng tôi cảm thấy báo cáo này là một câu chuyện cảnh giác khi khoa học trở nên vội vã. Khi vẫn còn thiếu dữ liệu về vi rút và kết cục nghiên cứu, báo cáo chưa hoàn chỉnh này có thể tạo ra những mong đợi sai lầm. Thông tin chi tiết, vui lòng xem tại www.CovidReference.com/remdesivir .

Favipiravir

Favipiravir là một thuốc kháng vi rút phổ rộng khác, có tác dụng ức chế RdRp và đã được chấp thuận cho điều trị cúm A,B ở Nhật Bản và các nước khác (Shiraki 2020). Favipiravir được chuyển hóa thành dạng hoạt động bên trong tế bào và được nhận diện như là một chất nền bởi men polymerase RNA của vi rút, hoạt động như một chuỗi kết thúc và do đó ức chế hoạt động của men polymerase RNA (Delang 2018). Trong một nghiên cứu *in vitro,* hoạt chất này không thể hiện hoạt tính mạnh đối với một mẫu SARS-CoV-2 được cô lập từ mẫu bệnh phẩm lâm sàng (Wang 2020). Tuy vậy, ngày 14 tháng 2, một thông cáo báo chí cho thấy kết quả đầy hứa hẹn được công bố tại Thâm Quyến (PR Favipiravir 2020). Mặc dù không có dữ liệu khoa học tính đến ngày nay, Favipiravir đã được cấp phép 5 năm ở Trung Quốc dưới tên thương mại Favilavir® (ở châu Âu: Avigan®). Một liều tải 2.400 mg hai lần một ngày được khuyến cáo, theo sau là liều duy trì từ 1.200 – 1.800 mg một lần mỗi ngày. Các tương tác thuốc tiềm tàng (DDIs – Drug-Drug Interactions) phải được cân nhắc. Vì thuốc ban đầu được chuyển hóa tại gan chủ yếu qua Aldehyde Oxidase (AO), các chất ức chế AO mạnh như cimetidine, amlodi-

pine, hoặc amitriptyline có thể gây ra các tương tác thuốc. (bài tổng quan: Du 2020).

Dữ liệu lâm sàng: Kết quả sơ bộ (thông cáo báo chí) cho thấy kết quả đáng khích lệ trên 340 bệnh nhân COVID-19 được báo cáo từ Vũ Hán và Thâm Quyến. Khi dùng Favipiravir, bệnh nhân sốt ít ngày hơn (2,5 so với 4,2 ngày), thanh thải vi rút nhanh hơn (4 so với 11 ngày) và cải thiện trên hình ảnh học (Bryner 2020). Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nhãn mở đầu tiên được công bố ngày 26 tháng 3 (Chen 2020). Thử nghiệm lâm sàng này được thực hiện tại 3 bệnh viện tại Trung Quốc, so sánh Arbidol và Favipiravir trên 236 bệnh nhân viêm phổi COVID-19. Kết cục chính là tỉ lệ hồi phục lâm sàng sau 7 ngày (hồi phục về triệu chứng sốt, nhịp thở, độ bão hòa oxy và giảm ho). Trên các bệnh nhân COVID-19 "thông thường" (không phải các bệnh nhân nguy kịch), tỉ lệ hồi phục là 56% đối với Arbidol (n=111) và 71% (n=98) đối với Favipiravir (p=0.02), thuốc được dung nạp tốt, chỉ một số ít trường hợp có tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu kết quả nổi bất này có đáng tin hay không. Trong toàn bộ dân số nghiên cứu, không có sự khác biệt rõ rệt. Nhiều ca không được xác nhận chẩn đoán qua PCR. Ngoài ra cũng có sự mất cân bằng giữa các nhóm nhỏ bệnh nhân "thông thường".

Các thuốc ức chế RdRp khác

Một số hoạt chất ức chế RdRp đã được đề cập. Ribavirin là một chất tương tự guanosine và ức chế sự tổng hợp RNA đã được dùng nhiều năm trong điều trị viêm gan C và cũng được xem là có khả năng ức chế RdRp (Elfiky 2020). Trong SARS và MERS, Ribavirin hầu hết được kết hợp với Lopinavir/ritonavir hoặc interferon; tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng chưa được ghi nhận (Arabi 2017). Ribavirin hiện là thuốc sẵn có. Việc sử dụng thuốc này còn hạn chế do các tác dụng phụ cần được xem xét, đặc biệt

là thiếu máu. Sofosbuvir là một chất ức chế polymerase cũng được dùng như một tác nhân tác động trực tiếp trong điều trị viêm gan C. Thuốc thường được dung nạp rất tốt. Các nghiên cứu mô hình cho thấy Sofosbuvir cũng có thể ức chế RdRp bằng cách cạnh tranh với các nucleotide sinh lý tại bề mặt hoạt động của RdRp (Elfiky 2020). Sofosbuvir có thể kết hợp với các thuốc ức chế protease trong viêm gan C khác. Trong nhóm này, sự kết hợp với thuốc kháng vi rút Ledipasvir hoặc Velpatasvir có thể đặc biệt hấp dẫn vì chúng có thể ức chế cả RdRp và protease của SARS-CoV-2 (Chen 2020). Các nghiên cứu đang được chuẩn bị nhưng chưa được đăng kí chính thức (đánh giá ngày 17 tháng 4).

Chất ức chế Protease

Lopinavir

Một vài chất ức chế protease HIV (PI) như Lopinavir và Darunavir được xem là có thể ức chế protease 3-chymotrypsin-like của vi rút corona. Cả hai đều được dùng bằng đường uống. Để đạt được nồng độ trong huyết tương phù hợp, cả hai chất ức chế protease này phải được tăng cường bằng một chất ức chế protease HIV khác tên là Ritonavir (thường được chỉ định là "/r": Lopinavir/r và Darunavir/r). Đối với Lopinavir/r, có ít nhất hai nghiên cứu bệnh-chứng trên bệnh SARS (Chan 2003, Chu 2004) và một nghiên cứu dự phòng trên bệnh MERS (Park 2019) đã cho thấy lợi ích, nhưng các bằng chứng còn khá nghèo nàn. Một nghiên cứu nhỏ (substudy) cho thấy nồng độ vi rút SARS-CoV có vẻ giảm nhanh hơn ở nhóm dùng Lopinavir so với nhóm không dùng (Chu 2004). Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đề nhỏ và không phân nhóm ngẫu nhiên. Vì vậy vẫn chưa rõ, liệu tất cả yếu tố tiên lượng có phân bố đồng đều hay không. Với tất cả các thuốc ức chế protease HIV (HIV PIs), cần phải luôn luôn cảnh giác trước các tương tác thuốc. Ritonavir là tác nhân làm tăng hiệu quả (pharmacoenhancer) mạnh. Ví dụ, Tacrolimus phải

được giảm liều xuống 10-100 lần để duy trì nồng độ trong giới hạn điều trị. Trong một báo cáo ca bệnh, một phụ nữ đã được ghép thận được điều trị với Lopinavir/r cho COVID-19 trong khi dùng đủ liều Tacrolimus. Nồng độ Tacrolimus tăng vọt và vẫn còn vượt ngưỡng điều trị 9 ngày sau khi ngưng dùng cả Lopinavir/r và Tacrolimus (Bartiromo 2020).

Dữ liệu lâm sàng: Lopinavir/r được sử dụng trên nhiều bệnh nhân ở Trung Quốc ở giai đoạn đầu của dịch bệnh (Chen 2020). Một sự giảm rõ rệt cũng được tìm thấy ở các ca bệnh COVID-19 đơn lẻ được điều trị với Lopinavir/r (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu nhỏ ở Singapore, Lopinavir/r không mang lại hiệu quả trên việc thải trừ SARS-CoV-19 ở phết mũi (Young 2020). Thêm vào đó, một thử nghiệm lâm sàng nhãn mở trên 199 người lớn nhập viện vì COVID-19 nặng không tìm thấy bất kì lợi ích về lâm sàng nào của Lopinavir/r so với chăm sóc tiêu chuẩn (Cao 2020) ở bệnh nhân được dùng thuốc 10 đến 17 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Tỉ lệ bệnh nhân phát hiện RNA vi rút tại nhiều thời điểm khác nhau không khác biệt, gợi ý không có hiệu quả rõ rệt nào trên khả năng phát tán vi rút. Mặc dù còn thiếu dữ liệu về dược động học, có vẻ như nồng độ lopinavir-không-gắn-kết-protein đạt được bằng liều điều trị HIV hiện tại quá thấp để ức chế sự nhân lên của vi rút. Vẫn cần phải xem xét thêm liệu nồng độ này có đủ để điều trị (sớm) các ca bệnh nhẹ hoặc dùng như là dự phòng sau phơi nhiễm. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu gồm 280 ca bệnh được dùng sớm Lopinavir/r và/hoặc Ribavirin cho thấy một vài lợi ích (Wu 2020). Lopinavir/r sẽ được dùng trong thử nghiệm lâm sàng SOLIDARITY của WHO.

Darunavir

Về phần thuốc ức chế protease HIV còn lại, Darunavir, cũng có vài thông cáo báo chí về hiệu quả kháng vi rút trên tế bào nuôi

cấy (PR 2020). Trong nhiễm HIV, Darunavir hiệu quả hơn Lopinavir dẫn đến phỏng đoán về hiệu quả của thuốc trên COVID-19. Tuy nhiên, nhà sản xuất Janssen-Cilag công bố một lá thư gửi Tổ chức Y khoa châu Âu (European Medical Agency) ngày 13 tháng 3, chỉ ra "dựa trên dữ liệu sơ bộ, chưa công bố từ một báo cáo thí nghiệm *in vitro*, có vẻ như Darunavir sẽ không có hiệu quả đáng kể đối với SARS-CoV-2 khi được dùng với liều được chấp thuận cho điều trị HIV-1". Thí nghiệm *in-vitro* cho thấy không có hiệu quả kháng vi rút đối với một mẫu vi rút phân lập từ lâm sàng ở nồng độ thuốc thường dùng trong lâm sàng (EC50 > 100 μM).

Dữ liệu lâm sàng: Không có. Tuy nhiên, chúng tôi đã thấy ít nhất 4 bệnh nhân HIV mắc COVID-19 khi đang sử dụng Darunavir. Dù vậy một nghiên cứu lớn (CQ4COV19) với 3.040 bệnh nhân được bắt đầu ngày 18 tháng 3 tại Tây Ban Nha cho Darunavir và vẫn đang tiếp diễn (đánh giá ngày 14 tháng 4). Bệnh nhân với triệu chứng nhẹ được điều trị với Darunavir/Ritonavir và Chloroquine ngay lập tức sau khi xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2.

Các chất ức chế Protease khác

Hi vọng với các đặc tính dược động học về cấu trúc protease chính của SARS-CoV-2 được công bố gần đây sẽ giúp thiết kế một chất ức chế protease tối ưu (Zhang 2020). Việc sàng lọc trên mô hình để xác định các loại thuốc mới tác động lên các đích protease đóng vai trò then chốt trong việc trung gian sao chép và dịch mã, đã xác định được nhiều hoạt chất tiềm năng. Sáu hoạt chất ức chế M(pro) với giá trị IC50 trong khoảng từ 0,67 đến 21,4 muM, trong số đó có hai thuốc đã được sử dụng là disulfiram và carmofur (một chất-tương-tự pyrimidine được sử dụng như một chất chống ung thư) (Jin 2020).

Ức chế sự xâm nhập của vi rút

Hầu hết các vi rút corona gắn kết với thụ thể tế bào bằng protein gai (Spike protein – S protein). Chỉ trong vài tuần, nhiều nhóm nghiên cứu đã lý giải cơ chế xâm nhập vào tế bào của SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Tương tự như SARS-CoV, SARS-CoV-2 sử dụng men chuyển angiotensin 2 (Angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2) như một thụ thể chính, đây là một protein bề mặt có ở nhiều cơ quan và ở tế bào biểu mô phế nang AT2 ở phổi. Ái lực với thụ thể ACE2 của SARS-CoV-2 có vẻ như cao hơn so với các vi rút corona khác. Giả thuyết các chất ức chế thụ thể ACE khiến COVID-19 nặng hơn do việc tăng biểu hiện của thụ thể ACE2 vẫn chưa được chứng minh (xem chương Lâm sàng).

Camostat

Bên cạnh việc gắn kết vào thụ thể ACE2, sự làm mồi hoặc phân tách của protein gai cũng rất cần thiết cho việc xâm nhập của vi rút, cho phép sự hòa màng giữa vi rút và màng tế bào. SARS-CoV-2 sử dụng protese tế bào Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2). Các hoạt chất ức chế protease này vì thế có thể ức chế sự xâm nhập của vi rút (Kawase 2012). Chất ức chế TMPRSS2 Camostat, được Nhật Bản chấp thuận cho điều trị Viêm tụy mạn (tên thương mại: Foipan®), có thể ngăn chặn sự xâm nhập của SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020).

Dữ liệu lâm sàng: đang được thu thập. Một nghiên cứu pha II đang được thực hiện tại Đan Mạch. Một nghiên cứu khác (thử nghiệm lâm sàng CLOCC) được lên kế hoạch thực hiện vào tháng 6 tại Đức, so sánh giữa camostat và hydroxychloroquine.

Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) là một thuốc kháng vi rút phổ rộng được chấp thuận như là một thuốc ức chế việc hòa màng tế bào ở Nga và Trung Quốc, được sử dụng trong dự phòng và điều trị cúm. Hướng dẫn điều trị của Trung Quốc khuyến cáo dùng Arbidol® cho COVID-19, theo như các thông cáo báo chí của Trung Quốc, thuốc có khả năng ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2 ở nồng độ thấp 10-30 μM (PR 2020).

Dữ liệu lâm sàng: Trong một nghiên cứu hồi cứu, không đối chứng cỡ mẫu nhỏ ở các bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ và trung bình, 16 bệnh nhân được điều trị với 200mg Umifenovir uống 3 lần/ngày và Lopinavir được so sánh với 17 bệnh nhân đã được dùng Lopinavir đơn trị liệu được 5-21 ngày (Deng 2020). Tại ngày 7 (và ngày 14), trong nhóm phối hợp hai thuốc, phết mũi họng âm tính với SARS-CoV-2 trong 75% số mẫu (94% ở ngày 14), so với 35% (và 53%) ở nhóm Lopinavir đơn trị liệu. Cải thiện trên hình ảnh chụp CT lần lượt là 69% so với 29%. Kết quả tương tự cũng được báo cáo ở một phân tích hồi cứu khác (Zhu 2020). Tuy nhiên, chưa có một lời giải thích rõ ràng cho lợi ích to lớn này. Có một báo cáo sơ bộ của một thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả của Umifenovir thấp hơn so với Favipiravir (Chen 2020).

Hydroxychloroquine (HCQ) và Chloroquine(CQ)

Chloroquine được dùng trong việc dự phòng và điều trị sốt rét, có hiệu quả (nhưng không được cấp phép) như một chất kháng viêm dùng trong viêm khớp dạng thấp và lupus ban đỏ. Hiệu quả kháng vi rút rộng tiềm năng của CQ nhờ vào việc làm tăng pH nội bào, phá vỡ sự hòa màng của vi rút. Sự glycosyl hóa thụ thể tế bào của SARS-CoV cũng bị ảnh hưởng (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). Trong nhiễm SARS-CoV-2. Chloroquine có thể

ức chế các quá trình sau xâm nhập của vi rút (Wang 2020). Bên cạnh khả năng kháng vi rút, tác dụng kháng viêm có thể hữu ích trong viêm phổi do COVID-19. Một đồng thuận của Trung Quốc ngày 12 tháng 3 khuyến cáo dùng chloroquine cho cả bệnh nhân viêm phổi nhẹ và nặng (EC 2020). Hydroxychloroquine có thể hiệu quả hơn Chloroquine (Yao 2020); thuốc đã được chấp thuận cho điều trị sốt rét và một số bệnh tự miễn và cũng được dung nạp tốt hơn. Theo như các dữ liệu *in vitro* (trong ống nghiệm), hydroxychloroquine được khuyến cáo với liều tải 400 mg hai lần một ngày, theo sau là liều duy trì 200 mg hai lần một ngày (Yao 2020).

Một tổng quan nhỏ tuyên bố "dữ liệu từ hơn 100 bệnh nhân" cho thấy chloroquine phosphate có thể làm giảm triệu chứng và rút ngắn thời gian bệnh (Gao 2020). Hiện tại, vẫn chưa có các dữ liệu lâm sàng chuẩn mực, do đó một số chuyên gia đã đưa ra quan ngại của họ (Touret 2020). Một lợi ích của Chloroquine sẽ là tín hiệu tích cực đầu tiên, sau nhiều thập kỉ và hàng trăm nghiên cứu đã thất bại đối với các bệnh nhiễm vi rút cấp tính khác. Một số chuyên gia cũng tranh luận rằng CQ/HCQ có thể không chỉ không mang lại lợi ích mà thậm chí còn có hại, như trong nhiễm vi rút Chikungunya – điều có thể giải thích qua việc làm chậm đáp ứng miễn dịch thích nghi (Guastalegname 2020). Các nghiên cứu trên tế bào và động vật, hiệu quả của CQ/HCQ trên các vi rút khác như vi rút cúm gia cầm, Epstein-Barr, hay Zika còn nhiều khác biệt (Ferner 2020). Thận trọng khi sử dụng HCQ, có thể kéo dài khoảng QTc > 500 mili-giây và nhiều bệnh khác như nhược cơ, động kinh ... Việc sử dụng rộng rãi các thuốc này sẽ khiến nhiều bệnh nhân có nguy cơ mắc phải các tác dụng có hại hiếm gặp nhưng nguy hiểm, bao gồm các phản ứng bất lợi trên da, suy gan tối cấp, và rối loạn nhịp thất (đặc biệt là khi được dùng kèm Azithromycin).

Dữ liệu lâm sàng: Ngày 17 tháng 3, một báo cáo sơ bộ từ Marseille Pháp (Gautret 2020) cho thấy một số lợi ích của HCQ trong một nghiên cứu với 36 bệnh nhân. Bệnh nhân từ chối điều trị hoặc có các tiêu chuẩn loại trừ, được xem như là nhóm chứng. Tại ngày 6, 70% bệnh nhân khỏi bệnh về mặt vi rút học (100% nếu dùng kèm Azithromycin), được đánh giá qua phết mũi họng, so với 13% ở nhóm chứng. Sau khi thẩm định lại dữ liệu, nhiều vấn đề về phương pháp nghiên cứu đã khiến nhiều người nghi ngờ về tính xác thực của dữ liệu. Rõ ràng là thiếu các tiêu chuẩn cần thiết để thu thập và diễn giải dữ liệu (Kim 2020). Tuy nhiên, một kẻ khoe khoang đã tweet rằng sự phối hợp của HCQ và Azithromycin có "cơ hội rõ rệt trở thành một yếu tố lớn nhất làm thay đổi cuộc chơi trong lịch sử y khoa" (ngày 21 tháng 3), đã thu hút sự chú ý của cả thế giới. Ngày 31 tháng 3, một bài tổng quan chi tiết về nguy cơ của HCQ được công bố, cho thấy việc đăng tải quá mức các dữ liệu kì vọng có thể gây ra nhiều tác hại (Yazdany 2020). Một thử nghiệm lâm sàng nhỏ từ Trung Quốc trên 30 bệnh nhân thất bại trong việc chứng minh bất kì lợi ích về lâm sàng hay vi rút học nào (Chen 2020). Tuy nhiên, hydroxychloroquine hiện đang được nghiên cứu trong nhiều thử nghiệm lâm sàng, bao gồm cả thử nghiệm lâm sàng SOLIDARITY của Tổ chức Y tế thế giới WHO. Các thử nghiệm lâm sàng hiện tại đang sử dụng liều khác nhau. Trong một nghiên cứu về dược động học trên 13 bệnh nhân COVID-19 tình trạng nguy kịch, một liệu trình điều trị 200 mg ba lần mỗi ngày là chưa phù hợp để đạt được nồng độ thuốc trong máu như mong muốn là 1-2 mg/L. Tác giả đề nghị liều 800 mg một lần vào ngày 1, theo sau là 200 mg hai lần mỗi ngày cho 7 ngày còn lại (Perinel 2020). Tuy vậy, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu sâu hơn về dược động học.

Các thuốc khác

Baricitinib (Olumiant®) là một chất ức chế Janus-associated kinase (JAK) được chấp thuận cho điều trị viêm khớp dạng thấp. Sử dụng thuật toán sàng lọc thuốc dựa trên mô hình, Baricitinib được xác định là một hoạt chất có thể ức chế quá trình xâm nhập tế bào qua trung gian ACE2 (Stebbing 2020). Giống như các chất ức chế JAK khác như Fedratinib hoặc Ruxolitinib, ức chế các tín hiệu dẫn truyền cũng có thể làm giảm sự gia tăng nồng độ cytokine, một điều thường thấy ở bệnh nhân COVID-19. Có một vài bằng chứng cho thấy Baricitinib có thể là tác nhân phù hợp của nhóm này (Richardson 2020). Các chuyên gia khác lập luận rằng thuốc này sẽ không phải là một lựa chọn lý tưởng vì baricitinib gây giảm số lượng tế bào lympho trong máu, giảm số lượng bạch cầu và tái hoạt vi rút (Praveen 2020). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đang được tiến hành ở Ý và Mỹ.

Oseltamivir (Tamiflu®) là một chất ức chế men neuraminidase được chấp thuận cho việc điều trị và dự phòng cúm (influenza) ở nhiều quốc gia. Giống như Lopinavir, Oseltamivir đã được sử dụng rộng rãi trong đợt bùng phát dịch bệnh ở Trung Quốc (Guan 2020). Việc sử dụng thuốc sớm ngay từ khi khởi phát triệu chứng có thể đóng vai quan trọng. Oseltamivir được chỉ định khi có nhiễm đồng thời vi rút cúm (influenza), điều khá thường thấy ở bệnh nhân MERS, chiếm khoảng 30% (Bleibtreu 2018). Hiện tại chưa có dữ liệu tin cậy cho COVID-19. Hiệu quả trực tiếp của Oseltamivir trên bệnh nhân viêm phổi COVID-19-không-nhiễm-cúm vẫn còn là một câu hỏi lớn. SARS-CoV-2 không cần đến men neuraminidases để xâm nhập các tế bào đích.

Các chất điều hòa miễn dịch và các liệu pháp miễn dịch khác

Trong khi các thuốc kháng vi rút thường được dùng để phòng ngừa các ca COVID-19 nhẹ tiến triển thành nặng, các chiến lược điều trị hỗ trợ sẽ hết sức cần thiết cho các bệnh nhân nặng. Nhiễm vi rút corona có thể gây ra phản ứng miễn dịch kí chủ quá mức và kém hiệu quả, điều này có liên quan đến tổn thương phổi nghiêm trọng (Channappanavar 2017). Tương tự như SARS và MERS, một số bệnh nhân COVID-19 bị Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS), thường có liên quan đến cơn bão cytokine (Mehta 2020). Điều này đặc trưng bởi sự gia nồng độ huyết tương của các interleukins, chemokines và protein viêm.

Nhiều liệu pháp điều trị chuyên biệt cho kí chủ hướng đến việc giới hạn tổn thương gây ra bởi việc mất kiểm soát các phản ứng theo hướng viêm của cytokine và chemokine (Zumla 2020). Các chất ức chế miễn dịch, ức chế interleukin-1 như Anakinra hoặc ức chế JAK-2 cũng là các lựa chọn khả dĩ (Mehta 2020). Các liệu pháp này có tiềm năng tác dụng hiệp đồng khi kết hợp với các thuốc kháng vi rút. Nhiều loại thuốc sẵn có trên thị trường đã được đề cập, bao gồm các thuốc làm giảm cholesterol, thuốc điều trị tiểu đường, viêm khớp, động kinh và ung thư cũng như một vài loại kháng sinh. Các thuốc này được cho là có thể điều hòa sự tự thực bào, cải thiện các cơ chế miễn dịch và sản xuất các peptide có tính kháng vi sinh vật. Tuy nhiên các dữ liệu lâm sàng vẫn đang được thẩm định.

Corticosteroids

Corticosteroids thường được dùng, đặc biệt là ở các ca bệnh nặng. Trong nghiên cứu đoàn hệ không kiểm soát lớn nhất cho đến hiện tại, trong số 1.099 bệnh nhân COVID-19 có 19% được

điều trị với corticosteroids, trong số các ca bệnh nặng có đến gần một nửa được dùng corticosteroids (Guan 2020). Tuy nhiên, theo như hướng dẫn điều trị hiện tại của WHO, steroids không được khuyến cáo dùng thường quy ngoại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Một tổng quan hệ thống gồm nhiều nghiên cứu quan sát bệnh SARS (Stockman 2006) không cho thấy lợi ích của steroids và kèm theo đó là nhiều tác dụng phụ (hoại tử vô mạch, rối loạn tâm thần, tiểu đường). Tuy nhiên, việc sử dụng corticosteroids ở bệnh nhân COVID-19 vẫn là vấn đề còn đang bàn cãi (Russell 2020, Shang 2020). Trong một nghiên cứu hồi cứu 401 bệnh nhân SARS, kết quả cho thấy liều thấp steroids giảm tỉ lệ tử vong và có thể rút ngắn thời gian nằm viện cho các bệnh nhân nguy kịch, mà không gây ra nhiễm trùng thứ phát và/hoặc biến chứng khác (Chen 2006).

Trong một nghiên cứu hồi cứu khác bao gồm tổng cộng 201 bệnh nhân COVID-19, methylprednisolone giảm tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân ARDS (Wu 2020). Ngược lại, có bằng chứng mạnh mẽ cho thấy việc làm chậm thải trừ vi rút (Ling 2020), điều cũng đã được quan sát ở bệnh SARS (Stockman 2006). Trong một tuyên bố đồng thuận của Hiệp hội Lồng ngực Trung Quốc ngày 8 tháng 2, corticosteroids nên được dùng hết sức thận trọng, sau khi đã cân nhắc kĩ lưỡng, với liều thấp (≤ 0.5-1 mg/kg methylprednisolone hoặc tương đương, một ngày) và quan trọng là thời gian dùng càng ngắn càng tốt (≤ 7 ngày) (Zhao 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab là một kháng thể đơn dòng nhắm đến thụ thể Interleukin-6. Tocilizumab (RoActemra® hoặc Actemra®) được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp và có độ an toàn cao. Không phải nghi ngờ về việc Tocilizumab nên được dành cho những bệnh nhân nặng đã thất bại với các liệu pháp điều trị khác. Tuy nhiên,

một số báo cáo ca bệnh đã gợi ý các thuốc chặn thụ thể Interleukin-6 được dùng cho bệnh nhân có bệnh tự miễn kèm theo thậm chí có thể ngăn ngừa diễn tiến nặng của COVID-19 (Mihai 2020).

Dữ liệu lâm sàng: Có một vài báo cáo ca bệnh nhỏ. Ba bệnh nhân cải thiện nhanh chóng các triệu chứng hô hấp, hết sốt và giảm CRP sau khi được dùng Tocilizumab (Di Giambenedetto 2020). Một nghiên cứu hồi cứu, không kiểm soát đã được đăng (tuy chưa được bình duyệt), cho thấy kết quả đáng khích lệ ở 91% trong tổng số 21 bệnh COVID-19 nặng và có tăng nồng độ IL-6, được đánh giá bởi sự cải thiện về chức năng hô hấp, giảm sốt nhanh chóng và được xuất viện (Xu 2020). Liều ban đầu nên dùng từ 4-8 mg/kg, với liều khuyến cáo là 400 mg (truyền tĩnh mạch trong hơn 1 giờ). Các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đang được thực hiện, song song với thuốc Sarilumab (Kevzara®) – một chất đối vận thụ thể Interleukin-6 khác.

Siltuximab

Siltuximab (Sylvant®) là một thuốc chặn Interleukin-6 khác. Tuy nhiên, kháng thể đơn dòng tổng hợp này nhắm trực tiếp đến Interleukin-6 chứ không phải thụ thể. Siltuximab đã được chấp thuận cho điều trị bệnh tăng sản hạch bạch huyết vô căn Castleman (idiopathic multicentric Castleman's disease). Ở các bệnh nhân này, thuốc được dung nạp tốt.

Dữ liệu lâm sàng: Kết quả ban đầu của một thử nghiệm thí điểm ở Ý (thử nghiệm SISCO) đã cho thấy các kết quả khích lệ. Theo như các dữ liệu tạm thời có được ngày 2 tháng 4 từ 21 bệnh nhân đầu tiên được điều trị với Siltuximab và được theo dõi đến 7 ngày, một phần ba (33%) bệnh nhân có cải thiện về lâm sàng, giảm nhu cầu oxy và 43% bệnh nhân thấy tình trạng của họ ổn định qua việc không có thay đổi đáng kể nào về lâm sàng (McKee 2020).

Miễn dịch thụ động (kháng thể)

Một phân tích gộp (meta-analysis) gồm nhiều nghiên cứu quan sát trên các liệu pháp miễn dịch thụ động cho bệnh SARS và cúm nặng cho thấy chúng làm giảm tỉ lệ tử vong, nhưng các nghiên cứu thường có chất lượng thấp hoặc rất thấp và không có nhóm chứng (Mair-Jenkins 2015). Trong MERS, huyết tương tươi đông lạnh hoặc immunoglobulin từ người khỏi bệnh đã được đề cập (Zumla 2015, Arabi 2017). Các bệnh nhân SARS đã hồi phục sản xuất một kháng thể trung hòa, đáp ứng chống lại protein gai (protein S) của vi rút (Liu 2006). Các dữ liệu sơ bộ cho thấy các đáp ứng này cũng xuất hiện trên SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020) nhưng hiệu quả trên SARS-CoV-2 thấp hơn. Một số người cho rằng huyết thanh từ người khỏi bệnh có thể là một lựa chọn cho việc dự phòng và điều trị COVID-19 nhanh chóng có sẵn khi có đủ lượng người hồi phục và hiến tặng huyết thanh chứa immunoglobulin (Casadevall 2020). Gần đây, một bài tổng quan về các bằng chứng hiện tại về lợi ích, các cân nhắc về quy định, các vấn đề hậu cần và vận hành (ví dụ thu tuyển người hiến tặng) và về các thử nghiệm lâm sàng đã được công bố (Bloch 2020). Liệu pháp miễn dịch thụ động có vẻ an toàn. Tuy nhiên, một hậu quả không mong muốn của người bệnh nhận huyết tương hay globulin miễn dịch đó là bản thân người bệnh sẽ không tự tạo được miễn dịch, khiến họ có nguy cơ bị nhiễm lại.

Dữ liệu lâm sàng: Trong một báo cáo sơ bộ về 5 bệnh nhân COVID-19 tình trạng nguy kịch kèm ARDS, việc sử dụng huyết tương có chứa kháng thể trung hòa cho thấy sự cải thiện về mặt lâm sàng (Shen 2020). Tất cả 5 bệnh nhân phải thở máy vào thời điểm điều trị và tất cả đều được dùng các thuốc kháng vi rút và methylprednisolone. Trong một nghiên cứu thí điểm khác, truyền huyết tương từ người khỏi bệnh đơn liều (200 mL) đã được sử dụng cho 10 bệnh nhân (9 bệnh nhân dùng umifenovir, 6 bệnh nhân dùng methylprednisolone, 1 dùng remdesivir). Trong

tất cả 7 bệnh nhân có vi rút lưu hành trong máu, nồng độ SARS-CoV-2 trong huyết tương giảm rõ rệt trong vòng từ 2-6 ngày (Duan 2020). Trong khi đó, triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng nhanh chóng cải thiện trong vòng 3 ngày. Ngày 26 tháng 3, FDA đã chấp thuận việc dùng huyết tương từ các bệnh nhân đã hồi phục để điều trị cho bệnh nhân COVID-19 trong tình trạng nguy kịch (Tanne 2020). Đã đến lúc thực hiện các nghiên cứu lớn hơn.

Các phương pháp điều trị khác

Interferons: Trên bệnh nhân MERS, các nghiên cứu về interferon là khá thất vọng. Dù có hiệu quả kháng vi rút ấn tượng ở môi trường nuôi cấy tế bào (Falzarano 2013), các thử nghiệm lâm sàng không cho thấy lợi ích đáng kể nào khi kết hợp với Ribavirin (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Dù vậy, interferon dạng hít vẫn được khuyến cáo như là một lựa chọn trong hướng dẫn điều trị của Trung Quốc.

Các chất điều hòa miễn dịch khác và các hướng tiếp cận lâm sàng khác đang được thử nghiệm như bevacizumab, brilacidin, cyclosporin, fedratinib (Wu 2020), fingolimod, lenadilomide và thalidomide, sildenafil, teicoplanin (Baron 2020), kháng thể đơn dòng (Shanmugaraj 2020) và nhiều thuốc khác. Liệu pháp tế bào cũng đã được đề cập. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị này vẫn cần thời gian nghiên cứu và thẩm định trước khi được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng.

Quan điểm của tác giả

Hy vọng rằng các hệ thống y tế địa phương có thể chịu đựng được trước sự bùng phát của dịch bệnh hiện tại và ít nhất một số chọn lựa được đưa ra trong tổng quan này sẽ cho được kết quả tích cực trong thời gian tới. Một điều quan trọng là trong tình

huống khó khăn này, mặc dù có nhiều áp lực nặng nề, những nguyên tắc cơ bản của bào chế và nghiên cứu thuốc bao gồm cả việc chuyển đổi mục đích sử dụng thuốc, không bị từ bỏ.

Có bốn lựa chọn khác nhau, cụ thể là Lopinavir/r, được dùng độc lập và kết hợp với interferon, remdesivir và (hydroxy) chloroquine sẽ được thử nghiệm trong nghiên cứu SOLIDARITY được đưa ra vào ngày 18 tháng 3 bởi WHO. Kết quả của thử nghiệm lâm sàng trên quy mô lớn này sẽ tạo ra dữ liệu đáng tin cậy mà chúng ta cần, để chỉ ra phương pháp điều trị nào hiệu quả nhất (Sayburn 2020).

Vì vậy, trong thời kỳ dịch bệnh phức tạp hiện nay, đâu mới là lựa chọn tốt nhất để điều trị cho bệnh nhân? Hiện tại chúng ta không có bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát để đề xuất một phương pháp điều trị đặc hiệu có hiệu quả đối với bệnh nhân mắc SARS-CoV-2. Một nhóm đặc nhiệm gồm nhiều nhóm bác sĩ lâm sàng người Bỉ đã xây dựng "Hướng dẫn tạm thời cho bệnh nhân nghi nhiễm/ xác nhận nhiễm với COVID-19 tại Bỉ" được xuất bản vào ngày 24 tháng 3. Họ cũng đề cập đến các "Hướng dẫn điều trị tạm thời" khác, như trong Bảng 1.

Chúng tôi dự đoán rằng trong vòng vài tháng tới, chúng ta sẽ lắc đầu không tin vào những khuyến nghị điều trị này nhưng thời điểm hiện tại đây không phải là lý do để chúng ta không áp dụng nó. Nhiệm vụ của y học là đưa ra phương pháp điều trị hiệu quả nhất tại một thời điểm nhất định. Hiện nay, phương pháp điều trị tốt nhất là chăm sóc hỗ trợ điều trị suy hô hấp và hy vọng rằng một vài loại thuốc được đề cập ở trên mang lại một số lợi ích nhất định. Ngay cả một lợi ích nhỏ cũng có thể giúp bệnh nhân vượt qua *ranh giới* giữa sự sống và cái chết.

Bảng 1. Hướng dẫn sơ bộ điều trị COVID-19 ở các quốc gia khác nhau, theo mức độ nặng của bệnh (https://epidemio.wiv-isp.be)

Mức độ nặng của bệnh	Italy (Lombardi)	Pháp	Hà Lan	Bỉ
Từ nhẹ đến trung bình, không có các yếu tố nguy cơ	Không	Không	Không	Không
Từ nhẹ đến trung bình, có các yếu tố nguy cơ	LPV/r + (H)CQ từ 5 đến 7 ngày	Cân nhắc LPV/r, thời gian tuỳ thuộc vào sự phát tán của vi rút	Cân nhắc CQ trong 5 ngày	Cân nhắc HCQ 400mg hai lần/ngày, sau đó 200mg hai lần/ngày trong 4 ngày
Nặng	RDV + (H)CQ từ 5 đến 20 ngày	RDV, Thời gian tuỳ thuộc vào sự phát tán của vi rút	CQ (600 mg, sau đó 300 mg) trong 5 ngày	HCQ 400 hai lần/ngày, sau đó 200 mg hai lần/ngày trong 4 ngày
Nặng, lựa chọn thứ 2	LPV/r cùng với CQ	Không	LPV/r trong 10 đến 14 ngày	LPV/r trong 14 ngày
Nguy kịch	RDV + (H)CQ trong 5 đến 20 ngày	RDV, Thời gian tuỳ thuộc vào sự phát tán của vi rút	RDV trong 10 ngày + CQ trong 5 ngày	RDV
Nguy kịch lựa chọn thứ 2	LPV/r cùng với CQ	LPV/r		HCQ (TOC trong RCTs)

RDV: Remdesivir, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, (H)CQ :(Hydroxy) Chloroquine, TOC: Tocilizumab. Các yếu tố nguy cơ: trên 65 tuổi và hoặc mắc các bệnh rối loạn chức năng của cơ quan (phổi, tim, gan), tiểu đường, bệnh tim mạch, COPD, Tăng huyết áp.

Tài liệu tham khảo

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** mBio. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. PubMed: https://pubmed.gov/29511076. Full-text: https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18

Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** N Engl J Med. 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: https://pubmed.gov/28177862. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsr1408795

Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** Clin Infect Dis. 2019 Jun 25. pii: 5523209. PubMed: https://pubmed.gov/31925415. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciz544

Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 13:105944. PubMed: https://pubmed.gov/32179150. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944

Bartiromo M, Borchi B, Botta A, et al. **Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Transpl Infect Dis. 2020 Apr 12. PubMed: https://pubmed.gov/32279418. Full-text: https://doi.org/10.1111/tid.13286

Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: https://pubmed.gov/30012113. Full-text: https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5

Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: https://pubmed.gov/32254064. Full-text: https://doi.org/1387454

Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: https://pubmed.gov/32187464. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282

Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest.** 2020 Mar 13. pii: 138003. PubMed: https://pubmed.gov/32167489. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI138003

Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: https://pubmed.gov/14660806. Full-text: https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm

Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: https://pubmed.gov/28466096. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x

Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432

Chen J, Danping L, Liu L, et al. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19.** J Zhejiang University. March 2020. Full-text: http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: https://pubmed.gov/32007143. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** Chest. 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: https://pubmed.gov/16778260. Full-text: https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441

Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** F1000Res. 2020 Feb 21;9:129. PubMed: https://pubmed.gov/32194944. Full-text: https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1

Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: https://pubmed.gov/14985565. Full-text: https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658

Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** Nat Microbiol. 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: https://pubmed.gov/27892925. Full-text: https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226

Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. PubMed: https://pubmed.gov/29524445. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003

Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J In-

fect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. PubMed: https://pubmed.gov/32171872. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002

Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. **Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection**. J Med Virol. 2020 Apr 16. PubMed: https://pubmed.gov/32297987. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25897

Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection**. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 4. PubMed: https://pubmed.gov/32246834. Full-text: https://doi.org/10.1002/cpt.1844

Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients**. PNAS 2020, April 6. https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117

EC. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185-188. PubMed: https://pubmed.gov/32164085. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009

Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** Life Sci. 2020 May 1;248:117477. PubMed: https://pubmed.gov/32119961. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477

Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** Nat Med. 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: https://pubmed.gov/24013700. Full-text: https://doi.org/10.1038/nm.3362

Ferner RE, Aronson JK. **Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19**. BMJ. 2020 Apr 8;369:m1432. PubMed: https://pubmed.gov/32269046. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1432

Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed: https://pubmed.gov/32074550. Full-text: https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. PubMed: https://pubmed.gov/32205204. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19**. N Engl J Med. 2020 Apr 10. PubMed: https://pubmed.gov/32275812. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016

Guastalegname M, Vallone A. **Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?** Clin Infect

Dis. 2020 Mar 24. pii: 5811416. PubMed: https://pubmed.gov/32211771. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321

Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. **Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient**. Pharmacotherapy. 2020 Apr 13. PubMed: https://pubmed.gov/32281114. Full-text: https://doi.org/10.1002/phar.2403

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: https://pubmed.gov/32004427. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: https://pubmed.gov/32109372. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1

Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors**. Nature. 2020 Apr 9. pii: 10.1038/s41586-020-2223-y. PubMed: https://pubmed.gov/32272481. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y

Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** J Virol. 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: https://pubmed.gov/22496216. Full-text: https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12

Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** Ann Intern Med 2020. DOI: https://doi.org/10.7326/M20-1223

Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. **Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR.** J Korean Med Sci. 2020 Feb 17;35(6):e79. PubMed: https://pubmed.gov/32056407. Full-text: https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79

Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** Chin Med J (Engl). 2020 Feb 28. PubMed: https://pubmed.gov/32118639. Full-text: https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774

Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. **Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. PubMed: https://pubmed.gov/32173576. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: https://pubmed.gov/25030060. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396

McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2nd April 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. PubMed: https://pubmed.gov/32192578. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** Ann Rheum Dis. 2020 Apr 2. pii: annrheumdis-2020-217442. PubMed: https://pubmed.gov/32241792. Full-text: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442

Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** Chembiochem. 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: https://pubmed.gov/32022370. Full-text: https://doi.org/10.1002/cbic.202000047

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: https://pubmed.gov/31774950. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993

Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: https://pubmed.gov/25278221. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X

Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** J Hosp Infect. 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: https://pubmed.gov/30240813. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005

Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, et al. **Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 7. pii: 5816960. PubMed: https://pubmed.gov/32255489. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394

PR Press release. **Favipiravir**. https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html

PR. Press release. **Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus.** www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html (accessed February 21, 2020).

Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a januase kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19**. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr 4:105967. PubMed: https://pubmed.gov/32259575. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967

Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: https://pubmed.gov/32032529. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4

Rome BN, Avorn J. **Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic**. N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32289216. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457

Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: https://pubmed.gov/32043983. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2

Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. **Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today´s diseases?** Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):722-7. PubMed: https://pubmed.gov/14592603. Full-text: https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5

Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works.** BMJ. 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: https://pubmed.gov/32209549. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1206

Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.** J Antimicrob Chemother. 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: https://pubmed.gov/25900158. Full-text: https://doi.org/10.1093/jac/dkv085

Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: https://pubmed.gov/32122468. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5

Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** Asian Pac J Allergy Immunol. 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: https://pubmed.gov/32134278. Full-text: https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. PubMed: https://pubmed.gov/28659436. Full-text: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: https://pubmed.gov/31924756. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6

Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** JAMA. 2020 Mar 27. pii: 2763983. PubMed: https://pubmed.gov/32219428. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783

Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.** Pharmacol Ther. 2020 Feb 22:107512. PubMed: https://pubmed.gov/32097670. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512

Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. PubMed: https://pubmed.gov/32113509. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8

Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects.** PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: https://pubmed.gov/16968120. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343

Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** BMJ. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: https://pubmed.gov/32217555. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1256

Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19.** Antiviral Res. 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: https://pubmed.gov/32147496. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** Virol J. 2005 Aug 22;2:69. PubMed: https://pubmed.gov/16115318. Full-text: https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res.

2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: https://pubmed.gov/32020029. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0

Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. **Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):64-68. PubMed: https://pubmed.gov/32037389. Full-text: https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

Wu C, Chen X, Cai Y, et al**. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. pii: 2763184. PubMed: https://pubmed.gov/32167524. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. PubMed: https://pubmed.gov/32205092. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005

Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220033. Full-text: https://doi.org/10.1111/joim.13063

Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1

Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. **Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model.** Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2. PubMed: https://pubmed.gov/23208422. Full-text: https://doi.org/10.1038/cr.2012.165

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: https://pubmed.gov/32150618. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237

Yazdany J, Kim AH. **Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know.** Ann Intern Med. 2020. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2764199/use-hydroxychloroquine-chloroquine-during-covid-19-pandemic-what-every-clinician

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020

Mar 3. pii: 2762688. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. PubMed: https://pubmed.gov/32198291. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: https://pubmed.gov/32015507. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19**. J Infect. 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30188-2. PubMed: https://pubmed.gov/32283143. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060

Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** Int J Infect Dis. 2015 Nov;40:71-4. PubMed: https://pubmed.gov/26365771. Full-text: https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5

Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: https://pubmed.gov/32035018. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6

8. Quản lý bệnh nhân COVID-19 nặng

Chương này đề cập về việc quản lý bệnh nhân COVID-19 nặng tại bệnh viện/ đơn vị hồi sức tích cực (ICU) và vẫn đang được cập nhật. Trong thời gian này, vui lòng xem qua các khuyến cáo bên dưới.

Checklists (bảng kiểm) cho bệnh viện

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of vi rút corona 2019 (COVID-19) patients.** ECDC: Stockholm; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-vi rút corona-patients.pdf

Bệnh nhân nhập vào khoa hồi sức tích cực

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs).** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227. Fulltext: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227

Quản lý bệnh nhân nguy kịch

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Vi rút corona disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020.** Anaesthesist. 2020 Mar 24. Fulltext: https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3

Cập nhật thông tin chi tiết, rất hữu ích cho các bác sĩ gây mê hồi sức và nhân viên y tế làm việc tại khoa hồi sức tích cực.

Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al. **The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice.** Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32221973. Fulltext: https://doi.org/10.1111/anae.15049

Các khuyến cáo thực tế, dựa trên kinh nghiệm từ Ý. Các yếu tố chính trong việc quản lý bệnh nhân về lâm sàng, kiểm soát đường thở, dụng cụ bảo hộ y tế và các vấn đề phi kĩ thuật khác.

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. PubMed: https://pubmed.gov/32203709. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2

Một tổng quan chi tiết về các lựa chọn điều trị trong Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) nặng.

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914

Một khuyến cáo ngắn, từ Surviving Sepsis Campaign.

Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. **Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome**: A Call for Action. J Rehabil Med. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32286675. Full-text: https://doi.org/10.2340/16501977-2677.

Một tổng quan đánh giá các bệnh nhân thở máy còn sống sau khi ra khỏi khoa hồi sức tích cực.

Lyons C, Callaghan M. **The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19**. Anaesthesia. 2020 Apr 4. PubMed: https://pubmed.gov/32246843. Full-text: https://doi.org/10.1111/anae.15073.

Một bài đánh giá công bằng về ưu và nhược điểm của oxy mũi lưu lượng cao.

Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, et al. **Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19**. Cardiol J. 2020 Apr 14. pii: VM/OJS/J/68313. PubMed: https://pubmed.gov/32285929. Full-text: https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0053.

Một bài tổng quan ngắn về ECMO.
https://www.esicm.org/blog

Các khuyến cáo lâm sàng từ Ý về thở máy và quản lý bệnh nhân nhiễm trùng huyết.

Đặt nội khí quản, nội soi phế quản, kiểm soát đường thở và an toàn cho nhân viên y tế

Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19**. Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32221970. Fulltext: https://doi.org/10.1111/anae.15054

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** Anesthesiology. 2020 Mar 19. PubMed: https://pubmed.gov/32195703. Fulltext: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288

Lentz RJ, Colt H. Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. Respirology. 2020 Apr 11. PubMed: https://pubmed.gov/32277733. Full-text: https://doi.org/10.1111/resp.13824.

Loftus RW, Dexter F, Parra MC, Brown JR. Importance of oral and nasal decontamination for patients undergoing anesthetics during the COVID-19 era. Anesth Analg. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32250978. Full-text: https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004854.

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** Lancet Respir Med. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9

Phân tầng nguy cơ trong điều trị hồi sức tích cực

Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20229. PubMed: https://pubmed.gov/32208495. https://doi.org/10.4414/smw.2020.20229

Các thủ thuật

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel vi rút corona (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32209526. Fulltext: https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167

Các khuyến cáo lâm sàng về việc chăm sóc bệnh nhân ở khoa chẩn đoán hình ảnh.

Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. **Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China**. Endoscopy. 2020 Apr;52(4):312-314. PubMed: https://pubmed.gov/32212122. Full-text: https://doi.org/10.1055/a-1128-4313

Quy trình làm việc ngắn gọn để phòng ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 tại một trung tâm nội soi.

Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. **Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with Covid-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis**. Swiss Med Wkly. 2020 Apr 11;150:w20247. PubMed: https://pubmed.gov/32277760. Full-text: https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20247

Dự phòng huyết khối và theo dõi các xét nghiệm.

Tay JK, Koo ML, Loh WS. **Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 PandemicLessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak**. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764.

Cách thực hiện mở khí quản

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** J Clin Pathol. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. PubMed: https://pubmed.gov/32198191. Fulltext: https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf.

Các khuyến cáo về việc thực hiện tử khám nghiệm tử thi.

9. Bệnh nền

Chương này vẫn đang được được cập nhật. Trong thời gian đó, bạn đọc có thể nhấp vào liên kết toàn văn bản để tham khảo các bài viết sau.

Bệnh tim mạch và tiểu đường

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Vi rút corona Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers**. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: https://pubmed.gov/32242890. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282

Bonow RO, Fonarow GC, O´Gara PT, Yancy CW. **Association of Vi rút corona Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality**. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: https://pubmed.gov/32219362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105

Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Vi rút corona Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Fulltext: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual**? Circulation. 2020 Apr 13. PubMed: https://pubmed.gov/32282225. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19**. Circulation. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32243205. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. **Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists**. J Clin Endocrin Metabol, 105, May 2020, published 31 March 2020. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa148

Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension**. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: https://pubmed.gov/32228222. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. Fulltext: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812

Schiffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19**. Am J Hypertens. 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: https://pubmed.gov/32251498. Full-text: https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19**. NEJM, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Fulltext: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760?

HIV và suy giảm miễn dịch

Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438

Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement**. Allergy. 2020 Mar 31. PubMed: https://pubmed.gov/32233040. Full-text: https://doi.org/10.1111/all.14302

Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants?** A call for action. Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: https://doi.org/10.1111/dth.13298

EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH)**. https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html

Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close**! Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. PubMed: https://pubmed.gov/32205186. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523

Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. PubMed: https://pubmed.gov/32205336. Fulltext: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322

Joob B, Wiwanitkit V. **SARS-CoV-2 and HIV.** J Med Virol. 2020 Mar 27. PubMed: https://pubmed.gov/32220066. Fulltext: https://doi.org/10.1002/jmv.25782

Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic**. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 4. PubMed: https://pubmed.gov/32246874. Full-text: https://doi.org/10.1111/jgh.15056

Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic**. Am J Clin Dermatol. 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: https://pubmed.gov/32277351. Full-text: https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2.

U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv

Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. **Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China** [published online ahead of print March 11, 2020]. J Med Virol. https://doi.org/10.1002/jmv.25732

Ung thư

Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic**. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 May;32(5):279-281. PubMed: https://pubmed.gov/32241520. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006

Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Fulltext: https://doi.org/10.1111/bjh.16597

Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286

Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. **COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia**. Lancet Haematol. 2020 Apr;7(4):e351-e352. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30074-0

Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6

The Lancet Oncology. **COVID-19: global consequences for oncology**. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):467. PubMed: https://pubmed.gov/32240603. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3

Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: https://doi.org/jnccn1804COVID

Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9

Cấy ghép tạng

Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Vi rút corona Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. Am J Transplant. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32181969. Fulltext: https://doi.org/10.1111/ajt.15853

Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32198834. Fulltext: https://doi.org/10.1111/ajt.15874

Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. COVID-19: **A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. PubMed: https://pubmed.gov/32202064. Fulltext: https://doi.org/10.1111/ajt.15876

Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. **Clinical characteristics and immunosuppressants management of vi rút corona disease 2019 in solid organ transplant recipients**. Am J Transplant. 2020 Apr 13. PubMed: https://pubmed.gov/32282986. Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.15928

Chạy thận nhân tạo

Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. PubMed: https://pubmed.gov/32196116. Fulltext: https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069

Các bệnh nền khác

Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic**. Lancet. 2020 Apr 3. pii: S0140-6736(20)30806-0. PubMed: https://pubmed.gov/32251619. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0

Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19**. BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. PubMed: https://pubmed.gov/32220865. Fulltext: https://doi.org/10.1136/bmj.m1185

Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic**. Lancet Psychiatry. 2020 Apr;7(4):e21. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0

Wang H, Li T, Barbarino P, et al. **Dementia care during COVID-19**. Lancet. 2020 Apr 11; 395(10231):1190-1191. PubMed: https://pubmed.gov/32240625. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8

10. Nhi khoa

Tim Niehues
Jennifer Neubert

Lời cảm ơn: Quyển sách này sẽ không thể hoàn thành nếu không có sự giúp đỡ tận tình của Andrea Groth (Helios Klinikum Krefeld). Chúng tôi xin chân thành cảm ơn BS. Lars Dinkelbach (Đại học Heinrich Heine Đại học Düssel- dorf) đã hiệu đính.

Nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em

Nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em và thanh thiếu niên là một yếu tố chính trong việc lan truyền bệnh COVID-19 trên toàn cầu và là chìa khóa cho sự phát triển miễn dịch cộng đồng. Diễn tiến bệnh COVID-19 ở trẻ em thường không có triệu chứng hoặc ít nghiêm trọng hơn so với người lớn. Về vấn đề này, COVID khác biệt đáng kể so với các bệnh hô hấp do vi rút khác, có thể gây tử vong ở trẻ sơ sinh (ví dụ RSV). Đại dịch SARS-CoV-2 khiến mọi người lo sợ khi cần dịch vụ chăm sóc y tế và gây ra một tổn hại ngoài ý muốn với trẻ, khi cha mẹ tránh đến bệnh viện dù trong trường hợp cần phải cấp cứu (Lazzerini 2020).

Ở giai đoạn này (ngày 13 tháng 4 năm 2020), cần hết sức thận trọng khi diễn giải các dữ liệu đã được thu thập về trẻ em cho đến thời điểm hiện tại, (ví dụ, dữ liệu về trẻ em ở Vũ Hán đã được công bố hơn một lần). Một số trẻ em thì được nhập viện vào các bệnh viện nhi, một số khác lại ở Khoa Nội của bệnh viện. Hệ thống y tế Trung Quốc được xếp hạng 144 trong số 191 quốc gia thành viên của Tổ chức Y tế Thế giới. Cung cấp dịch vụ y tế ở Trung Quốc chủ yếu phụ thuộc vào thu nhập kinh tế, dẫn đến sự thiên vị lớn về việc tuyển chọn và loại trừ trẻ em vào các nghiên cứu/thử nghiệm, đánh giá thấp hoặc

quá mức các chẩn đoán quan trọng như mức độ nặng của bệnh, kết cục, hiệu quả điều trị.

Các chủng vi rút corona lưu hành phổ biến ở trẻ em: ái tính, thời gian ủ bệnh và lây lan.

Hội thảo về Corona Vi rút quốc tế đầu tiên được tổ chức bởi Volker Termeulen tại Würzburg/Đức vào năm 1980. Vào thời điểm đó, chỉ có một corona vi rút ở người là HCoV2229E, được biết là có liên quan đến cảm lạnh thông thường (Weiss 2020). Các corona vi rút ở người lưu hành phổ biến có thể được phân lập từ 4-8% trong tổng số trẻ bị nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính, thường là bệnh nhẹ, trừ khi trẻ bị suy giảm miễn dịch (Ogimi 2019). Bảy loại vi rút corona lưu hành ở người: α-Vi rút coronaes HCoV2-229e, -HKU1; β-Vi rút coronaes HCoV2-NL63, -OC43; MERS-CoV, SARS-CoV và SARS-CoV-2 có nguồn gốc từ dơi (NL63, 229e, SARS-CoV), lạc đà Dromedary (229e, MERS-CoV), gia súc (OC43), tê tê (SARS-CoV-2) (Zimmermann 2020). Dường như có sự tái nhiễm với các corona vi rút phổ biến đã được mô tả trước đó mặc dù hầu hết các cá thể xuất hiện sự chuyển đổi huyết thanh đối với corona vi rút ở người. Ở nhiều trẻ em có đồng nhiễm với các loại vi rút khác như vi rút Adeno-, Boca-, Rhino-, RSV-, Influenza- hoặc Parainfluenza. Dường như có một vòng tuần hoàn với các đợt bùng phát theo mùa, từ tháng Mười hai đến tháng Năm hoặc từ tháng Ba đến tháng Mười một ở nam bán cầu.

Một đặc điểm của chuỗi đơn RNA của vi rút corona là khả năng đột biến và tái tổ hợp nhanh chóng dẫn đến các chủng corona vi rút mới có thể lây lan từ động vật sang người. Chúng đã gây ra dịch bệnh dẫn đến tỷ lệ tử vong đáng kể (10% ở bệnh SARS-CoV tại Hồng Kông vào năm 2002; hơn 30% ở bệnh MERS- CoV tại Ả Rập Saudi vào năm 2012). Vì tỷ lệ tử vong ở cả hai trường hợp đều cao, nên cả SARS-CoV và MERS-

CoV đều ít có khả năng lây truyền cộng đồng lâu dài. Theo đó, không có trường hợp nhiễm SARS-CoV nào ở người được báo cáo kể từ tháng 7 năm 2003.

Người ta ước tính rằng trong SARS-CoV-2, 1 người có thể lây nhiễm cho 2-3 người khác. Trong các ổ dịch (ví dụ: ổ dịch tại bệnh viện), con số này có thể cao hơn nhiều. Trong cả SARS-CoV và MERS-CoV, các trường hợp siêu lây nhiễm đã được báo cáo khi một cá nhân nhiễm bệnh lây tới 22 (SARS) hoặc thậm chí 30 người khác (MERS), đặc biệt là trong các ổ dịch tại bệnh viện. Trong SARS-CoV, tổng cộng có 41 trẻ em đã được báo cáo nhiễm bệnh và không có trường hợp tử vong. Tương tự, ở MERS-CoV, chỉ có 38 trẻ em được báo cáo bị nhiễm bệnh trong hai nghiên cứu, với 2 trường hợp tử vong (Zimmermann 2020).

Dịch tễ COVID-19 ở trẻ em

Vào ngày 6 tháng 4, CDC Mỹ đã báo cáo 2.572 (1,7%) trẻ em dưới 18 tuổi trong số 149.082 trường hợp nhiễm COVID-19 được báo cáo từ ngày 12 tháng 2 đến ngày 2 tháng 4 năm 2020. Dữ liệu có sẵn hết sức hạn chế (dưới 10% dữ liệu có miêu tả các triệu chứng, 13% dữ liệu đề cập các bệnh nền, 33% đề cập việc trẻ có phải nhập viện hay không). Ba trường hợp tử vong đã được báo cáo cho CDC nhưng không bao gồm có thông tin cụ thể. Độ tuổi trung vị là 11 và 57% là nam giới. 15 trẻ em phải nhập vào ICU (≤2%). Trẻ <1 tuổi chiếm tỷ lệ nhập viện cao nhất (15-62%) (CDC 2020). Báo cáo từ CDC Trung Quốc (Dong 2020) bao gồm 2.143 bệnh nhi từ ngày 16 tháng 1 đến ngày 8 tháng 2 năm 2020. Chỉ có 731 trẻ em (34,1%) được xác nhận chẩn đoán bằng xét nghiệm. Độ tuổi trung vị là 7 tuổi với 56,6% bé trai, dưới 5% được phân loại là bệnh nặng và dưới 1% là nguy kịch. Một trẻ 10 tháng tuổi ở Trung Quốc bị nhiễm SARS-CoV-2 được báo cáo là đã chết vì lồng ruột và suy đa tạng (Lu X 2020). Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa

bệnh tật Hàn Quốc đã báo cáo vào ngày 20 tháng 3 rằng 6,3% trong tổng số các trường hợp COVID-19 là trẻ em dưới 19 tuổi; bên cạnh đó, trẻ em được ghi nhận là bị nhẹ (Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hàn Quốc. Thông cáo báo chí, https://www.cdc.go.kr). Dữ liệu của Ý được công bố vào ngày 18 tháng 3 cho thấy chỉ có 1,2% là trẻ em trong số 22.512 trường hợp người Ý mắc COVID-19; không có trường hợp tử vong nào được báo cáo tại nghiên cứu này và trong đoàn hệ Tây Ban Nha từ Madrid (2 tháng 3 đến 16 tháng 3) (Livingstone 2020, Tagarro 2020). Tính đến ngày 15 tháng 4 năm 2020, tại Đức, 41 trung tâm đã báo cáo 65 trường hợp nhập viện là trẻ em, khoảng một phần ba có một bệnh nền, chủ yếu là các bệnh về phổi hoặc tim. Một trường hợp tử vong (một đứa trẻ 2 tuổi mắc bệnh di truyền về não và có tiền sử viêm khớp vô căn ở trẻ vị thành niên, đang điều trị methotrexate hàng tuần; nguồn tin cá nhân, U. Neudorf, Bệnh viện Đại học Nhi đồng, Essen) (www.dgpi.de).

Diễn tiến tự nhiên của bệnh và các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng

Thời gian ủ bệnh được cho là từ 3-7 ngày (khoảng 1-14 ngày) (She 2020), khởi phát lâm sàng 5-8 ngày sau khi nhiễm vi rút. Tại thời điểm 10 ngày sau khi xuất hiện triệu chứng, phản ứng viêm quá mức có thể xuất hiện và diễn tiến nghiêm trọng hơn và có khả năng gây tử vong, đặc biệt là ở các nhóm nguy cơ cao. Biểu hiện lâm sàng có thể kéo dài trong 1-2 tuần, lâu hơn trong những trường hợp có biến chứng. Vì dữ liệu còn hạn chế, nên vẫn chưa rõ nhóm trẻ nào có thể có nguy cơ cao mắc biến chứng, ví dụ: trẻ em có các bệnh nền như bệnh phổi hoặc tim mạch, suy giảm chức năng hệ thần kinh nặng, trẻ bị suy giảm miễn dịch hoặc trẻ đang đang trong tình trạng nguy kịch, v.v ... Tương tự như cúm, một số trẻ có thể nhạy cảm về di truyền hơn (Clohisey 2019). Điều thú vị là, trong một cuộc

khảo sát nhanh từ 25 quốc gia có 10.000 trẻ em bị ung thư có nguy cơ nhiễm COVID-19 và 200 trẻ được xét nghiệm, chỉ có 9 trẻ được phát hiện dương tính với SARS-CoV-2. Trẻ em thường nhiễm không triệu chứng hoặc bị bệnh nhẹ (Hrusak 2020).

Sinh lý bệnh và miễn dịch

Không rõ lý do tại sao tiến triển của COVID-19 ở trẻ em thì ít nghiêm trọng hơn.

Mô hình biểu hiện mô của thụ thể SARS-CoV-2 bao gồm Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) và protease Transmembrane serine TMPRSS2 (cần thiết cho sự xâm nhập tế bào của SARS-CoV-2) cũng như sự đáp ứng của mô đối với SARS-CoV-2 ở trẻ vẫn chưa được hiểu rõ. ACE2 có ở các tế bào đường thở, phổi, tế bào niêm mạc (mi mắt, mí mắt, khoang mũi), ruột và trên các tế bào miễn dịch (monocyte, tế bào lympho, bạch cầu) (Molloy 2020, bài tổng quan Brodin 2020). Cần làm rõ liệu vi rút có tấn công các tế bào thần kinh hay không (ví dụ: ảnh hưởng đến bộ não đang phát triển của trẻ sơ sinh).

Mục tiêu chính của vi rút SARS-CoV-2 là đường hô hấp. Nhiễm trùng đường hô hấp là cực kỳ phổ biến ở trẻ em, người ta dự đoán rằng có những loại vi rút khác cũng tồn tại trong đường hô hấp của trẻ nhỏ đồng thời với vi rút corona, điều đó có thể hạn chế sự phát triển và tăng sinh của vi rút SARS-CoV-2 trong đường hô hấp của trẻ em. Các xét nghiệm đo tải lượng của các vi rút khác nhau trong đường hô hấp ở trẻ em đang được tiến hành. Điểm mấu chốt trong sinh bệnh học miễn dịch của các giai đoạn tiến triển ở viêm phổi COVID-19 là Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS – Macrophage activation syndrome) – như pha tăng đáp ứng viêm với cơn bão cytokine và Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), thường trong vòng 10-12 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Nhìn chung, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) ở trẻ

em khi bị nhiễm trùng đường hô hấp khó xảy ra hơn so với người lớn. Trong đại dịch cúm H1N1 năm 2009, dưới 1 tuổi là một yếu tố nguy cơ đáng kể của bệnh diễn tiến nặng và ARDS (Bautista 2010). Vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng để giải thích lý do tại sao ARDS ít phổ biến hơn ở trẻ em so với người lớn mắc COVID.

Liên quan đến trí nhớ miễn dịch ở trẻ em, một lời giải thích cho diễn tiến bệnh nhẹ ở trẻ em có thể là do sự khác biệt liên quan đến tuổi tác trong đáp ứng miễn dịch với SARS-CoV-2 giữa người lớn và trẻ em. Trong phản ứng của hệ miễn dịch bẩm sinh, các tế bào phổi bị tổn thương gây ra bởi phản ứng viêm do đại thực bào và bạch cầu hạt. Dựa trên các mô hình động vật về bệnh cúm, tác giả đã đề xuất rằng tiêm vaccine BCG (được tiêm chủng trong tuần đầu sau sinh ở một số quốc gia) có thể tăng cường khả năng miễn dịch bẩm sinh không đặc hiệu ở trẻ em đối với các bệnh nhiễm trùng như COVID-19 (được gọi là miễn dịch được huấn luyện) (Moorlag 2019).

Trong đáp ứng thích nghi, tế bào T gây độc đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh phản ứng với nhiễm vi rút và kiểm soát sự nhân lên của vi rút. Trẻ em có thể được hưởng lợi từ thực tế là chức năng gây độc của tế bào T CD8 trong nhiễm vi rút ở trẻ em có thể ít gây hại hơn so với người lớn. Rối loạn miễn dịch với sự cạn kiệt của các tế bào T đã được báo cáo ở người lớn bị nhiễm COVID-19. Liên quan đến miễn dịch bẩm sinh, kháng thể SARS-CoV-2 của mẹ có thể được truyền cho trẻ qua nhau thai hoặc sữa mẹ nhưng nếu người mẹ chưa từng nhiễm SARS-CoV-2 hoặc bị nhiễm ở cuối thai kì thì có thể không truyền kháng thể chống lại SARS-CoV-2 cho trẻ. Ở những bà mẹ bị viêm phổi COVID-19, xét nghiệm SARS-CoV-2 từ huyết thanh và phết họng đều cho kết quả âm tính, tuy nhiên kháng thể đặc hiệu IgG chống vi rút đã được phát hiện (Zeng H 2020). Do đó, trẻ sơ sinh có thể được hưởng lợi từ việc các kháng thể đặc hiệu với vi rút được truyền qua

nhau thai từ mẹ đã phơi nhiễm trước. Trong SARS-CoV-2, bản thân đứa trẻ có thể tạo ra một phản ứng miễn dịch dịch thể quan trọng đối với một epitope (quyết định kháng nguyên) ưu thế, ví dụ: các protein Spike hình vương miệng – yếu tố quyết định tên vi rút corona. Dữ liệu về mức độ phổ biến và chất lượng của đáp ứng miễn dịch ở trẻ em vẫn còn thiếu sót.

Lây nhiễm

Nhiễm COVID-19 ở phụ nữ mang thai có thể ảnh hưởng đến thai nhi, cụ thể là suy thai, nguy cơ sinh non hoặc suy hô hấp nếu người mẹ bị bệnh nặng. Đến nay vẫn chưa có bằng chứng nào cho thấy SARS-CoV-2 có thể truyền từ mẹ sang con. Xét nghiệm nước ối, máu dây rốn, phết họng ở trẻ sơ sinh đều cho kết quả âm tính trong một đoàn hệ nhỏ (Chen 2020). Schwartz đã đánh giá 5 bài báo từ Trung Quốc và xác định được 38 phụ nữ mang thai, với 39 đứa con trong đó có 30 bé được xét nghiệm COVID-19 và tất cả đều âm tính (Schwartz 2020). Lây truyền qua sữa mẹ chưa được báo cáo và không có trường hợp nào báo cáo phát hiện được vi rút SARS-CoV-2 trong sữa mẹ.

SARS-CoV-2 ở trẻ em được lây truyền qua các tiếp xúc với thành viên trong gia đình và chủ yếu qua các giọt bắn. Tiếp xúc kéo dài với nồng độ khí dung cao có thể tạo điều kiện cho việc lây nhiễm (She 2020). Việc lây nhiễm vi rút thành công là do vi rút có thể phát tán 24-48 giờ trước khi có bất kỳ triệu chứng nào.

SARS-CoV-2 cũng có thể được truyền qua đường tiêu hóa. ACE2 cũng được tìm thấy trong các tế bào thực quản đoạn trên và biểu mô cũng như các tế bào biểu mô ruột ở hồi tràng và đại tràng (She 2020). RNA của SARS-CoV-2 có thể được phát hiện trong phân của bệnh nhân (Holshue 2020). Cai phát biểu rằng RNA của vi rút được phát hiện từ trẻ em với tỉ lệ cao (và có thể được bài tiết lên đến 2-4 tuần) (Cai và cộng sự

2020). Tuy nhiên, vẫn chưa có bằng chứng trực tiếp ghi nhận về việc lây truyền từ đường phân-miệng.

Chẩn đoán và phân loại

Việc xét nghiệm vi rút chỉ cần thiết ở trẻ em nghi ngờ trên phương diện lâm sàng. Nếu kết quả ban đầu là âm tính, nên lặp lại xét nghiệm phết dịch mũi họng hoặc phết họng - xét nghiệm mẫu bệnh phẩm từ đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới. Lấy mẫu bệnh phẩm từ đường hô hấp dưới (khạc ra đàm hoặc rửa phế quản) cho kết quả nhạy hơn (Han 2020). Điều này không phải lúc nào cũng có thể làm được ở những bệnh nhân nặng và ở trẻ nhỏ.

Chẩn đoán thường được thực hiện bằng phản ứng polymerase khuếch đại gen bằng kỹ thuật RT-PCR trên dịch tiết đường hô hấp và có kết quả trong vòng 4 giờ. Đối với SARS-CoV, MERS-CoV và SARS-CoV-2, tải lượng vi rút trong các mẫu từ đường hô hấp dưới là cao hơn so với mẫu từ đường hô hấp trên. Mẫu phân không thể được dùng để chẩn đoán thường quy. Trong một số ít trường hợp, PCR dương tính trong máu đã được báo cáo.

Xét nghiệm huyết thanh tìm kháng thể SARS-CoV-2 ở trẻ em có triệu chứng hiện không hữu ích nhưng có thể giúp đánh giá khả năng miễn dịch của trẻ trong tương lai. Tương tự như trong các bệnh nhiễm vi rút khác, đáp ứng kháng thể IgG đặc hiệu với SARS-CoV-2 sẽ xuất hiện trong vòng 2-3 tuần sau khi nhiễm bệnh và có thể hoặc không thể chỉ ra khả năng miễn dịch bảo vệ (chưa được xác định). Trong trường hợp nó cho thấy khả năng miễn dịch bảo vệ, điều này sẽ cực kỳ quan trọng đối với việc đánh giá dịch tễ học SARS-CoV-2 và miễn dịch cộng đồng.

Bảng 1. Phân loại nhiễm COVID ở trẻ em (Shen 2020)

1	Không có triệu chứng, không có bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào bên ngoài
2	Sốt nhẹ, mệt mỏi, đau cơ và triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính
3	Viêm phổi mức độ trung bình, sốt và ho, ho có đàm, khò hè, nhưng không hạ oxy máu
4	Sốt cao, ho, thở nhanh, độ bão hoà oxy dưới 92%, lơ mơ
5	Tiến triển nhanh chóng đến hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển ARDS hoặc suy hô hấp

Kết quả xét nghiệm và hình ảnh học

Trẻ mắc COVID-19 thể nhẹ, khi khám ngoại trú thường không được chỉ định làm thêm các xét nghiệm sinh hóa hay chẩn đoán hình ảnh. Khi nhập viện, số lượng bạch cầu thường là bình thường. Ở một số ít trẻ em, số lượng bạch cầu lympho giảm đã được ghi nhận. Ngược lại, người trưởng thành (với phản ứng viêm quá mức và cơn bão cytokine) thường có sự gia tăng bạch cầu trung tính và giảm tế bào lympho. Ở một số bệnh nhân, các thông số biểu hiện tình trạng viêm như CRP và Procalcitonin có thể tăng nhẹ hoặc bình thường, trong khi đó men gan, CK-MB và D-dimer có thể tăng. LDH dường như sẽ tăng trong trường hợp bệnh nặng và có thể được dùng để theo dõi diễn tiến ở bệnh nhân nặng.

X-quang ngực chỉ nên được thực hiện ở trẻ em mắc bệnh mức độ vừa hoặc nặng vì chụp CT gây ra nhiễm xạ rất cao cho trẻ và chỉ nên được thực hiện trong những trường hợp có biến chứng hoặc có nguy cơ cao. Trong giai đoạn đầu dịch bệnh ở Trung Quốc, tất cả trẻ em đều được chụp CT ngay cả khi chúng chỉ có triệu chứng thoáng qua hoặc thậm chí không có triệu chứng; nhưng đáng ngạc nhiên là, điều này đã phát hiện những thay đổi nặng trên CT. Trên X quang ngực

có hình ảnh các đốm mờ đông đặc rải rác cả hai phế trường và hình ảnh kính mờ (ground-glass opacities). Chụp CT cho kết quả tốt hơn so với X-quang ngực. Trong 20 trẻ chụp CT, 16 (80%) có một số hình ảnh bất thường (Xia 2020).

Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng

Trẻ em và thanh thiếu niên

Biểu hiện lâm sàng của bệnh có vẻ tương tự như khi nhiễm cúm. Trong thử nghiệm lâm sàng lớn nhất với 171 trẻ em ở Vũ Hán, tỉ lệ sốt được báo cáo là 41% (71 trên 171 trẻ), ho trên 50% (83 trên 171 trẻ), thở nhanh ở 28% (49 trên 171 trẻ). Và có đến 27 trẻ không có triệu chứng nào (15,8%). Tại thời điểm thăm khám ban đầu, rất ít trẻ cần phải thở oxy (4 trong 171 trẻ, 2,3%). Các triệu chứng khác như tiêu chảy, mệt mỏi, sổ mũi và nôn cũng được ghi nhận với tỉ lệ dưới 10% (Lu 2020). Trong một báo cáo hàng loạt ca bệnh ở Chiết Giang, có đến 10 trên 36 bệnh nhân (28%) không có triệu chứng nào cả. Không có trẻ nào có độ bão hòa oxy dưới 92% (Qiu 2020).

Trẻ sơ sinh và nhũ nhi

Zeng báo cáo 33 trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm COVID-19 tại Vũ Hán. Ba trong số 33 trẻ sơ sinh (9%) bị nhiễm SARS-CoV-2 khởi phát sớm. Trong 3 trẻ này thì có 2 trẻ có dấu hiệu viêm phổi trên hình ảnh học. Một trẻ được mô tả bị đông máu nội mạch lan tỏa nhưng cuối cùng tất cả trẻ đều có dấu hiệu sinh tồn ổn định 3 tuần sau nhiễm trùng, khi báo cáo được công bố (ngày 26/03/2020) (Zeng L 020). Trong một nghiên cứu đoàn hệ thứ hai, 9 trẻ nhũ nhi từ 1 tháng đến 9 tháng tuổi được mô tả không có bất kỳ biến chứng nghiêm trọng nào (Wei 2020). Liệu có thể có biến chứng dài hạn do COVID-19 ở trẻ sơ sinh và nhũ nhi hay không? Tại thời điểm này của dịch bệnh chúng ta chưa thể đánh giá được. Hiện tại, không nên tách riêng trẻ mới sinh khỏe mạnh khỏi các bà mẹ nghi ngờ nhiễm COVID-19 (CDC-2 2020). Rõ ràng

một trẻ sinh non hoặc trẻ sơ sinh đã tiếp xúc với SARS-CoV-2 cần được theo dõi chặt chẽ bởi bệnh viện và/hoặc bác sĩ nhi khoa. Nếu có dấu hiệu COVID (ví dụ: ăn kém, nhiệt độ không ổn định, nhịp tim nhanh/khó thở) cần phải nhập viện làm các xét nghiệm và chụp X-quang ngực. Xét nghiệm tìm SARS-CoV-2 không giúp ích trước ngày thứ 5 vì còn trong thời gian ủ bệnh. Cần phải giữ vệ sinh nghiêm ngặt nhất có thể trong bối cảnh chăm sóc mẹ con này.

Quản lý bệnh nhân

Kiểm soát nhiễm trùng

Phát hiện sớm COVID-19 và thực hiện cách ly là bắt buộc. Trong môi trường nội trú và ngoại trú, nên tách riêng trẻ em mắc bệnh truyền nhiễm khỏi trẻ em khỏe mạnh không mắc bệnh. Các ổ dịch tại bệnh viện góp phần vào sự lây truyền của COVID-19. Do đó, chỉ nên cho trẻ em mắc COVID-19 vào nhập viện nếu bác sĩ nhi khoa có kinh nghiệm cảm thấy cần thiết (ví dụ như thở nhanh, khó thở, độ bão hòa oxy dưới 92%). Trong bệnh viện, trẻ bị COVID-19 hoặc nghi ngờ COVID-19 cần được cách ly trong một phòng riêng hoặc được nhập vào một khoa riêng cho COVID-19 chỉ có nhân viên y tế chuyên biệt cho khoa này (ví dụ như không làm việc/trực thêm ở các khoa khác). Sự có mặt của phụ huynh là cần thiết trong việc chăm sóc trẻ bị bệnh cả về mặt tình cảm cũng như nuôi dưỡng trẻ.

Trong giai đoạn cao điểm của dịch COVID-19, các biện pháp phòng ngừa trong môi trường ngoại trú và bệnh viện bao gồm kiểm soát lối vào, vệ sinh tay và đường hô hấp nghiêm ngặt, vệ sinh và khử trùng môi trường làm việc hàng ngày, và cung cấp đồ bảo hộ (găng tay, khẩu trang, kính bảo hộ) cho mọi nhân viên y tế khi chăm sóc bệnh nhân COVID-19 hoặc trường hợp nghi ngờ COVID-19 (Wang 2020). Trong các đơn vị chăm sóc tích cực trẻ sơ sinh (NICU), phòng cách ly áp lực âm và lọc không khí sẽ là

lý tưởng (Lu Q 2020). Nên sử dụng mặt nạ phòng độc với hệ thống mạch kín và bộ lọc. Các thủ thuật tạo khí dung, ví dụ đặt nội khí quản, nội soi phế quản, phun khí dung nên hạn chế càng ít càng tốt.

Điều trị hỗ trợ (hỗ trợ hô hấp, điều trị giãn phế quản, sốt, bội nhiễm, hỗ trợ tâm lý xã hội)

Cho trẻ ngồi ở tư thế thẳng đứng sẽ giúp trẻ dễ thở hơn. Vật lý trị liệu sẽ rất hữu ích trong trường hợp này. Việc cung cấp oxy qua ống thông mũi sẽ rất quan trọng đối với trẻ em vì nó sẽ làm tăng thông khí phổi và tưới máu phổi. Thở oxy lưu lượng cao qua ống thông mũi ở trẻ sơ sinh (HFNC) đã được sử dụng rộng rãi do tính ưu việt của nó so với các phương pháp hỗ trợ hô hấp không xâm lấn khác.

Chưa có bằng chứng cho việc sử dụng các thuốc dạng hít trên lâm sàng và tính an toàn của chúng. Trong các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và nhiễm trùng thông thường khác ở trẻ em, ví dụ: trong viêm phế quản, Viện Hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ hiện đang khuyến cáo không nên sử dụng thuốc giãn phế quản (Dunn 2020). Liên quan đến việc sử dụng các steroids dạng hít như là một phần của điều trị duy trì trong hen phế quản, không có bằng chứng nào buộc phải ngừng điều trị này ở trẻ em mắc COVID19.

Một cuộc tranh cãi lớn xảy ra về mức độ sử dụng thuốc hạ sốt ở trẻ em. Nhưng ở một trẻ mắc COVID-19 bị sốt cao, thì paracetamol hoặc ibuprofen sẽ có thể giúp ích trong trường hợp này. Không hạn chế dùng thuốc nào, mặc dù ban đầu WHO cảnh báo về việc sử dụng ibuprofen, tuy nhiên hiện tại không có bằng chứng nào cho thấy việc sử dụng paracetamol hoặc ibuprofen có hại trong COVID-19 ở trẻ em (Day 2020).

Sự phân biệt giữa viêm phổi do vi rút SARS-CoV-2 và bội nhiễm vi khuẩn sẽ khó khăn trừ khi có bằng chứng rõ ràng từ kết quả nuôi cấy hoặc các hình ảnh điển hình trên phim chụp X-

quang/CT. Bội nhiễm vi khuẩn sẽ được điều trị theo hướng dẫn điều trị của quốc tế và quốc gia (Mathur 2018).

Dịch bệnh COVID-19 gây căng thẳng tâm lý cho cha mẹ và gia đình cũng như nhân viên y tế, do đó, nhân viên công tác xã hội và các nhà tâm lý học nên tham gia hỗ trợ ngay khi có thể.

Điều trị suy hô hấp

Điều trị hội chứng suy hô hấp cấp tính ở trẻ em (pARDS) đã được đánh giá (Allareddy 2019). Với những trẻ sơ sinh có pARDS thì việc dùng surfactant liều cao, thở khí NO, và thông khí dung tần số cao có thể mang lại hiệu quả. Ở những trẻ sơ sinh nguy kịch, lọc máu liên tục và oxy hóa qua màng ngoài cơ thế (ECMO) cần được thực hiện nếu cần thiết.

Thuốc điều trị đặc hiệu COVID-19

Cho đến nay vẫn chưa có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát và vì vậy hiện tại không có bằng chứng đáng tin cậy nào có sẵn để hỗ trợ việc sử dụng bất kỳ loại thuốc nào cho điều trị COVID-19. Các loại thuốc được liệt kê dưới đây là các thuốc được chuyển đổi mục đích sử dụng và có rất ít hoặc hầu như không có kinh nghiệm dùng trên trẻ em. Trong trường hợp trẻ bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch, bác sĩ nhi khoa phải đưa ra quyết định có nên thử thuốc hay không. Nếu quyết định bắt đầu điều trị bằng thuốc, thì trẻ nên được đưa vào thử nghiệm lâm sàng

(https://www.clinicaltrialsregister.eu) nếu có thể. Tuy nhiên, chỉ có rất ít, nếu có, các nghiên cứu tuyển trẻ em cho thử nghiệm lâm sàng.

Khi nào điều trị bằng thuốc

Dưới sự lãnh đạo của Hiệp hội truyền nhiễm Nhi của Đức (DGPI), một hội đồng chuyên gia đã đề xuất một đồng thuận về thời

điểm bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi rút hoặc thuốc điều hòa miễn dịch ở trẻ em. (Bảng 2, https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoese-behandlung-von-kindern-mit-covid-19/).

Các chất ức chế tổng hợp RNA của vi rút

Remdesivir (GS-5734) có sẵn dưới dạng lọ 150 mg. Liều dùng cho trẻ em là:

- < 40 kg: tiêm tĩnh mạch, liều tải: 5mg/kg sau đó 2,5 mg/kg mỗi ngày trong vòng 9 ngày.
- ≥ 40kg: liều tải: 200 mg sau đó 100mg mỗi ngày trong vòng 9 ngày.

Remdesivir là một chất tương tự adenosine nucleotide với hoạt tính phổ rộng kháng lại các loại vi rút RNA khác nhau. Hợp chất chịu ảnh hưởng của quá trình chuyển hóa, kích hoạt chất chuyển hóa nucleotide triphosphate để ức chế RNA polymerases của vi rút. Remdesivir đã chứng minh hoạt tính *in vitro* và *in vivo* trên mô hình động vật chống lại MERS và SARS-CoV. Remdesivir có khả năng dung nạp tốt và có tiềm năng tác động liên quan đến việc giảm tải lượng vi rút và tỷ lệ tử vong bệnh Ebola tại Congo vào năm 2018 (Mulangu 2019). Ở châu Âu, loại thuốc này hiếm khi được sử dụng ở trẻ em, vì vậy phải cực kỳ thận trọng. Thuốc có thể được sử dụng thông qua chương trình "cứu trợ khẩn cấp" (compassionate use) (https://rdvcu.gilead.com)

Bảng 2: Đồng thuận về Điều trị bằng thuốc kháng vi rút hoặc điều hòa miễn dịch ở trẻ em

Độ nặng của bệnh	**Can thiệp**
Bệnh nhẹ hoặc vừa, nhiễm trùng đường hô hấp trên, không cần oxy	Điều trị triệu chứng Không cần thuốc kháng vi rút hoặc điều hòa miễn dịch
Bệnh nặng và các nhóm nguy cơ* , viêm phổi cần oxy	Điều trị triệu chứng Cân nhắc thuốc kháng vi rút
Nguy kịch cần nhập vào khoa hồi sức tích cực	Điều trị triệu chứng Cân nhắc thuốc kháng vi rút Cân nhắc thuốc điều hòa miễn dịch
Hội chứng thực bào máu thứ phát (Hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH)	Điều trị bằng thuốc điều hòa miễn dịch hoặc thuốc ức chế miễn dịch

* Bệnh tim bẩm sinh, ức chế miễn dịch, suy giảm hệ miễn dịch bẩm sinh/mắc phải, bệnh xơ nang, bệnh phổi mãn tính, bệnh thần kinh/thận/gan mạn tính, bệnh tiểu đường/ bệnh chuyển hóa.

Lopinavir/r (LPV/r, Kaletra®) là một công thức phối hợp của lopinavir và ritonavir, trong đó ritonavir tác dụng như một chất làm tăng dược động học (tăng cường). Nó có sẵn dưới dạng viên nén 200/50 và 100/25 mg hoặc viên nang 133,3 / 33,3 mg viên nang mềm ở một số quốc gia. Có một chế phẩm dạng lỏng với mùi vị khó chịu (5 ml = 400/100 mg). Chế phẩm dạng lỏng phải được giữ trong tủ lạnh. LPV/r chứa 42% ethanol, 153 mg/ml và proprylene glycol gây độc cho trẻ sinh non/trẻ sơ sinh.

Liều dùng dạng dung dịch:

- ≥ 14 ngày (tuổi sau sinh) và > 42 tuần (tuổi thai) đến 6 tháng (tuổi sau sinh):
    - 16/4 mg/kg hoặc 300/75 mg/m2, 2 lần/ngày.
- ≥ 6 tháng-18 tuổi: 230/57,5 mg/m2, 2 lần/ngày
    - <15 kg: 12/3 mg/kg, 2 lần/ngày
    - ≥15-40 kg: 10/2,5 mg/kg, 2 lần/ngày (tối đa 400/100mg 2 lần/ngày)

Liều dùng dạng viên:

- 15-25 kg hoặc 0,5-0,9 m^2: 200/50 mg, 2 lần/ngày
- 25-35 kg hoặc 0,9-1,4 m^2): 300/75 mg, 2 lần/ngày
- 35 kg hoặc ≥1,4 m^2: 400/100mg, 2 lần/ngày.

Lopinavir/r nên được dùng cùng với bữa ăn. Nó có đặc tính an toàn, dung nạp tốt và ít độc. Các tác dụng phụ bao gồm tương tác với thuốc khác, viêm tụy, nhiễm độc gan, kéo dài khoảng QT và PR.

LPV/r là một chất ức chế protease HIV-1 được sử dụng thành công ở trẻ nhiễm HIV như là một phần của liệu pháp điều trị kết hợp kháng retrovi rút hoạt tính cao (PENTA Group 2015). Trong dịch SARS, LPV/r được khuyến cáo như một lựa chọn điều trị. Một nghiên cứu gần đây ở bệnh nhân COVID-19 trưởng thành không cho thấy hiệu quả ảnh hưởng đến kết cục chính trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát (xem chương Điều trị, trang 166). Mặc dù đã có nhiều kinh nghiệm dùng LPV/r trong HIV, hiệu quả của LPV/r trong điều trị COVID-19 vẫn còn là một câu hỏi chưa có lời đáp.

Ức chế sự xâm nhập của vi rút

Hydroxychloroquine (HCQ, Quensyl®) có sẵn dưới dạng viên 200 mg. Liều dùng cho liều tải ở ngày 1: 6,5 mg/kg (tối đa 400 mg) 2 lần/ngày; sau đó 3 mg/kg (tối đa 200 mg) 2 lần/ngày trong 5-10 ngày.

Cloroquine (CQ, Resochin junior®, Resochin®) có sẵn dưới dạng viên nén 81 hoặc 250 mg. Liều dùng cho liều tải ngày 1: 8 mg/kg (tối đa 500 mg) 2 lần/ngày; sau đó 4 mg/kg (tối đa 250 mg) 2 lần/ngày, trong 10 ngày. Dạng dung dịch đường uống của HCQ hoặc CQ có thể được sản xuất bởi khoa dược. Tác dụng phụ: ảnh hưởng đến đường tiêu hóa, bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng và khó chịu ở bụng, bệnh cơ, độc tính lên tim, bao gồm rối loạn nhịp (như kéo dài khoảng QT) và bệnh cơ tim. Nên đo ECG trước khi dùng thuốc. Cả hai loại thuốc ái lực cao với melanin và có thể lắng đọng trong các biểu mô có chứa melanin, giải thích cho bệnh lý võng mạc xảy ra khi dùng liều tích lũy cao (Schrezenmeier 2020).

Hiệu quả của HCQ trong bệnh viêm khớp dạng thấp phải cần thời gian từ vài tuần đến vài tháng vì thuốc cần phải tích lũy trong mô. Thời gian bán hủy của hai loại thuốc này tương đối dài (40-60 ngày) và nồng độ HCQ/CQ trong huyết tương, máu và huyết thanh có thể thay đổi độc lập. Có rất ít thông tin liên quan đến nồng độ thuốc trong các cơ quan "sâu" ví dụ như phổi. Không rõ HCQ / CQ có tác dụng điều hòa miễn dịch ở bệnh nhân COVID-19 ở mức độ nào trong thời gian bệnh ngắn. Tác dụng chống vi rút của chúng qua việc làm hạ độ pH của lysosome và do đó ức chế sự xâm nhập của vi rút vào tế bào (Yao 2020, Zhou 2020). Kinh nghiệm của các bác sĩ nhi khoa với HCQ/CQ (trừ bác sĩ nhi khoa làm việc với bệnh sốt rét) là rất hạn chế. Các nhà chức trách ở Hoa Kỳ đang cảnh báo về việc sử dụng rộng rãi HCQ/CQ trong COVID-19 (https://mailchi.mp/clintox/aact-acmt-aapcc-joint-statement).

Điều trị bằng thuốc điều hòa miễn dịch

Cơ sở dùng các thuốc điều hòa miễn dịch ở bệnh nhân COVID-19 xuất phát từ các biểu hiện mạnh của các cytokine hướng viêm (Interleukin-1 (IL1) và interleukin-6 (IL6)), chemokine (bão cytokine) và sự tiêu hao các tế bào T điều hòa, dẫn đến tổn thương nhu mô phổi như đã báo cáo ở những bệnh nhân có kết cục xấu. **Ức chế IL-1 hoặc IL-6** có thể thành công ở trẻ em mắc bệnh (tự) viêm ((auto) inflammatory disease) (được đánh giá Niehues 2019). Tuy nhiên, cả hai interleukin cũng là chìa khóa cho đáp ứng miễn dịch sinh lý và tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc điều hòa miễn dịch đã được báo cáo. Ở người lớn mắc COVID-19, việc dùng thuốc ức chế interleukin-1/6 có thể hữu ích (xem chương Điều trị). Trong tình huống hiếm gặp là tình trạng của đứa trẻ xấu đi do phản ứng viêm quá mức và chúng kháng với các phương pháp điều trị khác, tocilizumab hoặc anakinra có thể là một lựa chọn.

Steroid (ví dụ: prednison, prednisonlone) có sẵn dưới dạng dung dịch uống, viên nén hoặc lọ để tiêm tĩnh mạch. Liều dùng ở trẻ em là 0,5 đến 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc ngày hai lần bằng đường miệng. Sử dụng steroid ngắn hạn có ít tác dụng phụ. Sử dụng steroid sẽ tác động đến tình trạng viêm bằng cách ức chế sự tổng hợp của một số cytokine hướng viêm và nhiều tác dụng khác. Việc sử dụng corticosteroids ở trẻ em và người lớn mắc hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) do Corona vius gây ra còn đang được bàn luận (Lee 2004, Arabi 2018, Russell 2020). Sự suy giảm miễn dịch chống lại vi rút do corticosteroid gây ra (ví dụ: để loại bỏ vi rút SARS-CoV-2) có thể bất lợi ở những bệnh nhân mắc COVID-19. Việc sử dụng hydrocortisone liều thấp có thể mang lại lợi ích ở người lớn mắc ARDS, trong khi việc sử dụng hydrocortisone trong ARDS ở trẻ em còn nhiều tranh cãi.

Tocilizumab (Roactemra®) có sẵn trong các lọ 80/200/400 mg (20 mg/ml). Liều lượng là

- <30 kg: 12 mg/kg tiêm tĩnh mạch, 1 lần/ngày, có thể lặp lại mỗi 8 giờ.
- ≥30 kg: 8mg / kg tiêm tĩnh mạch 1 lần/ngày (tối đa 800 mg)

Các tác dụng phụ (dựa trên việc sử dụng lâu dài trong các bệnh viêm khớp mạn tính và sử dụng kết hợp với các thuốc điều hòa miễn dịch khác): nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm trùng cơ hội, rối loạn miễn dịch (phản ứng phản vệ, kích hoạt đại thực bào nguy hiểm tính mạng), bệnh vẩy nến, viêm mạch máu, tràn khí màng phổi, tăng áp động mạch phổi nguy hiểm tính mạng, suy tim, xuất huyết tiêu hóa, viêm túi thừa, thủng đường tiêu hóa (bài tổng quan Niehues 2019).

Anakinra (Kineret®) có sẵn dưới dạng ống tiêm 100 mg (được bảo quản ở 4-8°C). Liều dùng là 2-4 mg/kg tiêm dưới da 1 lần mỗi ngày khi tình trình viêm quá mức vẫn còn. Sau đó, giảm liều 10-30% mỗi ngày. Các tác dụng phụ (dựa trên việc sử dụng lâu dài trong các bệnh viêm mãn tính và sử dụng kết hợp với các thuốc điều hòa miễn dịch khác): Nhiễm trùng nặng hoặc nhiễm trùng cơ hội nghiêm trọng, viêm cơ tim nguy hiểm tính mạng, rối loạn miễn dịch, viêm phổi, viêm đại tràng, viêm gan, bệnh lý nội tiết, viêm thận, viêm da, viêm não, bệnh vẩy nến, bạch biến, giảm bạch cầu trung tính (bài tổng quan Niehues 2019).

Liệu pháp miễn dịch

Kháng thể đơn dòng tổng hợp chống lại protein spike của corona vi rút hoặc chống lại thụ thể ACE2 hoặc **kháng thể trung hòa đặc hiệu** chống lại SARS-CoV-2 có trong huyết tương từ người khỏi bệnh có thể cung cấp khả năng bảo vệ nhưng chưa sẵn có.

Interferon α dạng hít đã được dùng ở trẻ em mắc COVID-19 trong các đoàn hệ ban đầu nhưng không có dữ liệu về tác dụng của nó (Qiu 2020). Interferon type-1 (ví dụ: interferon-α) là trung tâm của khả năng miễn dịch chống vi rút. Khi corona vi rút (hoặc các loại vi rút khác) xâm nhập vào vật chủ, axit nucleic của vi rút kích hoạt các yếu tố điều hòa interferon như IRF3 và IRF7 thúc đẩy quá trình tổng hợp interferon type-I (IFNs).

Mâu thuẫn về lợi ích: Tim Niehues đã nhận tiền bản quyền tác giả từ uptodate.com (Wellesley, Massachusetts, Mỹ) và hỗ trợ chi phí đi lại trong quá trình tư vấn cho Cơ quan quản lý thuốc châu Âu (EMA), Ban chỉ đạo của Mạng lưới Nhi khoa châu Âu trong điều trị AIDS - PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS) (Padua, Ý), Juvenile Inflammatory Cohort (JIR) (Lausanne, Thụy Sĩ) và đến năm 2017, Sáng kiến FIND-ID (được hỗ trợ bởi Plasma Protein Therapeutics Association (Brussels, Bỉ).

Tài liệu tham khảo

Allareddy V, Cheifetz IM. **Clinical trials and future directions in pediatric acute respiratory distress syndrome.** Ann Transl Med. 2019 Oct;7(19):514. PubMed: https://pubmed.gov/31728367. Full-text: https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.14

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 15;197(6):757-767. PubMed: https://pubmed.gov/29161116. Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC

Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. **Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.** N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1708-19. PubMed: https://pubmed.gov/20445182. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449

Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** Acta Paediatr. 2020 Mar 25. PubMed: https://pubmed.gov/32212348. Full-text: https://doi.org/10.1111/apa.15271

Cai J, Xu J, Lin D, et al. **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.** Clin Infect Dis. 2020 Feb 28. pii: 5766430. PubMed: https://pubmed.gov/32112072. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198

CDC COVID-19 Response Team. **Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):422-426. PubMed: https://pubmed.gov/32271728. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4

CDC (2). **Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings.** April 2020. Full-text: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-

ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html. Accessed 20 April 2020.

Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: https://pubmed.gov/32151335. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3

Clohisey S, Baillie JK. **Host susceptibility to severe influenza A virus infection.** Crit Care. 2019 Sep 5;23(1):303. PubMed: https://pubmed.gov/31488196. Full-text: https://doi.org/10.1186/s13054-019-2566-7

Day M. **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** BMJ. 2020 Mar 23;368:m1168. PubMed: https://pubmed.gov/32205306. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1168

Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.** Pediatrics. 2020 Mar 16. pii: peds.2020-0702. PubMed: https://pubmed.gov/32179660. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

Dunn M, Muthu N, Burlingame CC, et al. **Reducing Albuterol Use in Children With Bronchiolitis.** Pediatrics. 2020 Jan;145(1). pii: peds.2019-0306. PubMed: https://pubmed.gov/31810996. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2019-0306

Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. **SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30174-2. PubMed: https://pubmed.gov/32171389. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30174-2

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: https://pubmed.gov/32004427. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

Hrusak O, Kalina T, Wolf J. **Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment**. European Journal of Cancer 2020 April 7. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021

Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. **Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19.** Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr 9. pii: S2352-4642(20)30108-5. PubMed: https://pubmed.gov/32278365. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. **Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.** J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):304-9. PubMed: https://pubmed.gov/15494274. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006

Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: https://pubmed.gov/32181795. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344

Lu Q, Shi Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.** J Med Virol. 2020 Mar 1. PubMed: https://pubmed.gov/32115733. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25740

Lu X, Zhang L, Du H, et al. **SARS-CoV-2 Infection in Children.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: https://pubmed.gov/32187458. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073

Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. **Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review.** Paediatr Int Child Health. 2018 Nov;38(sup1):S66-S75. PubMed: https://pubmed.gov/29790844. Full-text: https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455

Molloy EJ, Bearer CF. **COVID-19 in children and altered inflammatory responses.** Pediatr Res. 2020 Apr 3. pii: 10.1038/s41390-020-0881-y. PubMed: https://pubmed.gov/32244248. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y

Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. **Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections.** Clin Microbiol Infect. 2019 Dec;25(12):1473-1478. PubMed: https://pubmed.gov/31055165. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: https://pubmed.gov/31774950. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993

Niehues T, Ozgur TT. **The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents.** Dtsch Arztebl Int. 2019 Oct 18;116(42):703-710. PubMed: https://pubmed.gov/31711560. Full-text: https://doi.org/arztebl.2019.0703

Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. **Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State.** J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Mar 28;8(1):21-28. PubMed: https://pubmed.gov/29447395. Full-text: https://doi.org/10.1093/jpids/pix093

Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). **Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children.** AIDS. 2015 Nov 28;29(18):2447-57. PubMed: https://pubmed.gov/26558544. Full-text: https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000862

Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30198-5. PubMed:

https://pubmed.gov/32220650. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5

Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: https://pubmed.gov/32043983. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2

Schrezenmeier E, Dorner T. **Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology.** Nat Rev Rheumatol. 2020 Mar;16(3):155-166. PubMed: https://pubmed.gov/32034323. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x

Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17. PubMed: https://pubmed.gov/32180426. Full-text: https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA

She J, Liu L, Liu W. **COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children.** J Med Virol. 2020 Mar 31. PubMed: https://pubmed.gov/32232980. Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25807

Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts´ consensus statement.** World J Pediatr. 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. PubMed: https://pubmed.gov/32034659. Full-text: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7

Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. **Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain.** JAMA Pediatr. 2020 Apr 8. pii: 2764394. PubMed: https://pubmed.gov/32267485. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346

Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. **A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units.** Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr;4(4):258-259. PubMed: https://pubmed.gov/32043976. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7

Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. **Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.** JAMA. 2020 Feb 14. pii: 2761659. PubMed: https://pubmed.gov/32058570. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131

Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: https://pubmed.gov/32232339. Full-text: https://doi.org/10.1084/jem.20200537

Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. **Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults.** Pediatr Pulmonol. 2020 May;55(5):1169-1174. PubMed: https://pubmed.gov/32134205. Full-text: https://doi.org/10.1002/ppul.24718

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: https://pubmed.gov/32150618. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237

Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763854. PubMed: https://pubmed.gov/32215589. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861

Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Pediatr. 2020 Mar 26. pii: 2763787. PubMed: https://pubmed.gov/32215598. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878

Zhou D, Dai SM, Tong Q. **COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression.** J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. pii: 5810487. PubMed: https://pubmed.gov/32196083. Full-text: https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114

Zimmermann P, Curtis N. **Coronavirus Infections in children including COVID-19.** Ped Inf Dis. Full-text: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/05000/Coronavirus_Infections_in_Children_Including.1.aspx