www.CovidReference.com

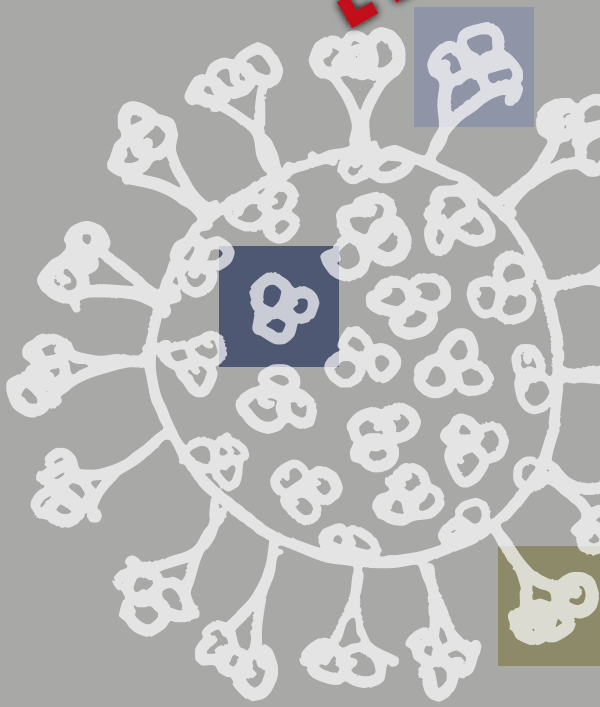
Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID REFERENCE

OUT-OF-DATE

VNM | 2020.4

covidreference.com



STEINHAUSER VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.CovidReference.com
Phiên bản 2020.4
Cập nhật ngày 8 tháng 9 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 Minh, 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 Minh
Nguyễn Hồng Duyên, ĐH Y Dược Huế, Y Học Cộng Đồng
Nguyễn Thị Hoài Ân, ĐH Y Dược Huế, Y Học Cộng Đồng

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, Toronto, Canada
TS. BS. Đỗ Liên Anh Hà, Nhóm New Vaccines, Infection and Immunology, Viện nghiên cứu trẻ em Murdoch, Melbourne, Úc

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 2020.4

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 2020.4.02 – Cập nhật ngày 8 tháng 9 năm 2020

Lời nói đầu

Sáu tuần sau lần tái bản thứ ba, thế giới lại thay đổi một lần nữa. Đại dịch đang hoành hành ở Nam Mỹ, đặc biệt là ở Brazil, Ecuador và Peru. SARS-CoV-2 đã được kiểm soát ở Trung Quốc, nhưng ở Iran thì không. Ở châu Âu, nơi đa số các quốc gia đều đã trải qua làn sóng thứ nhất và đang mở cửa biên giới trở lại nhằm cứu vãn một mùa du lịch bị tổn hại, đang tự hỏi liệu cuộc chiến sinh học này sẽ tồn tại trong bao lâu.

Khoa học cũng đã có những bước tiến. Chúng ta đã thấy một bức tranh toàn cảnh COVID-19 phức tạp hơn cũng như các hội chứng lâm sàng mới; dữ liệu đầu tiên từ các thử nghiệm vaccine; các nghiên cứu thuốc ngẫu nhiên có đối chứng; các công bố về kháng thể trung hòa đơn dòng và bằng chứng huyết thanh học về số người có phơi nhiễm với SARS-CoV-2. Thật không may, chúng ta cũng đã chứng kiến những vụ bê bối khoa học đầu tiên với dữ liệu được làm giả những vẫn được công bố trên các tạp chí uy tín. Chúng ta sẽ phải đối mặt với những thách thức mới như ảnh hưởng lâu dài của COVID-19 và hội chứng viêm đa hệ giống Kawasaki ở trẻ em.

Trong một thời gian dài, dự phòng sẽ tiếp tục là biện pháp chính nhằm kiểm soát đại dịch. Với mỗi đợt dịch SARS-CoV-2 trong tương lai, chúng tôi sẽ tập trung vào các yếu tố mà virus được lan truyền tốt nhất: những nơi đông đúc, kín (và ồn ào). Mặc dù các bệnh viện không có sự ồn ào, nhưng lại đông đúc và thường đóng kín, vì vậy cuộc chiến chống lại đại dịch sẽ được quyết định ở chính trung tâm của hệ thống chăm sóc sức khỏe. Trong những tháng tới và có thể là nhiều năm nữa, một trong những ưu tiên hàng đầu của chúng ta là cung cấp cho tất cả nhân viên y tế và bệnh nhân những thiết bị bảo hộ cá nhân phù hợp.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

Ngày 7 tháng 6 năm 2020

Lời nói đầu của phiên bản đầu tiên

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

Stefano Lazzari, M.D.
Specialist in Public Health and Preventive Medicine
International Consultant in Global Health
Former WHO Director
linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a

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

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Italiano

Alberto Desogus

Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari

M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine

International Consultant in Global Health

Former WHO Director

Grazia Kiesner (Italian)

Medical Student, Università degli Studi di Firenze

Português

Joana Catarina Ferreira Da Silva

Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed

Medical student, University of Lisbon

Français

Bruno Giroux

M. D., Paris

Georges Mion

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

Türkçe

Zekeriya Temircan

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Füsun Ferda Erdoğan

Professor, Erciyes University Neurology Department/
Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Dilara Güngör

İstanbul University/Çapa Medical School Student

Turkey

Türev Demirtas

M.D., Erciyes University Faculty of Medicine

History of Medicine and Ethics Department

Kayseri / Turkey.

Tiếng Việt

Khanh Phan Nguyen Quoc

M.D., Oxford University Clinical Research Unit

Ha Xuan Nam

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

www.Sardinienintim.com

Copy-Editor

Rob Camp

Art

Attilio Baghino
Cover

Félix Prudhomme
YouTube: IYENSS

Thomas Splettstösser
SciStyle (Figures)

MỤC LỤC

0. Top 10 15

1. Dịch tễ học 17

Các điểm nóng lây nhiễm 18

Đại dịch 28

Kết quả của việc phong tỏa 30

Khía cạnh đặc biệt của đại dịch 37

Gỡ bỏ phong tỏa 43

Làn sóng thứ hai 47

Tài liệu tham khảo 49

2. Sự lây truyền 57

Virus 57

Lây truyền từ người sang người 59

Đường truyền 60

Yếu tố lây truyền 64

Quan điểm của tác giả 70

Tài liệu tham khảo 71

3. Dự phòng 81

Các biện pháp phòng ngừa cấp độ cá nhân 82

Các biện pháp phòng ngừa ở cấp cộng đồng và xã hội 84

Các biện pháp phòng ngừa ở cấp cơ quan 88

4. Virus học 91

5. Miễn dịch học 107

Kháng thể bảo vệ 107

Đáp ứng miễn dịch tế bào 107

Cuộc tìm kiếm vaccine 109

Miễn dịch chủ động chống SARS-CoV-2 111

Các chiến lược khác nhau để phát triển vaccine chống lại SARS-CoV-2 111

Quan điểm của tác giả 115

Tài liệu tham khảo 116

6. Các quy trình và kỹ thuật chẩn đoán 119

Chẩn đoán 119

Chẩn đoán hình ảnh 132

Tài liệu tham khảo 135

7. Biểu hiện lâm sàng 141

Triệu chứng 143

Kết quả cận lâm sàng 152

Phân loại lâm sàng 156

Kết quả 156

Quan điểm của tác giả 166

Tài liệu tham khảo 166

8. Điều trị 177

Ức chế tổng hợp RNA virus 178

Ức chế sự xâm nhập của virus 185

Các chất điều hòa miễn dịch 189

Quan điểm của tác giả 197

Tài liệu tham khảo 198

9. COVID nặng 207

10. Bệnh kèm 211

Tăng huyết áp và bệnh lý tim mạch 212

Đái tháo đường 219

COPD và hút thuốc lá 221

Nhiễm HIV 222

Ức chế miễn dịch (khác HIV) 226

Cấy ghép tạng 228

Các bệnh nền khác 229

11. Nhi khoa 233

Nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em 233

Dịch tễ học COVID-19 ở trẻ em 234

Diễn tiến tự nhiên và các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng bệnh 235

Sinh lý bệnh và miễn dịch học 236

Lây nhiễm 238

Chẩn đoán và phân loại 239

Quản lý bệnh nhân 245

Tài liệu tham khảo 250

12. Timeline 257

0. Top 10

Vui lòng đánh dấu trang http://www.covidreference.com/Top10 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. Dịch tễ học

Bernd Sebastian Kamps
Stefano Lazzari

Vào tháng 12 năm 2019, một số bệnh nhân tại tỉnh Vũ Hán, Trung Quốc, đã bị viêm phổi và suy hô hấp gợi nhớ đến đại dịch SARS năm 2003 (WMHC 2019, www.SARSReference.com). Đầu tháng 1 năm 2020, một loại virus mới đã được phát hiện từ các mẫu dịch phế quản, virus corona nhóm beta (Zhou 2020). Từ đó đến ngày 7 tháng 6, chủng virus này – sau đó được đặt tên là SARS-CoV-2, đã lây lan khắp toàn cầu. Hàng triệu người đã được chẩn đoán nhiễm virus và hàng trăm ngàn người đã chết vì COVID-19, căn bệnh gây ra bởi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 này có khả năng gây ra một trận đại dịch kéo dài cùng tỉ lệ tử vong cao.

Trong chương này, chúng ta sẽ thảo luận về:

• Các điểm nóng lây nhiễm SARS-CoV-2

• Diễn biến tự nhiên của dịch COVID-19 và việc giảm thiểu hậu quả của nó thông qua các biện pháp phong tỏa

• Hiệu quả của các biện pháp phong tỏa

• Đặc điểm dịch ở một số nơi

• "Hộ chiếu COVID"

• Làn sóng dịch bệnh thứ hai

Sự lây truyền của virus được thảo luận tại một chương riêng (trang 71) nhấn mạnh SARS-CoV-2 dễ dàng lây nhiễm bởi các trường hợp nhiễm có triệu chứng và nhiễm không có triệu chứng; virus phát triển mạnh trong môi trường khép kín và đông dân cư; lây truyền mạnh mẽ qua các "sự kiện siêu lây nhiễm". Có bằng chứng cho thấy ở Trung Quốc từ giữa tháng 12 năm 2019 (Li Q 2020), sự lây truyền SARS-CoV-2 từ người sang người đã xảy ra giữa những người tiếp xúc gần gũi. Ở Ý và Pháp, SARS-CoV-2 đã lưu hành từ tháng 1 năm 2020 trong những người nhiễm không có triệu chứng hoặc có rất ít triệu chứng (Cereda 2020, Gámbaro 2020). Tại vùng Greater Paris, sau khi kiểm tra lại mẫu bệnh phẩm của 24 bệnh nhân được điều trị vào tháng 12 và tháng 1 thì một mẫu được lấy vào ngày 27 tháng 12 đã được phát hiện lại dương tính với COVID (France 24, ngày 5 tháng 5 năm 2020). Các mẫu bệnh phẩm ban đầu đã được thu thập để phát hiện bệnh cúm qua các xét nghiệm PCR.

Thời gian ủ bệnh trung bình của SARS-CoV-2 là khoảng 5 ngày (Li 2020, Lauer 2020, Nie X 2020). Khoảng thời gian liên tiếp - được định nghĩa là khoảng thời gian từ lúc bệnh nhân ban đầu khởi phát triệu chứng đến lúc bệnh nhân thứ phát có triệu chứng khởi phát - được ước tính là từ 5 đến 7,5 ngày (Cereda 2020). SARS-CoV-2 rất dễ lây lan, với ước tính hệ số lây nhiễm cơ bản R0 khoảng 2,5-3,0 (Chan 2020, Tang B 2020, Zhao 2020). [R0 là số ca lây nhiễm trung bình mà một trường hợp có thể lây sang trong suốt thời kỳ lây nhiễm trong dân số chưa có miễn dịch.]

Các điểm nóng lây nhiễm

Xác suất lây nhiễm SARS-CoV-2 là một hàm của thời gian và mức độ tiếp xúc gần giữa trường hợp bị mắc và các trường hợp chưa có miễn dịch. Các yếu tố sau là chất xúc tác cho các ổ dịch bùng phát:

- Nhà (+ đời sống xã hội gắn kết với bạn bè và đồng nghiệp)
- Nơi làm việc
- Bệnh viện
- Cơ sở chăm sóc
- Tàu, du thuyền
- Máy bay và các tàu quân sự khác
- Các cuộc tụ họp đông người và các cuộc tụ họp tôn giáo
- Trường học
- Nhà tù
- Nơi tạm trú cho người vô gia cư
- Nhà máy đóng gói thịt công nghiệp
- Dàn hợp xướng

Tại nhà

Tỷ lệ lây nhiễm tại nhà trải rộng (từ 11% đến 19%) trong ba nghiên cứu (Bi Q 2020, Jing QL 2020, Li W 2020). Một nhóm nghiên cứu lưu ý rằng những người tiếp xúc trong gia đình và những người đi di chuyển cùng chuyến với người mắc COVID-19 có nguy cơ lây nhiễm cao gấp 6 đến 7 lần so với những người tiếp xúc gần khác và trẻ em cũng dễ bị mắc bệnh như người lớn (Bi Q 2020). Một nhóm nghiên cứu khác phát hiện ra rằng tỷ lệ lây nhiễm ở trẻ em và thanh thiếu niên (<20 tuổi) chỉ bằng 0,26 lần so với người già (≥60 tuổi) (Jing QL 2020). Nhóm nghiên cứu thứ ba tính toán ra tỷ suất tấn công thứ phát ở trẻ em là 4% so với mức 17,1% ở người lớn, và tỷ suất tấn công thứ phát ở vợ

hoặc chồng của các ca bệnh khởi phát là 27,8% so với 17,3% ở các thành viên trưởng thành khác trong các hộ gia đình (Li W 2020). Họ không đồng ý khi cho rằng tốc độ lây truyền này có thể bị đánh giá thấp nếu các ca bệnh khởi phát được cách ly ngoài nhà (Sun 2020). Trong một nghiên cứu khác, có 32,4% người tiếp xúc sống cùng nhà của 35 ca bệnh khởi phát (48 trong tổng số 148) đã bị mắc bệnh (Wu J 2020); tuy nhiên, tỷ lệ phần trăm này dựa trên giả thiết tất cả các ca bệnh thứ cấp đều đã bị mắc bởi ca bệnh đầu tiên. Trong các hộ gia đình, tỷ lệ lây nhiễm có thể đạt tới 75% hay cao hơn (Böhmer 2020).

Nơi làm việc

Từ đầu tháng 1 năm 2020, đã có bằng chứng cho thấy SARS-CoV-2 lây truyền trong các cuộc hội thảo và các cuộc họp của công ty (Böhmer 2020). Tiếp đó, một ổ dịch SARS-CoV-2 đã được báo cáo tại một tổng đài chăm sóc khách hàng, với 94 trong tổng 216 nhân viên làm việc cùng tầng bị mắc bệnh, nghĩa là tỷ suất tấn công là 43,5% (Park SY 2020). Gần đây, một ổ dịch lên đến hàng người cũng đã được báo cáo tại các nhà máy đóng gói thịt ở Đức (DER SPIEGEL), Hoa Kỳ (The Guardian) và Pháp (Le Monde).

Đáng lưu ý là trường hợp ở một cuộc họp hội đồng cố vấn khoa học được tổ chức tại Munich, Đức, vào cuối tháng Hai. Tám bác sĩ da liễu và 6 nhà khoa học (trong đó có bệnh nhân đầu tiên bị mắc) đã gặp nhau trong một phòng hội thảo rộng khoảng 70 m2 với một bộ bàn chữ U cách nhau một lối đi ở giữa rộng >1 mét. Trong suốt cuộc họp kéo dài 9,5 giờ, đồ giải khát đã được phục vụ trong phòng 4 lần. Vào buổi tối, những người này đã cùng ăn tối tại một nhà hàng gần đó và bắt tay để từ biệt, với một vài cái ôm nhẹ (không có hôn!). Cuối cùng, bệnh nhân đầu tiên bị mắc đã cùng ngồi trên một chiếc taxi với ba đồng nghiệp trong khoảng 45 phút. Kết quả: bệnh nhân đầu tiên bị mắc đã lây lan cho ít nhất 11 trong số 13 người tham gia. Khi bị cách ly trong bệnh viện hoặc tại nhà, những người này đã lây thêm cho 14 người khác (Hijnen 2020).

Khi xuất hiện một cá nhân bị mắc bệnh, nơi làm việc có thể khuếch đại nghiêm trọng sự lây nhiễm ở các ổ dịch bùng phát tại địa phương.

Bệnh viện và các trung tâm chăm sóc sức khỏe khác

Sự lây truyền trong bệnh viện và các trung tâm chăm sóc sức khỏe khác (bao gồm cả phòng khám bác sĩ) đã thực sự đóng một vai trò đáng chú ý về nguồn gốc và sự lây lan của dịch bệnh tại địa phương, đặc biệt là ở giai đoạn đầu khi bệnh chưa được chú ý. Điều này gợi đến đợt bùng phát dịch MERS lớn nhất ở bên ngoài bán đảo Ả Rập, xảy ra tại Hàn Quốc năm 2015. Trong số 186 trường

hợp, có 184 trường hợp nhiễm tại bệnh viện (Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hàn Quốc 2015).

Bệnh viện là môi trường thuận lợi để phát tán virus SARS-CoV-2 (Wison 2020). Trong một số trường hợp, các bệnh viện thậm chí có thể là ổ dịch chính, vì sự lây nhiễm nhanh chóng từ bệnh nhân nhiễm, tạo điều kiện truyền bệnh cho nhân viên y tế và bệnh nhân không bị mắc bệnh (Nacoti 2020). 6 tuần đầu tiên của dịch bệnh ở Trung Quốc ghi nhận 1.716 trường hợp mắc bệnh được xác nhận bằng xét nghiệm axit nucleic là các nhân viên y tế và có ít nhất 5 người chết (0,3%) (Wu 2020).

Một nghiên cứu từ bệnh viện báo cáo rằng virus có mặt rộng rãi trong không khí và trên bề mặt vật thể ở các khoa hồi sức tích cực (ICU) và các khoa phòng khác, gợi ý nguy cơ lây nhiễm cao cho nhân viên y tế. Sự lây nhiễm là lớn hơn tại ICUs. Virus được tìm thấy trên sàn nhà, chuột máy tính, thùng rác, tay vịn và trong không khí cách bệnh nhân khoảng 4 m (Guo 2020). Virus này cũng được phân lập từ các mẫu lấy từ bồn cầu và bồn rửa, gợi ý rằng sự phát tán virus trong phân có thể là con đường lây truyền tiềm ẩn (Young 2020, Tang 2020). Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu này chỉ đánh giá RNA virus. Chúng ta vẫn còn phải xem xét thêm liệu RNA virus có phải là dạng virus truyền nhiễm hay không.

Mặc dù virus lây lan trong bệnh viện đã được ghi nhận rõ ràng, các biện pháp kiểm soát lây nhiễm trong bệnh viện thích hợp vẫn có thể ngăn ngừa sự lan truyền SARS-CoV-2 tại đó (Chen 2020). Điều này đã được chứng minh qua trường hợp một người ở độ tuổi 60 đến Vũ Hán vào ngày 25 tháng 12 năm 2019, trở về Illinois vào ngày 13 tháng 1 năm 2020 và truyền SARS-CoV-2 cho chồng. Mặc dù cả hai đều nhập viện cùng một cơ sở và tiếp xúc hàng trăm nhân viên y tế (n = 348) nhưng không ai tại đó bị mắc bệnh (Ghinai 2020).

Tuy nhiên, khi làm việc trong một khoa có nguy cơ cao, thời gian làm việc kéo dài và vệ sinh tay không hiệu quả sau khi tiếp xúc với bệnh nhân đều có liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm ở nhân viên y tế (Ran 2020). Tại một thời điểm, trong giai đoạn đầu dịch vào tháng 3 năm 2020, khoảng một nửa số 200 trường hợp ở Sardinia là nhân viên bệnh viện và nhân viên y tế. Vào ngày 14 tháng 4, trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ cho biết 9,282 nhân viên y tế bị mắc SARS-COV-2 tại Hoa Kỳ.

Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm SARS-CoV-2 ở nhân viên y tế gần đây đã được tóm lược tại một bài tổng quan. Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đầy đủ thiết bị bảo hộ lao động được khuyến nghị có thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng, gợi ý một mối tương quan liều-đáp ứng. Mối tương quan rõ rệt nhất với khẩu trang, nhưng vẫn được tìm thấy đối với găng tay, áo choàng, thiết bị

bảo vệ mắt và vệ sinh tay. Một số bằng chứng cho thấy khẩu trang N95 có thể làm giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng tốt hơn khẩu trang phẫu thuật. Bằng chứng cũng chỉ ra mối liên hệ giữa một số phơi nhiễm nhất định (như đặt nội khí quản, tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân mắc bệnh hoặc tiếp xúc với dịch tiết của cơ thể) (Chou 2020).

Dịch SARS-CoV-2 có thể bùng phát ở mọi nơi, không chỉ ở khoa khám bệnh, khoa bệnh truyền nhiễm và khoa hồi sức tích cực. Tại một đơn vị lọc máu nhi khoa ở Münster (Đức), một nhân viên y tế đã lây nhiễm cho 7 đồng nghiệp, ba bệnh nhân trẻ và một người đi cùng (Schwierzeck 2020). Một nghiên cứu của Trung Quốc trên 9.684 nhân viên y tế (HCW) tại Bệnh viện Tongji đã xác nhận tỷ lệ nhiễm trùng cao hơn gặp ở nhân viên y tế không phải tuyến đầu (93/6.574, 1,4%) so với những người làm tại các phòng khám hay khoa khám sàng lọc (17/3110, 0,5%) (Lai X 2020). Những người làm việc trong các khoa lâm sàng không phải các phòng khám sàng lọc có thể đã bỏ qua việc áp dụng các biện pháp bảo hộ phù hợp.

Trong một báo cáo ghi chép đầy đủ về việc lây nhiễm tại bệnh viện được công bố gần đây, một người đàn ông đã tìm kiếm sự giúp đỡ vì các triệu chứng liên quan đến virus corona vào ngày 9 tháng 3, anh ta chỉ ở vài giờ tại khoa cấp cứu của một bệnh viện ở Durban, Nam Phi. Anh ta được giữ riêng trong một khu vực sàng lọc, nhưng để đến khu vực đó phải đi qua phòng hồi sức chính, nơi một bệnh nhân đột quỵ nằm. Cả hai bệnh nhân được khám bởi cùng một bác sĩ. Sau khi bị mắc bệnh, bệnh nhân đột quỵ này đã gây ra một chuỗi lây truyền cho 39 bệnh nhân và 80 nhân viên ở 16 khoa khác nhau và sau đó 15 bệnh nhân tử vong. Nghiên cứu cho thấy bệnh nhân chỉ lây nhiễm trực tiếp cho vài bệnh nhân khác. Thay vào đó, phần còn lại là do các nhân viên y tế truyền bệnh từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác và từ khoa này sang khoa khác, đôi khi chính nhân viên này lại không mắc bệnh (Nordling 2020). Việc thực thi nghiêm ngặt các biện pháp kiểm soát lây nhiễm và sàng lọc nhân viên bệnh viện sẽ là các biện pháp quan trọng đối phó với các đợt COVID-19 trong tương lai.

Cơ sở chăm sóc y tế dài hạn

Các cơ sở chăm sóc y tế dài hạn là các cơ sở có nguy cơ cao đối với các bệnh truyền nhiễm đường hô hấp. Tại một viện dưỡng lão lành nghề ở King Country, Washington, Hoa Kỳ, đã có 167 trường hợp mắc COVID-19 được chẩn đoán trong vòng chưa đầy ba tuần kể từ khi xác định trường hợp đầu tiên: 101 bệnh nhân, 50 nhân viên y tế và 16 khách (McMichael 2020) (Bảng 1).

Trong các bệnh nhân (tuổi trung bình: 83 tuổi), tỷ lệ tử vong ca bệnh trong là 33,7%. Các bệnh mạn tính bao gồm tăng huyết áp, bệnh tim, bệnh thận, đái tháo đường, béo phì và bệnh phổi. Nghiên cứu chứng minh rằng một khi dịch lây lan trong một cơ sở chăm sóc y tế dài hạn, thường từ nhân viên chăm sóc hoặc người đến thăm, SARS-CoV-2 có khả năng lây lan nhanh chóng và rộng rãi, để lại những hậu quả tàn khốc.

Một cuộc khảo sát quốc gia ở 96% số cơ sở chăm sóc y tế dài hạn ở Ý đã phát hiện ra rằng ở Bologna (tâm chấn của dịch bệnh) có 53,4% trong số 3.045 bệnh nhân đã chết trong khoảng thời gian từ ngày 1 tháng 2 đến ngày 14 tháng 4 có chẩn đoán mắc COVID-19 hoặc có triệu chứng giống cúm, tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân là 6,7%. Trong số 661 bệnh nhân nhập viện cùng thời điểm, có 199 người (30%) được phát hiện dương tính với xét nghiệm PCR. Theo ước tính của WHO, tại các quốc gia trong khu vực châu Âu, có tới một nửa số người chết vì COVID-19 là bệnh nhân ở các cơ sở chăm sóc y tế dài hạn (thông cáo báo chí của Hans Henri P. Kluge, Giám đốc khu vực của WHO tại châu Âu). Dữ liệu về tỷ lệ tử vong vượt mức cho thấy ở một số quốc gia nhiều trường hợp tử vong tại các cơ sở chăm sóc y tế dài hạn có thể xảy ra ở những bệnh nhân không được xét nghiệm COVID-19. Số này thường không được đưa vào thống kê tử vong chính thức của quốc gia đó.

Bảng 1. Sự bùng phát COVID tại một cơ sở chăm sóc y tế dài hạn

	Bệnh nhân (N = 101)	Nhân viên y tế (N = 50)	Khách thăm (N = 16)
Tuổi trung vị (phạm vi)	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 mạn tính (%)			
Tăng huyết áp	67.3	8.0	12.5
Bệnh tim	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

SARS-CoV-2 tiếp tục lan rộng tại các viện dưỡng lão Hoa Kỳ nơi có khoảng 1,3 triệu người Mỹ cư trú (CDC 200311). Vào giữa tháng 4, hơn 1.300 cơ sở đã xác định có bệnh nhân bị mắc bệnh (Cenziper 2020). Vì hầu hết bệnh nhân có một hoặc nhiều bệnh mãn tính như tăng huyết áp, bệnh tim, bệnh thận, đái tháo đường, béo phì và bệnh phổi. Việc nhiễm COVID-19 khiến họ có nguy cơ tử vong sớm hơn.

Tàu du lịch

Tàu du lịch chở nhiều người trong không gian chật 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, tất cả các hành khách mắc bệnh này đã được cách ly và đưa ra khỏi tàu, trong khi những người còn lại được cách ly trên tàu. Sau đó, hơn 700 trong số 3.700 hành khách và nhân viên tàu có kết quả xét nghiệm dương tính (khoảng 20%). Một nghiên cứu cho thấy rằng nếu không có bất kỳ sự can thiệp nào thì sẽ có 2.920 người trong số 3.700 (79%) sẽ bị mắc bệnh (Rocklov 2020). Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nếu sớm sơ tán tất cả hành khách vào ngày 3 tháng 2 thì số người mắc chỉ là 76.

Đối với các tàu du lịch khác, SARS-CoV-2 có thể gây ra thảm họa vì chở nhiều người từ nơi này sang nơi khác. Đó không phải là mô hình kinh doanh khả thi cho đến khi có vắc-xin an toàn và hiệu quả trên toàn cầu.

Tàu sân bay và các tàu quân sự khác

Các tàu hải quân lớn như tàu sân bay có thể ví như đĩa petri nổi cho các bệnh đường hô hấp mới nổi. Ngay từ năm 1996, một vụ dịch cúm A (H3N2) đã xảy ra trên một con tàu hải quân. Ít nhất 42% nhân viên tàu đã bị ốm trong vài ngày, mặc dù 95% đã được tiêm phòng (Earhart 2001). Kể từ đầu năm nay, nhiều đợt bùng phát COVID-19 trên các tàu quân sự đã được báo cáo, các tàu này là điều kiện bùng phát dịch lý tưởng bởi vì không gian làm việc nhỏ hẹp và thiếu phòng riêng cho thủy thủ. Các vụ dịch lớn nhất đã được báo cáo trên tàu sân bay USS *Theodore Roosevelt* và tàu sân bay Pháp *Charles de Gaulle*. 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 mắc SARS-CoV-2 (xem thêm mục Dòng thời gian ở ngày 30 tháng 3); khoảng 60% người nhiễm vẫn không có triệu chứng. Một thủy thủ đang làm nhiệm vụ đã chết (USNI News). Trên tàu sân bay Charles-de-Gaullecủa 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 nhiễm có triệu chứng, 24 (1,3%) thủy thủ phải nhập viện, 8 người phải thở oxy và một người cần được điều trị tại khoa hồi sức tích cực.

Các vụ dịch nhỏ hơn cũng đã được báo cáo trên 5 tàu quân sự khác của Hoa Kỳ, và một tàu từ mỗi nước sau Pháp, Đài Loan và Hà Lan. Tuy nhiên, với các chính sách an ninh thường quy và hạn chế liên lạc của quân đội và hải quân quốc gia, có thể có một số trường hợp mắc bệnh thậm chí tử vong đã không được ghi nhận.

Đối với các tàu sân bay, khả năng bùng phát vào bất cứ lúc nào cũng có thể gây cản trở hoạt động toàn vẹn của tàu.

Các cuộc tụ họp đông người

Nhiều sự kiện tụ tập đông người có liên quan đến sự bùng nổ của dịch COVID-19. Tính đến ngày 24 tháng 4 năm 2020, tổng cộng 5.212 trường hợp nhiễm COVID-19 trong một vụ dịch tại nhà thờ Shincheonji ở Hàn Quốc, chiếm khoảng 48,7% tổng số ca nhiễm ở nước này.

Một trận bóng đá diễn ra tại Milan, Ý vào ngày 19 tháng 2 năm 2020 đã được mô tả là "trận đấu số 0" hay "một quả bom sinh học". Trận đấu có sự tham gia của 40.000 người hâm mộ từ Bergamo và 2.500 người từ Valencia và chỉ diễn ra hai ngày trước khi trường hợp dương tính với COVID-19 đầu tiên được xác nhận tại Ý. 35% thành viên của đội Valencia có kết quả dương tính với COVID-19 một vài tuần sau đó, cũng như một số người hâm mộ Valencia. Đến giữa tháng 3, đã có gần 7.000 người ở Bergamo có kết quả dương tính với COVID-19 với hơn 1.000 người chết, khiến Bergamo trở thành tỉnh bị ảnh hưởng nặng nề nhất trong vụ bùng phát COVID-19 ở Ý. Valencia cũng có 2.600 trường hợp mắc bệnh.

Cuộc họp mặt thường niên của Nhà thờ Christian Open Door được tổ chức từ ngày 17 đến 24 tháng 2 tại Mulhouse, Pháp, có sự tham gia của khoảng 2.500 người và trở thành ổ dịch đáng kể đầu tiên ở Pháp. Sau khi một giáo dân và 18 thành viên gia đình có kết quả dương tính vào ngày 1 tháng 3, một loạt các trường hợp khác cũng đã được ghi nhận. Theo báo cáo điều tra của France Info, hơn 1.000 thành viên bị mắc bệnh từ cuộc gặp mặt ở Mulhouse đã bắt đầu dịch bệnh COVID-19 tại Pháp. Một lượng lớn các trường hợp được chẩn đoán và tử vong ở Pháp cũng như Thụy Sĩ, Bỉ và Đức được cho là có liên quan đến cuộc họp mặt này.

Lễ tôn giáo

Một báo cáo ghi nhận 35 trường hợp được xác nhận nhiễm COVID-19 trong số 92 người tham dự sự kiện của nhà thờ từ ngày 6 tháng 3 đến ngày 11 tháng 3. Ước tỉnh tỷ suất tấn công khoảng từ 38% đến 78% (James 2020). Tại Frankfurt, Đức, một trong số các ổ dịch đầu tiên sau phong tỏa đã bắt đầu từ một buổi lễ tôn giáo được tổ chức vào ngày 10 tháng 5. Tính đến ngày 26 tháng 5, đã có 112 người được xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 (Frankfurter Rundschau).

Mấu chốt: Việc đến nhà thờ không bảo vệ mọi người khỏi SARS-CoV-2.

Trường học và học sinh

Học sinh thường đóng vai trò chính trong việc lây lan virus đường hô hấp, bao gồm cả cúm. Tuy nhiên, khi virus SARS-CoV-2 đã được phát hiện ở nhiều trẻ em, triệu chứng của trẻ thường nhẹ hơn người lớn, tỷ lệ cần được hồi sức tích cực ít hơn và tỷ lệ tử vong thấp.

Vai trò của trẻ em trong việc lan truyền SARS-COV-2 vẫn chưa rõ ràng. Trong một vụ dịch COVID-19 nhỏ được phát hiện ở dãy Alps, Pháp vào cuối tháng 1, một người trở về từ Trung Quốc đã mắc bệnh cho mười một người khác, bao gồm một cậu học sinh chín tuổi. Các nhà nghiên cứu đã theo dõi và xét nghiệm tất cả những người có tiếp xúc (Danis 2020). Cậu bé này đã đi học sau khi xuất hiện các triệu chứng nhiễm COVID-19 và ước tính có hơn sáu mươi người tiếp xúc gần gũi với cậu bé có nguy cơ cao. Không ai có kết quả dương tính với COVID-19, mặc dù có nhiều người mắc nhiễm trùng đường hô hấp khác. Ngoài ra, ở anh chị em của cậu bé cũng không phát hiện thấy virus dù cả hai đang có kỳ nghỉ cùng nhau ở vùng Alpine. Các nhà nghiên cứu kết luận rằng "vì trẻ em ít có khả năng bị lây nhiễm và các triệu chứng cũng nhẹ hơn, nên chúng đóng vai trò ít quan trọng hơn trong sự lây lan của virus mới".

Nghiên cứu của Viện Y tế Công cộng Na Uy về vai trò của trẻ em trong việc lan truyền SARS-CoV-2 đã tìm thấy 5 trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 có thể do lây truyền từ trẻ em, nhưng bằng chứng này còn thưa thớt và quá sớm để nói rằng trẻ em có vai trò quan trọng trong sự lây lan của bệnh (Fretheim 2020). Tuy nhiên, theo bản thảo nghiên cứu về tải lượng virus SARS-CoV-2 theo tuổi của bệnh nhân được thực hiện bởi Viện Virus học, Đại học Y khoa Berlin thì không tìm thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về tải lượng virus ở các nhóm tuổi khác nhau, kết luận rằng trẻ em khả năng lây nhiễm của trẻ cũng tương tự như người lớn và đề nghị thận trọng khi mở cửa lại trường học và nhà trẻ trong tình hình hiện nay (Jones 2020). Cuộc tranh luận vẫn còn tiếp tục.

Nhà tù

Theo WHO, những người bị mất tự do, chẳng hạn như những người bị giam trong các nhà tù và những nơi giam giữ khác, dễ bị tác động hơn trước dịch coronavirus (COVID-19) (WHO 200315). Những người bị giam buộc phải sống gần nhau nên đó có thể là nguồn lây nhiễm, khuếch đại và lây lan các bệnh truyền nhiễm từ bên trong lẫn bên ngoài nhà tù. Số người bị giam trong nhà tù trên toàn cầu ước tính khoảng 11 triệu người và các nhà tù không được "trang bị" để đối phó với COVID-19 (Burki 2020). Bà Michelle Bachelet, cao ủy Nhân quyền LHQ khuyến khích các chính phủ thả những đối tượng tù nhân

đặc biệt dễ bị ảnh hưởng bởi COVID-19 như người già cũng như tội phạm ít nguy hiểm, một số quốc gia cũng đang cố gắng giảm số người bị giam.

Tính đến ngày 21 tháng 4, SARS-CoV-2 đã được tìm thấy tại các cơ sở cải huấn và giam giữ ở Hoa Kỳ. Theo thông tin tổng hợp từ 37 trên 54 sở y tế của tiểu bang và khu vực cho thấy có 4.893 trường hợp nhiễm, 88 người chết trong số những người chịu án tù hoặc tạm giam và 2.778 trường hợp nhiễm, 15 người chết trong số các nhân viên nhà tù (Wallace 2020).

Nhà tạm trú cho người vô gia cư

Xét nghiệm ở 1.192 cư dân và 313 nhân viên tại 19 nhà tạm trú cho người vô gia cư từ 4 thành phố của Hoa Kỳ (xem bảng), được tiến hành khi xác định một ổ dịch COVID-19, cho ra tỷ lệ lây nhiễm lên tới 66% (Mosites 2020).

Trong một báo cáo khác từ Boston, Massachusetts cho thấy có 147/408 (36%) người vô gia cư ở khu nhà tạm trú có kết quả dương tính. Đáng chú ý, 88% người không sốt hoặc các triệu chứng khác tại thời điểm chẩn đoán (Baggett 2020).

Nhà máy đóng gói thịt công nghiệp

Vào ngày 5 tháng 5 năm 2020, tạp chí DER SPIEGEL của Đức đã ghi nhận có hơn 600 nhân viên đã bị mắc SARS-CoV-2 tại các nhà máy chế biến thịt ở Đức. Một tuần sau, tờ báo The Guardian ghi nhận thêm rằng gần một nửa các điểm nóng COVID-19 hiện tại ở Hoa Kỳ có liên quan tới các nhà máy chế biến thịt (nơi gia cầm, lợn và gia súc bị giết mổ và đóng gói). Đồng thời, khoảng một trăm người có kết quả dương tính trong hai nhà máy chế biến thịt ở Pháp (Le Monde).

Tình trạng lộn xộn, lạnh ẩm được xem là lời giải thích cho những đợt bùng phát dịch bất thường này.

Dàn hợp xướng

Vào ngày 8 tháng 3 năm 2020, dàn hợp xướng Amsterdam đã trình diễn tác phẩm St John Passion của Bach tại sân khấu Concertgebouw ở thành phố Amsterdam. Vài ngày sau, các ca sĩ đầu tiên xuất hiện các triệu chứng và cuối cùng 102 trong số 130 ca sĩ của dàn hợp xướng đã được xác nhận là dương tính với COVID-19. Một thành viên của dàn hợp xướng (78 tuổi) đã chết, cùng với ba đồng nghiệp khác; một số ca sĩ khác thì cần được hồi sức tích cực (The Guardian, 17 tháng 5).

Vào ngày 9 tháng 3, các thành viên của dàn hợp xướng nhà thờ Berlin gặp nhau để diễn tập hàng tuần. Ba tuần sau, 32 trong số 74 thành viên của dàn hợp xướng có kết quả dương tính với SARS-CoV-2 (NDR 2020). Tất cả sau đó đều đã hồi phục.

Vào ngày 10 tháng 3 năm 2020, 61 thành viên tại quận Skagit, Washington, đã tập luyện hợp xướng trong 2,5 giờ. Một vài tuần sau đó, các nhà nghiên cứu ghi nhận có 32 trường hợp nhiễm COVID-19 được xác nhận và 20 trường hợp nghi nhiễm có thể đã xảy ra (tỷ suất tấn công = 53,3% đến 86,7%); 3 bệnh nhân nhập viện và 2 người đã tử vong. Họ kết luận rằng việc lan truyền bệnh có thể dễ dàng hơn ở khoảng cách gần (trong vòng 6 feet ~ 2 mét) khi tập luyện và khả năng khuếch tán virus gia tăng bởi việc hát (Hamner 2020).

Những thông tin này gợi ý bất kỳ môi trường không khí nào ồn ào, chật hẹp và khép kín (như vũ trường, quán rượu, tiệc sinh nhật, nhà hàng, cơ sở giết mổ, v.v.) nơi mọi người tiếp xúc gần và cần phải la hét lên để giao tiếp là điều kiện lý tưởng tạo ra một vụ dịch SARS-CoV-2 lớn.

SARS-COV-2 tái hoạt hay tái nhiễm?

Ở Hàn Quốc và các nơi khác, hơn 100 người đã hồi phục sau nhiễm COVID-19 đã được xét nghiệm lại cho ra kết quả dương tính (Ye 2020) và từ đó gây ra mối lo ngại rằng những bệnh nhân hồi phục từ COVID-19 có thể có nguy cơ tái nhiễm. Tuy nhiên, không có dấu hiệu nào cho thấy họ có khả năng lây nhiễm cho người khác. Lời giải thích hợp lí nhất là "sự nhiễm trùng đã tái hoạt động lại" ở bệnh nhân hoặc các xét nghiệm chỉ phát hiện RNA không lây nhiễm của virus. Thông tin rất sơ bộ từ một nghiên cứu trên động vật (n = 2) cho thấy rằng khả năng miễn dịch thu được sau khi bị mắc bệnh có thể bảo vệ khi tiếp xúc lại với virus. Gây nhiễm SARS-CoV-2 trên khỉ rhesus và tái nhiễm sau khi phục hồi cho thấy không có sự nhân lên của virus trong bệnh phẩm mũi họng hoặc hậu môn, cũng như bất kỳ dấu hiệu nào khác của bệnh COVID-19 hoạt động trở lại (Bao 2020).

Truyền máu

Sau khi sàng lọc 2.430 mẫu máu được hiến tặng bằng xét nghiệm real-time PCR (1.656 tiểu cầu và 774 máu toàn phần), các tác giả từ Vũ Hán chỉ tìm thấy mẫu huyết tương dương tính với RNA virus ở 4 người hiến tặng không có triệu chứng (Chang 2020). Hiện vẫn chưa rõ liệu việc phát hiện RNA của virus trong máu có đồng nghĩa với khả năng lây nhiễm hay không. Một báo cáo sơ bộ về nghiên cứu ở những người hiến máu Hà Lan cho thấy vào tháng 4 năm 2020 có khoảng 3% người có kháng thể chống lại SARS-CoV-2 (NLTimes.nl).

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). Tuy vậy, cần có thêm dữ liệu trước khi có thể kết luận việc truyền máu không phải là con đường lây bệnh.

Đại dịch

Diễn tiến tự nhiên của đại dịch

Đại dịch COVID-19 bắt đầu từ 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).

Năm mươi năm trước, diễn tiến của đại dịch COVID-19 sẽ rất khác, với sự lây lan toàn cầu chậm hơn nhưng hậu quả nặng hơn do khả năng chẩn đoán và điều trị hạn chế và không có điều kiện để phong tỏa cả quốc gia (xem thêm một báo cáo về đại dịch cúm năm 1957 và 1968: Honigsbaum 2020). Theo một giả lập (vẫn còn đang tranh cãi), khi tỷ lệ tử vong khoảng 0,5% và không có sự can thiệp nào, 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 xuất hiện khoảng 3 tháng sau khi dịch bắt đầu xuất hiện tại địa phương. Một mô hình khác 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 tử vong, trong đó có 4% đến 8% những người Mỹ trên 70 tuổi (Ferguson 2020).

Mặc kệ những dự đoán tàn khốc này, một số nhà dịch tễ học và chính trị gia kỳ cựu đã nghiêm túc cân nhắc việc chỉ tiến hành một số ít biện pháp giảm thiểu thiệt hại , dựa trên hai lập luận mập mờ:

• Quốc gia sẽ không phải đối mặt với suy thoái kinh tế nghiêm trọng dường như không thể tránh khỏi tương tự các quốc gia và tiểu bang đã chọn các biện pháp kiểm dịch nghiêm ngặt (ví dụ như Trung Quốc, Ý, Tây Ban Nha, Pháp, California, New York). Tuy nhiên, hầu hết các nhà kinh tế học sẽ phản đối rằng vẫn có một cuộc suy thoái kinh tế do những hạn chế tự áp đặt của người dân và doanh nghiệp, thể hiện qua tác động kinh tế to lớn ngay cả ở những quốc gia có những biện pháp hạn chế nhẹ nhàng hơn (Thụy Điển).

• Sau vài tháng, gần 70% dân số sẽ có miễn dịch tự nhiên (thông qua nhiễm SARS-CoV-2) và được bảo vệ trước những đợt bùng phát sau này, và có thể

bình thản hướng về mùa đông năm tới. (Tuy nhiên, vẫn chưa rõ miễn dịch mắc phải như vậy sẽ kéo dài bao lâu? Có lẽ chỉ vài tháng hoặc vài năm? Xem chương *Miễn dịch học*, trang 125).

Vào giữa tháng 3 năm 2020, thủ tướng của một nước cựu thành viên của EU đã đề xuất "để virus lây lan cho đến khi chúng ta đạt được miễn dịch cộng đồng" như là giải pháp tốt nhất cho dịch bệnh mà quốc gia của ông sắp phải đối diện. Giải pháp gây sốc: chấp nhận rằng phần lớn dân số sẽ bị mắc virus, sau đó sẽ phát triển khả năng miễn dịch tập thể và tránh được dịch bệnh virus corona trong tương lai. Những con số ước đoán từ các mô hình mô phỏng 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 dân Anh sẽ chết. Thủ tướng dự báo: "Nhiều gia đình sẽ mất đi người thân sớm hơn họ nghĩ". Đối mặt với sự gia tăng nhanh chóng của các trường hợp mắc bệnh và tử vong cùng với sự phẫn nộ từ công đồng, thủ tướng đã quay đầu 180 độ, tiến hành các biện pháp kiểm soát dịch nghiêm ngặt tương tự như các quốc gia khác đang làm.

Chỉ duy nhất một quốc gia châu Âu - Thụy Điển, theo đuổi chính sách với các biện pháp y tế công cộng giới hạn (ví dụ: bảo vệ người già, xét nghiệm hàng loạt, giãn cách xã hội cá nhân), mà không thực thi các quy tắc kiểm dịch nghiêm ngặt hoặc ngừng hoạt động kinh doanh. Kết quả sẽ được bàn luận ngắn gọn ở trang 51.

Đại dịch 2.0: Phong tỏa

May mắn thay, hiện tại thế giới đã được cứu thoát khỏi tình trạng virus SARS-CoV-2 lưu hành tự do. Rốt cuộc, nếu loài người có thể thay đổi khí hậu, vậy tại sao không thử thay đổi diễn tiến 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 ban đầu, hầu như tất cả các chính phủ đều đánh giá việc cứu sống hàng trăm nghìn người quan trọng hơn là tránh được một cuộc đại suy thoái kinh tế. Đầu tiên ở Trung Quốc, sáu tuần sau ở Ý và một tuần sau đó ở hầu hết các nước Tây Âu, gần đây ở Mỹ và nhiều nước khác, một sự thử nghiệm chưa từng có với quy mô khổng lồ đã được bắt đầu: ra lệnh phong tỏa toàn bộ khu vực hoặc quốc gia. 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 làm các công việc cần thiết. Người Ý được khuyên ở nhà ngay cả vào ngày Pasquetta nổi tiếng, Easter Monday, nơi mọi người thường đổ về bờ biển hoặc nông thôn để tận hưởng một chuyến dã ngoại với gia đình và bạn bè. Rốt cục, người Ý thậm chí không được phép di chuyển từ làng này sang làng khác.

Trong khi việc thực hiện phong tỏa là khác nhau giữa các nước, vẫn có một số biện pháp phổ biến như:

• Hạn chế ra khỏi nhà, trừ khi thực sự cần thiết (lệnh cấm ra đường hoặc lệnh ở nhà)

• Cấm các cuộc tụ họp đông người bao gồm các buổi hòa nhạc, lễ hội, các cuộc mít tinh, thậm chí các sự kiện tôn giáo (Tian H 2020)

• Đóng cửa các trường học

• Đóng cửa tất cả các cửa hàng bán lẻ trừ các cửa hàng phục vụ nhu cầu thiết yếu (thực phẩm, thuốc men, trạm xăng, sạp báo, v.v.)

• Đóng cửa tất cả các ngành công nghiệp và nhà máy, trừ nơi cung cấp các sản phẩm thiết yếu

• Đóng cửa biên giới với các nước láng giềng, cấm du lịch quốc tế. Một số trường hợp, hạn chế việc đi lại ngoài khu vực cư trú.

Việc phong tỏa đã được thực hiện trước đó để kiểm soát dịch bệnh ở các khu vực giới hạn và trong thời gian ngắn. Ngày 23 tháng 1, Trung Quốc là quốc gia đầu tiên thực hiện việc phong tỏa chặt chẽ và toàn diện tại thành phố 11 triệu dân, sau đó là mở rộng ra toàn tỉnh Hồ Bắc (WHO gọi đây là "điều chưa từng có trong lịch sử y tế công cộng"). Việc phong tỏa kéo dài 2 tháng.

Ý là quốc gia đầu tiên thực hiện việc phong tỏa toàn quốc vào ngày 9 tháng 3, tiếp đến là Đan Mạch (11 tháng 3), Ireland và Na Uy (12 tháng 3), Tây Ban Nha và Ba Lan (13 tháng 3), Thụy Sĩ, Pháp, Bỉ (17 tháng 3) và các nước châu Âu khác. Đến ngày 26 tháng 3, đã có 1,7 tỷ người trên toàn thế giới bị hạn chế đi lại và nâng lên 3,9 tỷ người vào tuần đầu tiên của tháng 4 ứng với hơn một nửa dân số thế giới. Việc phong tỏa ở châu Âu ít nghiêm ngặt hơn ở Trung Quốc, cho phép các dịch vụ, ngành công nghiệp thiết yếu hoạt động và việc đi lại có lý do chính đáng.

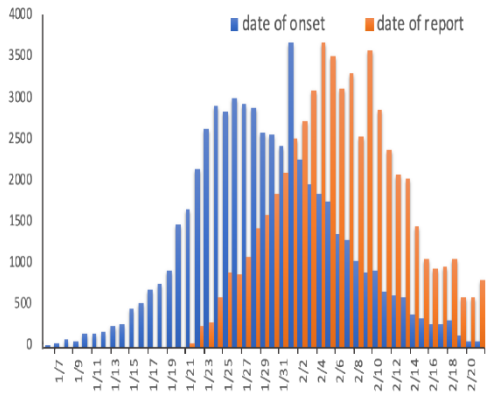
Kết quả của việc phong tỏa

Kết quả mong đợi của các biện pháp phong tỏa là phá vỡ chuỗi lây truyền của SARS-CoV-2, dẫn đến việc giảm số ca nhiễm mới, số ca nhập viện và cuối cùng là số ca tử vong. Kết quả của các biện pháp phong tỏa có thể được đo lường bằng các con số sau:

- Số người mắc SARS-CoV-2
- Số người nhập viện vì COVID-19
- Số bệnh nhân được điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực (ICU)
- Số ca tử vong

Số người nhiễm SARS-CoV-2

Hình 1 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 kiểm dịch 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 duy trì 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 ta có thể dự đoán số trường hợp mắc bệnh được báo cáo sẽ giảm khoảng ba tuần sau khi thực hiện phong tỏa toàn bộ.



Hình 1. 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 virus corona 2019 (COVID-19).* 16-24 tháng 2 năm 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Tuy nhiên, số trường hợp mắc SARS-CoV-2 mới được chẩn đoán ít hữu ích hơn vì chúng liên quan mật thiết đến số lượng xét nghiệm đang được thực hiện và không phản ánh đúng số ca nhiễm đã có. Để biết con số thực sự, toàn bộ người dân sẽ cần phải được xét nghiệm nhiều lần, tất nhiên điều này là không thực tế. Các xét nghiệm PCR thường chỉ được thực hiện ở những bệnh nhân có triệu chứng hoặc ở những người tiếp xúc gần với người mắc, còn lại

hầu hết các trường hợp nhiễm không có triệu chứng sẽ bị bỏ sót. Các nghiên cứu về tỷ lệ mắc bệnh dựa trên xét nghiệm kháng thể dân số đang được thực hiện có thể giúp ước tính chính xác hơn về số người bị mắc bệnh trong quá khứ nhưng chúng sẽ không thể đo trực tiếp tỷ lệ mắc mới (nhiễm mới). Ước tính tỷ lệ mắc bệnh chính xác nhất chỉ có thể được thực hiện bằng mô hình toán học. Không quá bất ngờ, các mô hình dự đoán đầu tiên của dịch bệnh ở châu Âu đã tiết lộ rằng các trường hợp mắc COVID-19 được ghi nhận chỉ chiếm một phần nhỏ số người thực sự bị mắc bệnh. Một mô hình dựa trên số tử vong được ghi nhận ở 11 quốc gia châu Âu gợi ý rằng số người mắc bệnh thực sự cao hơn nhiều so với các trường hợp được ghi nhận (Flaxman 2020). Theo mô hình, tính đến ngày 28 tháng 3, tại Ý và Tây Ban Nha lần lượt có 5,9 triệu người và 7 triệu người có thể đã bị mắc SARS-CoV-2 (Bảng 2). Đức, Áo, Đan Mạch và Na Uy sẽ có tỷ suất tấn công thấp nhất (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 một số 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 nhiễm 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 đang được tiến hành ở một số nước châu Âu và Mỹ sẽ giúp sớm làm rõ những số liệu này. Theo kết quả sơ bộ của một cuộc khảo sát dân số tại Los Angeles County do USC công bố vào ngày 20 tháng 4 khi kiểm tra 863 người trưởng thành cho thấy khoảng 4,1% số người có kháng thể chống virus (USC News, ngày 20 tháng 4 năm 2020). Điều chỉnh tỷ lệ sai số thống kê cho thấy từ 2,8% đến 5,6% người trưởng thành tại Los Angeles County (khoảng từ 221.000 đến 442.000 người) đã bị mắc bệnh. Ước tính đó cao gấp 28 đến 55 lần so với 7,994 trường hợp được xác nhận mắc COVID-19 được ghi nhận ở Los Angeles County tại thời điểm nghiên cứu. Số ca tử vong liên quan đến COVID tại Los Angeles County sau đó đã vượt qua con số 600. Vào ngày 13 tháng 5, kết quả sơ bộ từ một nghiên cứu về kháng thể virus corona trên toàn quốc cho thấy có khoảng

5% công dân Tây Ban Nha đã nhiễm virus, với tỉ lệ hiện mắc cao vọt tại Madrid là 11,3%, khu vực trung tâm của Castilla y Leon là 14,2% và Castilla La Mancha là 13,5%. Con số này gấp khoảng 10 lần so với số trường hợp được chẩn đoán.

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

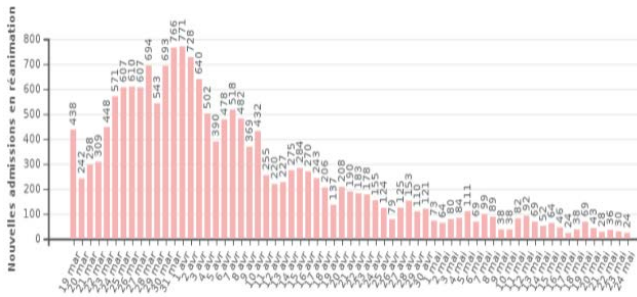
Nhập viện vì mắc COVID-19

Nhập viện do mắc COVID-19 thường được ghi lại và báo cáo trong hệ thống theo dõi chăm sóc sức khỏe thường quy. Một số quốc gia thường xuyên cập nhật số lượng người nhập viện vì mắc COVID-19 hàng ngày để nắm bắt xu hướng dịch. Ưu điểm của việc theo dõi số lượng nhập viện này là giúp phát hiện ra những thay đổi trong cơ chế lây lan sớm hơn so với các phương pháp chậm hơn như (tỷ lệ) nhập vào ICU và tử vong (tỷ lệ tử vong). Tuy nhiên, việc nhập viện có những hạn chế (tiêu chí nhập viện được thay đổi theo từng địa điểm và được hiệu chỉnh sau một thời gian) và có thể bị ảnh hưởng bởi sự sẵn có của dịch vụ chăm sóc tại nhà chất lượng tốt hoặc sự sụp đổ của hệ thống y tế. Ngoài ra, nhiều quốc gia không công khai số lượng nhập viện và xuất viện hàng ngày (Garcia-Basteiro 2020).

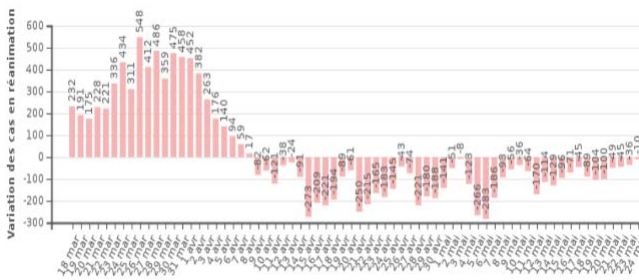
Các đơn vị hồi sức tích cực (ICU)

Một chỉ số đáng tin cậy hơn về xu hướng dịch là số người được điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực. Tại Pháp, số lượng nhập vào ICU mới tại bệnh viện đã lên đến đỉnh điểm vào ngày 1 tháng 4 (Hình 2), trong khi sự thay đổi hàng ngày số người điều trị tại ICU (sự cân bằng giữa giữa người ra và vào ICU; Hình 3) bắt đầu âm một tuần sau đó. Tuy nhiên, số lượng này có thể bị ảnh hưởng bởi số lượng giường ICU cho bệnh nhân mắc COVID-19 và nhân viên y tế được đào tạo sẵn có. Nếu quá tải, các bệnh viện buộc phải hạn chế nhập viện và ưu tiên cho bệnh nhân có nhiều cơ hội sống sót hơn, hoặc bệnh nhân có thể chết tại nhà (Grasselli 2020). Ở hầu hết các nước đang phát triển, số lượng ICU rất ít sẽ khiến chỉ số này ít hữu dụng hơn.

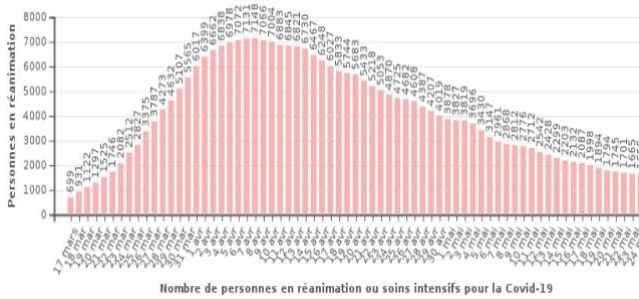
Hình 4 cho thấy số lượng bệnh nhân mắc COVID-19 hàng ngày được điều trị tại các đơn vị ICU ở Pháp.



Hình 2. Số lượng nhập vào ICU mới hàng ngày vì COVID-19 (trục y: *Nouvelles admissions en réanimation).*
Nguồn: Pandémie de Covid-19 en France, Wikipedia.



Hình 3. 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.



Hình 4. Số bệnh nhân mắc COVID-19 hàng ngày trong các đơn vị ICU (trục y: *Personnes en réanimation).*
Nguồn: Pandémie de Covid-19 en France, Wikipedia.

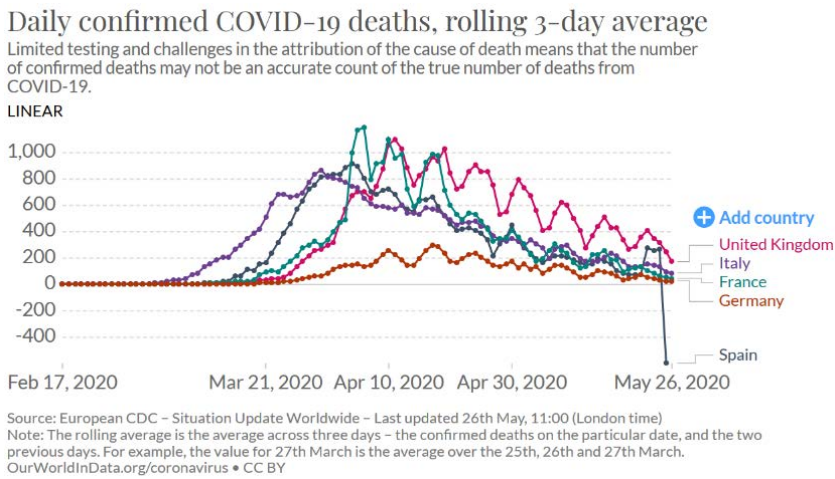
Số ca tử vong

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 mắc SARS-CoV-2. Tuy nhiên, chỉ số này chỉ cung cấp một hình ảnh về số lượng ca nhiễm trong 2-4 tuần trước đó (giả sử với thời gian ủ bệnh trung bình và thời gian nằm viện).

Tuy nhiên, những con số này chưa hoàn thiện và sẽ cần được hiệu chỉnh sau này. (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 lượng người nhất định đã chết tại nhà và không được tính trong các số liệu thống kê chính thức. Dữ liệu về tỷ lệ tử vong chung ở các điểm nóng dịch bệnh ở Bắc Italy (ISS 2020) và ở Tây Ban Nha (Madrid) cho thấy tỷ lệ tử vong vượt mức do COVID-19 có thể gấp đôi con số được báo cáo chính thức. Ở Pháp, Anh, cũng như một số nước khác, số ca tử vong ở các cơ sở chăm sóc dài hạn ban đầu không được đưa vào số liệu thống kê chính thức. Hình 2 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).

Dữ liệu từ châu Âu cho thấy các biện pháp phong tỏa có hiệu quả nhưng thấp hơn so với Trung Quốc, cho thấy việc phong tỏa ít nghiêm ngặt hơn ở châu Âu. Cập nhật mỗi ngày sẵn có từ www.ourworldindata.org (Hình 5).

Để tính toán tỷ lệ tử vong vì COVID-19 vượt ngưỡng trong 1 năm, dựa trên tuổi, giới tính và các điền kiện ước đoán cụ thể, một công cụ trực tuyến hiện đã có sẵn (OurRisk.CoV). Đối với Vương quốc Anh, dự đoán có 293.991 ca tử vong trong một kịch bản “không làm gì cả”. Với chiến thuật giảm thiểu thiệt hại (tức là, các biện pháp ít nghiêm ngặt và tự nguyện hơn), các tác giả đã dự đoán chỉ từ 18.000 đến 37.000 ca tử vong (Banerjee 2020).



Hình 5. Số ca tử vong do mắc COVID-19 được xác nhận mỗi ngày, trung bình 3 ngày. Nguồn: www.ourworldindata.org

Khía cạnh đặc biệt của đại dịch

Đại dịch COVID-19 đã làm nổi bật một số khía cạnh và bài học cụ thể cần ghi nhớ trong quá trình quản lý các đại dịch trong tương lai (bởi virus corona, virus cúm hoặc bởi các loại virus chưa được biết đến):

- Đợt bùng phát dịch đầu tiên (Trung Quốc)
- Bất ngờ hoặc thiếu sự chuẩn bị (Ý)
- Không sẵn lòng để chuẩn bị (Anh, Mỹ, Brazil)
- Chuẩn bị một phần (Pháp)
- Chuẩn bị kĩ lưỡng (Đức)
- Miễn dịch cộng đồng (Thụy Điển)
- Dịch bùng phát muộn (Nam Mỹ)
- Cách ly xuất sắc (New Zealand, Úc)
- Kết cục chưa rõ (Châu Phi)

Đợt bùng phát dịch đầu tiên (Trung Quốc)

Giống với các quốc gia khác, Trung Quốc đã bị bất ngờ trước sự bùng phát của COVID-19, nhưng nhờ kinh nghiệm từ đại dịch SARS hồi năm 2003 (Kamps-Hoffmann 2003), họ đã có sự chuẩn bị cho điều này. Lúc đầu, dịch bệnh chỉ lây

lan tại thành phố Vũ Hán và tỉnh Hồ Bắc (tháng 12 năm 2019) nhưng sau đó, đã lan rộng ra đến tất cả các tỉnh thành vào tháng 1 năm 2020, vì lượng lớn người rời Vũ Hán từ trước Lễ hội mùa xuân (Zhong 2020, Jia JS 2020). Tuy nhiên, trong vòng 3 tuần kể từ khi chủng virus mới được xác định, chính phủ đã ra lệnh cách ly 50 triệu người ở thành phố Vũ Hán và tỉnh Hồ Bắc, cũng như hạn chế sự đi lại của hàng trăm triệu công dân. Đây là một điều đáng kinh ngạc, khi lần đầu tiên trong lịch sử, loài người đã làm được điều mà ngay cả các chuyên gia cũng không dám mơ: kiềm chế dịch bệnh do một loại virus rất dễ lây lan (Lau 2020).

Chỉ bốn tuần sau khi phong tỏa Vũ Hán, đã có bằng chứng cho thấy các biện pháp nghiêm ngặt này có khả năng kiềm chế sự lây lan của virus SARS-CoV-2 (minh họa trong Hình 1/ trang 38). Bài học từ Trung Quốc: có thể phong tỏa toàn bộ một tỉnh hoặc cả quốc gia cũng và việc phong tỏa có hiệu quả. Một số nhà chức trách ở Tây bán cầu đã áp dụng những biện pháp này giống với Trung Quốc (ví dụ như Ý đã ra lệnh phong tỏa sau 18 ngày kể từ khi trường hợp nhiễm nội địa đầu tiên được xác định), trong khi đó các quốc gia khác lại không làm theo.

Chuẩn bị kĩ lưỡng (Đài Loan)

Vào ngày 7 tháng 6, Đài Loan (dân số 24 triệu người với mật độ 650 người/km2), báo cáo 443 người mắc và 7 người chết. Hầu hết các trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 không phải ca nhiễm nội địa. Tính đến ngày 6 tháng 4 năm 2020, 321 ca bệnh du nhập bởi công dân Đài Loan đã đến một trong 37 quốc gia khác để du lịch, kinh doanh, làm việc hoặc học tập (Liu JY 2020). Ngay từ đầu, Đài Loan đã rút kinh nghiệm về dịch SARS năm 2003 để tập trung vào việc bảo vệ sự an toàn của nhân viên y tế và tăng cường ứng phó với đại dịch COVID-19 (Schwartz 2020 + The Guardian, ngày 13 tháng 3 năm 2020). Một nghiên cứu ban đầu cho thấy, nếu chỉ xác định và cách ly bệnh nhân nhiễm có triệu chứng thì không đủ để ngăn chặn dịch bệnh, vì vậy họ đã đưa ra khuyến cáo về các biện pháp tổng quát hơn như giãn cách xã hội (Cheng HY 2020). Các phân tích dữ liệu lớn (Big Data) đã được sử dụng để ngăn chặn đại dịch. Tại một thời điểm, các nhà chức trách đề nghị tự giám sát và tự cách ly cho 627.386 người có khả năng đã tiếp xúc với hơn 3.000 hành khách của một du thuyền. Những vị khách này đã rời khỏi tàu tại cảng Keelung ở Đài Loan sau chuyến đi kéo dài 1 ngày, chỉ 5 ngày trước khi dịch COVID-19 được phát hiện trên tàu du lịch Diamond Princess vào ngày 5 tháng 2 năm 2020 (Chen CM 2020).

Tại thời điểm viết bài này, Đài Loan chắc chắn là một trong những quốc gia thành công nhất trong việc kiểm soát và ngăn chặn đại dịch COVID-19.

Bất ngờ hoặc thiếu sự chuẩn bị (Ý)

Ý là quốc gia châu Âu đầu tiên bùng phát đại dịch. Kết quả giải trình tự bộ gen các mẫu nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy rằng virus đã du nhập vào Ý cùng lúc từ nhiều nguồn (Giovanetti 2020). Mặc dù trường hợp nhiễm nội địa đầu tiên được chẩn đoán vào ngày 20 tháng 1, nhưng quy mô của vụ dịch cho thấy virus đã lưu hành tại Ý từ nhiều tuần trước đó, có thể sớm nhất là vào ngày 1 tháng 1 (Cereda 2020).

Tuy nhiên, thật không đơn giản để giải mã các dấu hiệu tinh tế của cơn bão sắp đến. Trong mùa cúm hàng năm, tử vong do COVID-19 ở người cao tuổi có thể dễ dàng được hiểu là tử vong do cúm. Ngược lại, trong số nhóm tuổi hoạt động xã hội năng động nhất, những người trẻ tuổi chen chúc trong các quán bar, nhà hàng và vũ trường, sự lây lan nhanh của virus SARS-CoV-2 thường không gây ra các triệu chứng đe dọa đến tính mạng ngay. Trước khi được phát hiện, dịch bệnh đã có thời gian ít nhất là một tháng để phát triển.

Có một lý do nữa cho sự chậm trễ trong việc phát hiện vụ dịch ở Ý đáng được đề cập là: "định nghĩa các ca bệnh nghi ngờ "của Ý. Định nghĩa này bao gồm (tương tự như định nghĩa ca bệnh nghi ngờ theo khuyến nghị của WHO vào thời điểm đó) các tiêu chí dịch tễ học bắt buộc về 'tiền sử du lịch đến Trung Quốc hoặc tiếp xúc với một người từ Trung Quốc", khi có các tiêu chí này thì mới được làm xét nghiệm PCR. Việc áp dụng nghiêm ngặt các tiêu chuẩn này đã không khuyến khích việc xét nghiệm các trường hợp nghi ngờ mắc viêm phổi nhưng không có mối liên hệ rõ ràng nào với Trung Quốc (điều cuối cùng sẽ xảy ra ở mọi nơi sau khi những người nhiễm không triệu chứng đầu tiên đã lây nhiễm). Một bác sĩ gây mê người Ý có tên là Mattia đã yêu cầu xét nghiệm PCR cho bệnh nhân số 1 vì cho rằng "đây trách nhiệm của cá nhân bác sĩ và không gắn liền với các hướng dẫn của Bộ Y tế".

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 ở vùng Lombardy (Gedi Visual 2020), trong khi các khu vực khác, đặc biệt ở các tỉnh phía Nam, lại không hoặc ít bị ảnh hưởng. Đáng chú ý, hệ thống y tế ở Ý được vận hành theo từng vùng và trong một thời gian dài, vùng Lombardy đã ưu tiên phát triển hệ thống chăm sóc sức khỏe chủ yếu là tư nhân và bệnh viện với cơ sở hạ tầng vượt bậc nhưng các dịch vụ dành cho cộng đồng lại rất nghèo nàn. Chính vì vậy, khi đại dịch xảy ra, bệnh nhân đã nhanh chóng đi đến bệnh viện, ngay cả những người có triệu chứng nhẹ, dẫn đến quá tải các dịch vụ cấp cứu và hậu quả là

hình thành các ổ dịch lây lan tại bệnh viện. Một hệ thống phi tập trung và dựa vào cộng đồng hơn như ở vùng Veneto (cộng với một chút may mắn) đã có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do COVID-19 ở Lombardy. Ngoài ra, Ý đã không cập nhật cũng như thực hiện kế hoạch phòng chống đại dịch quốc gia năm 2006 (https://www.saluteinternazionale.info/2020/04/cera-una-volta-il-piano-pandemico). Thiếu sự chuẩn bị và chồng chéo trách nhiệm giữa các bên liên quan đã cản trở lớn đến cách thức ứng phó đại dịch ở mỗi vùng và chính quyền trung ương.

Không sẵn lòng để chuẩn bị/ phủ nhận (Anh, Mỹ, Brazil)

Ở Anh, sự điều động chính trị vụng về đã trì hoãn việc bắt đầu các biện pháp phong tỏa trong hơn một tuần. Khi dịch bệnh tăng lên gấp đôi sau mỗi 7 ngày (Li 2020), ước tính có đến lần lượt 50% và 75% các trường hợp tử vong có thể đã được ngăn chặn nếu thực hiện phong tỏa hoặc áp dụng các biện pháp giãn cách xã hội trước đó một hoặc hai tuần. Dữ liệu ban đầu từ Ireland và Vương quốc Anh dường như chứng minh cho giả thuyết này.

Giống như Iran, nơi chính phủ đã che đậy tin tức về virus corona trong ba ngày nhằm tránh ảnh hưởng đến cuộc bầu cử quốc hội vào ngày 21 tháng 2, các chính trị gia trong nước (BMJ, ngày 6 tháng 3 năm 2020) đã làm ảnh hưởng đến phản ứng phòng chống dịch bệnh ở Mỹ. Các khuyến cáo khoa học từ CDC và các tổ chức y tế công cộng quốc gia khác đã bị phớt lờ (The Lancet 2020). Mỹ hiện là quốc gia có số ca mắc và tử vong cao nhất (2 triệu ca mắc và hơn 110.000 ca tử vong vào ngày 7 tháng 6). Nếu không gặp phải sự thiếu lãnh đạo chưa từng có này, thì có lẽ phần lớn những cái chết tại Mỹ đã được ngăn chặn.

Brazil - cũng chẳng phải là một ví dụ điển hình về một chính phủ hoạt động hiệu quả, đất nước này đang trên đường trở thành quốc gia có số người chết cao thứ hai trên thế giới, chỉ sau Mỹ.

Chuẩn bị một phần (Pháp)

Pháp là quốc gia đã có sự chuẩn bị "một phần" trong nỗ lực ngăn chặn đại dịch. Trong đợt bùng phát đầu tiên gần Mulhouse, các bệnh viện đã bị quá tải. Mặc dù kế hoạch phòng chống dịch được cập nhật và thiết kế tốt (https://www.gouvernement.fr/risques/plan-pandemie-grippale), nhưng các thiết bị bảo hộ an toàn trên toàn quốc đều thiếu hụt; đặc biệt là khẩu trang sau quyết định được đưa ra bởi chính phủ của ông Hollande về việc giảm trữ lượng 1,7 tỷ khẩu trang bảo vệ (phẫu thuật và FFP2) trong năm 2009 xuống còn 145 triệu khẩu trang phẫu thuật vào năm 2020 ("Chúng ta sẽ không quản

lý thị trường khẩu trang, nó đắt đỏ, bởi vì chúng ta phải tiêu hủy chúng mỗi 5 năm một lần. *Nous n'allons pas gérer des stocks de masques, c'est coûteux, parce qu'il faut les détruire tous les cinq ans.")* (Le Monde 200506).

Tuy nhiên, nhờ có Ý, Pháp đã có một lợi thế quan trọng: thời gian. Họ đã có vài tuần để rút ra bài học kinh nghiệm từ các sự kiện ở Lombardy, Ý. Vào cuối tuần, ngày 21 tháng 3, từ ngày này qua ngày khác, bệnh nhân liên tục đổ vào các bệnh viện ở vùng Greater Paris, số giường của đơn vị hồi sức tích cực đã tăng từ 1.400 lên 2.000 từ tuần trước. Hơn nữa, hai năm trước, trong đợt tập huấn mô phỏng một cuộc tấn công khủng bố lớn, Pháp đã thử nghiệm việc sử dụng tàu cao tốc TGV để vận chuyển người bệnh. Ở đỉnh điểm của dịch COVID, hơn 500 bệnh nhân đã được sơ tán khỏi các tâm dịch như Alsace và khu vực Greater Paris đến các khu vực có số ca mắc ít hơn. Các tàu cao tốc và máy bay chuyên biệt đã được sử dụng để vận chuyển bệnh nhân với khoảng cách lớn như Brittany và khu vực Bordeaux ở phía Tây Nam, cách Paris 600 km và Mulhouse 1000 km. Về mặt hậu cần, đây là một thành công vĩ đại của Pháp trong việc quản lý giường bệnh ICU.

Đội ngũ các nhà virus học với chất lượng chuyên môn cao, mạng lưới phòng thí nghiệm và bác sĩ gia đình khổng lồ (Đức)

Tỷ lệ tử vong của Đức thấp hơn so với các nước khác. Người ta cho rằng lý do chính cho sự khác biệt này chỉ đơn giản là xét nghiệm. Trong khi các quốc gia khác chỉ tiến hành xét nghiệm với số lượng hạn chế, chỉ dành cho các bệnh nhân lớn tuổi bệnh nặng, thì Đức lại thực hiện nhiều xét nghiệm hơn kể cả các trường hợp bệnh nhẹ ở người trẻ tuổi (Stafford 2020). Càng nhiều người nhiễm không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ được xét nghiệm, tỷ lệ tử vong càng thấp. Các xét nghiệm PCR đáng tin cậy đã được sản xuất vào cuối tháng 1 từ tập đoàn Drosten tại Berlin's Charité (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 trung ương như ở nhiều quốc gia khác mà nó có thể được tiến hành tại các phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn trong cả nước. Trong vòng vài tuần, công suất tổng thể đạt tới nửa triệu xét nghiệm PCR mỗi tuần. Tỷ lệ tử vong thấp tương tự như ở Hàn Quốc, một quốc gia khác có tỷ lệ xét nghiệm cao.

Cuối cùng, một lý do quan trọng khác giải thích cho tỷ lệ tử vong thấp ở Đức có thể là sự phân bố độ tuổi. Trong những tuần đầu tiên, hầu hết người bị nhiễm bệnh đến từ các lễ hội hoặc kì nghỉ trượt tuyết. Phần lớn dưới 50 tuổi và tỷ lệ tử vong ở nhóm tuổi này thấp hơn rõ rệt so với người cao tuổi.

Miễn dịch cộng đồng (Thụy Điển)

Thụy Điển chưa bao giờ thực sự áp dụng biện pháp phong tỏa, chỉ dựa vào người dân (tự nguyện) để thực hiện giãn cách xã hội cá nhân cũng như các biện pháp phòng ngừa khác để hạn chế sự lây lan của SARS-CoV-2. Kết quả là, Thụy Điển có tỷ lệ tử vong là 461 trên một triệu dân (theo số liệu ngày 7 tháng 6 năm 2020), một tỷ lệ quá chênh lệnh khi so sánh với Đan Mạch (101) và Na Uy (44), khi hầu hết các trường hợp tử vong chỉ xảy ra tại các viện dưỡng lão và cộng đồng người nhập cư. Đáng chú ý, cuộc khảo sát kháng thể đầu tiên ở Stokholm cho thấy chỉ có khoảng 7% cư dân bị nhiễm SARS-COV-2 vào cuối tháng Tư. Tệ hơn nữa, Thụy Điển đã chẳng thu được lợi ích nào về mặt kinh tế kể cả khi không áp dụng biện pháp phong tỏa, khi mà nền kinh tế ở quốc gia này dường như cũng bị ảnh hưởng tương đương với các nước khác của châu Âu (Financial Times, ngày 10 tháng 5 năm 2020).

Để biết thêm chi tiết về miễn dịch cộng đồng, hãy xem Randolph 2020.

Dịch bùng phát muộn (Nam Mỹ)

Những tháng đầu năm 2020, Nam Mỹ có số trường hợp mắc tương đối thấp (Haider 2020). Thực tế, dịch bệnh tại đây bùng phát muộn hơn khoảng 4 tuần so với châu Âu (xem www.worldometers.info/coronavirus). Hiện nguyên nhân của sự chậm trễ này vẫn chưa được rõ ràng, có thể là sự xâm nhập của SARS-CoV-2 từ khu vực bùng phát đầu tiên ở Trung Quốc vào Nam Mỹ chậm hơn hoặc do các yếu tố khác (cường độ ánh nắng mặt trời? Guasp 2020). Tuy nhiên, theo WHO, Nam Mỹ chưa phải là tâm dịch mới của đại dịch COVID-19, khi Brazil (374.000 trường hợp nhiễm và hơn 23.000 ca tử vong, ngày 27 tháng 5) báo cáo có nhiều ca mắc hơn bất kì quốc gia nào khác ở Nam Mỹ.

Cách ly xuất sắc (New Zealand, Úc)

Với 102 trường hợp tử vong ở Úc, 21 ở New Zealand và không có trường hợp tử vong nào ở vùng Polynesia thuộc Pháp, Fiji, New Caledonia và Papua New Guinea, Châu Đại Dương là khu vực ít bị ảnh hưởng nhất trên thế giới. Sự cách biệt về địa lý có thể giúp các quốc gia này trở thành khu vực không có ca mắc COVID nào nữa đầu tiên trên thế giới. Du lịch quốc tế đến New Zealand và Úc vẫn bị cấm và có thể phải chịu các biện pháp cách ly trong một thời gian khá dài.

Kết cục chưa rõ

Khả năng lây lan của SARS-CoV-2, cộng với sự thiếu hụt các trang thiết bị và phương tiện y tế quan trọng, cùng với những thách thức trong việc thực hiện

cách ly quy mô lớn (Wells 2020), được cho sẽ có tác động nặng nề đối với các nước châu Phi. Tuy nhiên, cho đến bây giờ, những dự đoán vẫn chưa trở thành sự thật. Mặc dù đã có vài trăm trường hợp tử vong được báo cáo từ một số ít quốc gia (<10), nhưng dịch bệnh COVID-19 ở Châu Phi chưa là gì so với tình hình ở Châu Á, Châu Âu và Châu Mỹ.

Tuy nhiên, nên thận trọng trước khi đưa ra giả thuyết về hiện tượng "ngoại lệ" của Phi Châu do các yếu tố như nhân khẩu học (dân số trẻ hơn) hoặc trước đó đã 'phơi nhiễm với nhiều mầm bệnh khác nhau". Một vài số liệu chính thức có thể đánh giá thấp, một cách vô tình hay cố ý, do có những trở ngại trong việc báo cáo. Ở một số thành phố, như Kano ở Nigeria, các vụ dịch lớn có thể đã xảy ra. Thời báo New York đưa tin vào ngày 17 tháng 5, "rất nhiều bác sĩ và y tá đã bị nhiễm SARS-CoV-2 khiến rất ít bệnh viện chịu nhận thêm bệnh nhân mới". Có thể những người đào mộ sẽ phải làm việc thêm giờ. Tương tự, các quan chức tại Mogadishu, Somalia cho biết công việc chôn cất đã tăng lên gấp ba lần. Tại Tanzania, Đại sứ quán Hoa Kỳ đã cảnh báo về nguy cơ số ca mắc sẽ "tăng trưởng theo cấp số nhân" và các bệnh viện đã "quá tải" ở nước này (The Guardian, ngày 19 tháng 5).

Vẫn còn quá sớm để nói trước về diễn tiến của đại dịch COVID-19 ở Châu Phi. Như minh họa từ tình hình ở Nam Mỹ, đại dịch có thể bị "muộn "vài tuần hoặc vài tháng nhưng ảnh hưởng vẫn sẽ rất nặng nề.

Gỡ bỏ phong tỏa

Trong những tháng tới, tất cả các quốc gia sẽ phải tìm cách cân bằng giữa lợi ích kinh tế và số lượng bệnh nhân ICU nằm trong giới hạn có thể kiểm soát được. Chiến lược gỡ bỏ phong tỏa phải luôn luôn bao gồm:

• Tăng cường năng lực xét nghiệm quốc gia để đảm bảo tất cả mọi người có nhu cầu đều được xét nghiệm PCR;

• Hệ thống truy vết hiệu quả;

• Năng lực cách ly cho những người dương tính hoặc người có tiếp xúc gần.

Không phải quốc gia nào cũng có thể đáp ứng các yêu cầu quan trọng này, dấy lên mối lo ngại về khả năng bùng phát các ổ dịch mới. Để tạo thuận lợi cho việc lập danh sách những người có nguy cơ, một số quốc gia đang xem xét phát triển các ứng dụng điện thoại thông minh có thể ghi nhận lịch sử tiếp xúc giữa các điện thoại và gửi tin nhắn cảnh báo đến người dùng có tiếp xúc gần với các trường hợp dương tính. Tuy nhiên, vẫn còn những tranh luận giữa một hệ thống tập trung (nơi dữ liệu cá nhân sẽ được lưu trữ tại một server tập trung của chính phủ) với một hệ thống phi tập trung (nơi dữ liệu chỉ được lưu giữ trên điện thoại). Chưa có hệ thống nào đạt được sự đồng thuận,

và tính khả thi cũng như hữu ích của các ứng dụng này vẫn cần phải được chứng minh.

Vào đầu tháng 6 năm 2020, hầu hết các quốc gia đã bắt đầu bình thường hóa và khôi phục các hoạt động kinh tế và xã hội. Biên giới châu Âu sẽ mở cửa trở lại và du lịch dự kiến cũng sẽ hoạt động, mặc dù mức độ bị giảm nhiều (50%?) so với các năm trước.

Áo và **Đức** đã nới lỏng các biện pháp phong tỏa trong khoảng 6 tuần, và ngoài một số cụm dịch ở Đức, hiện tại không có dấu hiệu nào cho thấy một làn sóng đại dịch thảm khốc thứ hai xảy ra như lo ngại của một số tác giả trước đó. **Ý** bắt đầu "Giai đoạn 2", vào ngày 4 tháng 5, với bốn triệu người trở lại làm việc, các cửa hàng mở cửa, nới lỏng lệnh hạn chế người dân di chuyển, bao gồm cả việc thăm hỏi người thân. Số lượng các trường hợp nhiễm mới và tử vong tiếp tục giảm ở khắp mọi nơi, ngoại trừ ở Lombardy. Tuy nhiên, các trường học sẽ vẫn đóng cửa cho đến tháng Chín. **Tây Ban Nha** cũng nới lỏng các biện pháp phong tỏa từ ngày 2-4 tháng Năm, cho phép đi lại thoải mái hơn và hoạt động thể thao ngoài trời được tổ chức. **Pháp** đã chấm dứt một phần phong tỏa vào ngày 11 tháng 5, ngoại trừ một số "khu vực đỏ" sẽ tiếp tục thực hiện các biện pháp kiểm dịch nghiêm ngặt, các "khu vực xanh lá" sẽ dần được dỡ bỏ các biện pháp này.

Tại **Hoa Kỳ**, các tiểu bang đã thiết lập thời gian biểu của riêng mình để áp dụng và nới lỏng các biện pháp phong tỏa, với xu hướng chung là tiếp tục khôi phục các hoạt động xã hội mặc kệ sự lây lan của virus và tỷ lệ tử vong cao do COVID-19. Chính phủ **Vương quốc Anh**, quốc gia thực hiện lệnh phong tỏa muộn hơn, cũng tuyên bố nới lỏng các biện pháp này vào ngày 15 tháng Sáu.

Thụy Điển chưa bao giờ thực sự áp dụng biện pháp phong tỏa, trông đợi người dân áp dụng các phương pháp giãn cách xã hội cũng như các biện pháp bảo vệ khác. Hiện nay, do tỷ lệ tử vong cao hơn so với các nước láng giềng, đất nước này đang phải chịu áp lực từ dư luận nhằm thực hiện các biện pháp phong tỏa nghiêm ngặt hơn.

Ở tất cả các quốc gia, hầu hết các hoạt động cũng sẽ dần trở lại, nhưng việc cân bằng giữa tối đa hóa hoạt động kinh tế và tránh làn sóng COVID-19 mới sẽ cần được cân nhắc và đánh giá cẩn thận:

• Khuyến cáo rửa tay thường xuyên, khử trùng, giãn cách (cửa hàng) và đeo khẩu trang (trên các phương tiện công cộng hay những nơi đông người khác);

• Giãn cách trong các rạp chiếu phim, sân khấu và nhà hát, và xem xét các kế hoạch giám sát phòng ngừa trong trường hợp người tham gia không may nhiễm bệnh;

• Cấm các sự kiện và hoạt động đông người khiến mọi người cách nhau dưới một mét (sự kiện thể thao, buổi hòa nhạc, sàn nhảy, lễ hội, quán rượu, v.v.);

• Thực hiện yêu cầu bắt buộc đeo khẩu trang ở nơi công cộng (Anfinrud 2020);

• Trong trường hợp dịch bùng phát tại địa phương, khuyến cáo hạn chế đi lại đối với người dân và xem xét áp dụng các biện pháp đặc biệt đối với các nhóm dân số có nguy cơ cao (ví dụ: người cao tuổi, người có tình trạng sức khỏe khiến họ có nguy cơ mắc COVID-19 nặng).

Vài hoạt động vẫn sẽ bị cấm chưa biết đến khi nào, có thể là đến khi vắc-xin được phổ biến.

Ở một số quốc gia, bao gồm cả Hoa Kỳ, dịch bệnh còn lâu mới kết thúc khi có nhiều ca mắc và tử vong mới được báo cáo mỗi ngày. Do đó, có vẻ như quyết định gỡ bỏ phong tỏa là do sự cần thiết về kinh tế hơn là một lý do dịch tễ học thỏa đáng. Trong "hiệp đấu thứ hai" của trận chiến sống còn giữa "COVID và Nhân loại", các nhà kinh tế đang quay lại và ghi được nhiều bàn hơn so với các quan chức y tế công đồng.

Tác động kinh tế của đại dịch COVID-19 chắc chắn là chưa từng có. Quỹ Tiền tệ Quốc tế (IMF) dự báo sẽ GDP toàn cầu năm 2020 sẽ giảm xuống 3% . Trong một cuộc suy thoái vào thời bình chưa từng có tiền lệ trong gần một thế kỷ, các quốc gia thuộc khu vực đồng Euro, Hoa Kỳ và Vương quốc Anh có thể bị suy giảm kinh tế từ 5,9% đến 7,5%[1]. Xét về mặt kinh tế, xã hội và chính trị, phong tỏa kéo dài là biện pháp không bền vững. Điều đã được thực hiện một lần trước đó – tự cách ly dân số trong nhiều tháng- có thể sẽ không lặp lại nữa.

"Giấy thông hành COVID"

Ở các quốc gia bị COVID-19 tàn phá dữ dội, hàng chục nghìn người đã chết. Những người sống sót sau khi bị bệnh nặng hoặc có triệu chứng nhẹ hơn, có hoặc không nhập viện, sẽ tạo ra kháng thể chống lại virus SARS-CoV-2 (Zhang 2020, Okba 2020). Thậm chí những người bị nhiễm bệnh nhưng không có triệu chứng, cũng sẽ có kháng thể. Đã có hàng triệu người ở Trung Quốc, Ý, Tây Ban Nha, Pháp và Mỹ có kháng thể SARS-CoV-2.1

1 Lượng khí thải CO2 toàn cầu giảm 17% vào đầu tháng 4 năm 2020 so với mức trung bình năm 2019, chỉ chưa bằng một nửa so với những phương tiện di

Đầu tháng 6 năm 2020, chúng ta vẫn không thể chắc chắn liệu các kháng thể có thể bảo vệ cơ thể khỏi bị nhiễm trùng thứ phát trong bao lâu. Vào ngày 24 tháng 4, WHO đã đưa ra Bản Tóm Lược Khoa Học với tuyên bố rằng "Không có bằng chứng nào cho thấy những người đã mắc COVID-19 sẽ không bị mắc bệnh một lần nữa"(WHO 200424). Tuy nhiên, gần đây, các kháng thể trung hòa chống lại SARS-CoV-2 đã được phát hiện ở hầu hết các nhân viên bệnh viện được lấy mẫu từ ngày thứ 13 sau khi xuất hiện các triệu chứng của COVID-19 (n = 160) (Fafi-Kremer 2020; xem Le Monde, 27 tháng 5), không có lý do vì sao họ lại không có, khi mà người nhiễm có triệu chứng đã lành bệnh, bởi dựa trên kiến thức chung về nhiễm coronavirus, hầu hết các nhà nghiên cứu đều cho rằng các kháng thể trung hòa có khả năng bảo vệ cơ thể. Mặc dù cần thêm nhiều nghiên cứu nữa để chứng minh điều này, nhưng rất có thể một khi đã hồi phục, bệnh nhân sẽ không dễ bị nhiễm SARS-CoV-2 lần thứ hai, thậm chí nếu bị nhiễm với triệu chứng nhẹ, họ cũng ít có khả năng lây bệnh cho người khác.

Điều này đã dẫn đến những suy đoán về việc có thể đưa ra "hộ chiếu kháng thể" (antibody passport) SARS-CoV-2 hoặc Giấy thông hành COVID. Những người có kháng thể trung hòa (kháng thể được cho có khả năng bảo vệ cơ thể sau khi nhiễm COVID-19 dù có hay không có triệu chứng và không có khả năng lan truyền virus) sẽ được phép tự do di chuyển. Chile, Đức và Vương quốc Anh cùng nhiều quốc gia khác, đã cân nhắc việc thực hiện các giấy chứng nhận để công nhận một người đã mắc bệnh và hồi phục sau khi nhiễm COVID-19. "Chứng nhận" này sau đó sẽ cho phép những người này tham gia vào hoạt động kinh tế cũng như chăm sóc sức khỏe cho các đối tượng có nguy cơ cao. Mục đích của việc này là nhằm tạo ra "lá chắn miễn dịch" ở quy mô cộng đồng, bằng cách khuếch đại tỷ lệ tương tác giữa các cá thể đã lành bệnh với các cá nhân chưa rõ tình trạng (Weitz 2020).

---

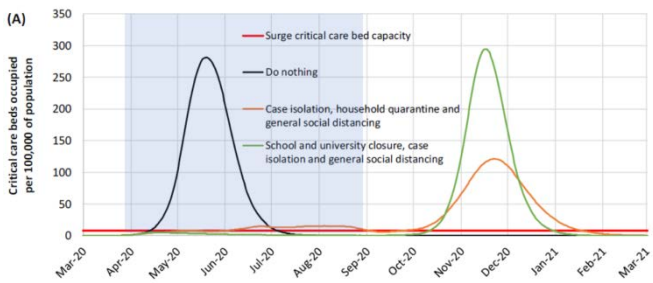
chuyển trên mặt đất (ô tô, xe tải, xe buýt) (Le Quéré 2020). Giảm hơn một tỷ tấn khí thải carbon. Vào lúc cao điểm, lượng khí thải ở mỗi quốc gia giảm trung bình 26%, một con số lớn và có thể chưa từng được thấy trước đây, nhưng chỉ ở mức khí thải của năm 2006. Tác động khí thải trong năm 2020 sẽ phụ thuộc vào thời gian phong tỏa, với ước tính thấp là 4% nếu thế giới trở lại bình thường vào giữa tháng 6 và ước tính cao là 7% nếu một số biện pháp hạn chế vẫn còn được áp dụng toàn cầu đến cuối năm 2020. Những con số này có thể so sánh với tỷ lệ giảm cần thiết mỗi năm trong những thập kỷ tiếp theo để hạn chế biến đổi khí hậu xuống mức nhiệt độ toàn cầu chỉ tăng thêm 1,5 °C.

Vẫn có những lo ngại đáng kể khi thực hiện việc cấp phép, điều này có thể dẫn đến sự kì thị, hay làm giảm sự bình đẳng trong điều trị. Do đó, việc cấp phép dựa trên miễn dịch cần được thực hiện một cách cẩn trọng nhằm đảm bảo tính đạo đức khi áp dụng vào thực tế (Persad 2020), ngược lại phải có ít nhất 10 lý do chính đáng chứng minh giấy thông hành COVID (hay hộ chiếu miễn dịch) là một ý tưởng tồi (Kofler 2020), mà lý do trước hết là hạn chế quyền tự do, công bằng và sức khỏe cộng đồng.

Tại thời điểm hiện tại, một kết quả xét nghiệm huyết thanh dương tính với SAS-CoV-2 có thể hữu ích cho các cơ sở y tế để xác định được người nào, trong số các nhân viên y tế, được phép tiếp xúc gần với bệnh nhân nghi ngờ hay đã được xác định mắc COVID-19.

Làn sóng thứ hai

Cho đến bây giờ, vào tháng 6 năm 2020, làn sóng thứ hai của đại dịch COVID, theo giả thuyết trong một nghiên cứu của Ferguson (Ferguson 2020; hình 6) vẫn chưa trở thành hiện thực. Nghiên cứu dự đoán rằng miễn là hầu hết mọi người không có khả năng miễn dịch với SARS-CoV-2, thì việc dỡ bỏ các biện pháp nghiêm ngặt "Ở yên trong nhà", như giãn cách xã hội tuyệt đối và cách ly tại nhà chắc chắn sẽ khiến dịch bệnh bùng phát trở lại.



Hình 6. Tác động của các can thiệp phi dược phẩm (non-pharmaceutical interventions-NPI) nhằm giảm tỷ lệ tử vong và nhu cầu chăm sóc sức khỏe do COVID-19 (Nguồn: Ferguson 2020)

Tuy nhiên, thế giới đã thay đổi. Ngày nay, sốt, ho, mất khứu giác và nhiều triệu chứng tinh tế của COVID thường sẽ kích hoạt một loạt hành động ngay lập tức để chứng minh hoặc bác bỏ tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính. Sau đó, một nhiễm trùng cấp tính lại kích hoạt một việc tương tự ngay lập tức bao gồm truy vết tiếp xúc, xét nghiệm và cách ly. Ngoài ra, nhiều người

sau đợt bùng phát đầu tiên đã thay đổi hành vi và hạn chế các cuộc tụ họp đông người. Họ đã hiểu rằng các biện pháp giãn cách xã hội cần được thực hiện song song với xét nghiệm rộng rãi và truy vết tiếp xúc để chấm dứt được đại dịch (Giordano 2020 + ít thực tế hơn, Peto 2020).

Miễn dịch cộng đồng, khái niệm được giới thiệu rộng rãi đến công chúng bởi một chính trị gia ngu ngốc, sẽ không có trong chương trình nghị sự trong một thời gian dài. Hiện tại, không một quốc gia nào gần đạt được miễn dịch cộng đồng cả. Ngay cả trong các tâm dịch trước đây như Vũ Hán, tỷ lệ dương tính SARS-CoV-2 IgG chỉ là 9,6% trong số 1.021 người xin cấp phép (xét nghi [illegible] Yu 2020). Một nghiên cứu của Pháp dự đoán tỷ lệ nhiễm bệnh là 2,8 triệu người hoặc 4,4% (trong khoảng: 2.8–7.2) ở Pháp. Ở Los Angeles, tỷ lệ lưu hành kháng thể là 4,65% (Sood 2020). (Và thậm chí con số thấp này có thể bị sai lệch vì những người có triệu chứng có thể tham gia vào nghiên cứu nhiều hơn.) Một nghiên cứu về kháng thể của virus corona gần đây ở Tây Ban Nha cho thấy khoảng 5% dân số bị nhiễm virus. Những tỷ lệ lây nhiễm này rõ ràng là chưa đủ để có thể hình thành miễn dịch chống lại đợt dịch thứ hai (Salje 2020).

Virus corona đã đi một chặng đường dài (Weiss 2020) và sẽ ở lại với chúng ta trong một thời gian nữa. Có rất nhiều câu hỏi: Khi nào chúng ta sẽ được đi lại khắp thế giới tự do? Ngành hàng không sẽ cần bao nhiêu năm để có thể trở về như trước? Liệu chúng ta sẽ có xu hướng đi nghỉ gần nhà hơn? Chúng ta sẽ đeo khẩu trang trong nhiều năm? Liệu sẽ sớm có bất kỳ lễ hội, sự kiện nào về đêm với đám đông người nhảy múa, la hét và uống rượu ở bất kỳ thành phố nào trên thế giới?

Người Pháp có một công thức cực kì chính xác để thể hiện sự không sẵn lòng khi sống trong một thế giới mà bạn không nhận ra: “Un monde de con!” (một thế giới ngu ngốc). May mắn thay, chúng ta có thể bước ra khỏi sự ngu ngốc này nhờ vào một cộng đồng khoa học lớn hơn, mạnh hơn và nhanh hơn bao giờ hết. (nhân tiện, liệu các chính trị gia hoài nghi về khoa học có nên bị sa thải? Vâng, làm ơn! Đến lúc rồi!) Cho đến hôm nay, chúng ta không biết đại dịch sẽ kéo dài bao lâu, với cường độ thế nào và mang đến sự chết chóc ra sao. Chúng ta đang trải qua một thời kì nhiều biến động và trong những tháng tới, chúng ta sẽ cần phải linh hoạt, kiên cường và sáng tạo, tìm kiếm giải pháp mà không ai có thể nghĩ ra chỉ vài tháng trước đó. Chắc chắn, khoa học sẽ dẫn lối chúng ta. Nếu chúng ta có thể du hành đến tương lai trong ba năm tới và đọc lại câu chuyện về COVID-19, chúng ta sẽ không tin vào mắt mình.

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

Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston**. JAMA. 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: https://pubmed.gov/32338732. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887

Banerjee A, Pasea L, Harris S, et al. **Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study**. Lancet. 2020 May 12. PubMed: https://pubmed.gov/32405103. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30854-0 - OurRisk.CoV (online tool): http://covid19-phenomics.org/PrototypeOurRiskCoV.html

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

Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM. **Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series**. Lancet Infect Dis 2020, May 15. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30314-5/fulltext

Burki T. **Prisons are "in no way equipped" to deal with COVID-19.** Lancet. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: https://pubmed.gov/32359457. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3.

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

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 CM, Jyan HW, Chien SC, et al. **Containing COVID-19 Among 627,386 Persons in Contact With the Diamond Princess Cruise Ship Passengers Who Disembarked in Taiwan: Big Data Analytics.** J Med Internet Res. 2020 May 5;22(5):e19540. PubMed: https://pubmed.gov/32353827. Full-text: https://doi.org/10.2196/19540.

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 HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: https://pubmed.gov/32356867. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020

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

Chou R, Dana T, Buckley DI. **Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review**. Ann Int Med 2020, May 2020. DOI: 10.7326/M20-1632. Full-text: https://annals.org/aim/fullarticle/2765801/epidemiology-risk-factors-coronavirus-infection-health-care-workers-living-rapid

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

Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study**. Lancet Public Health. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32311320. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6

Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. **Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 11:ciaa424. PubMed: https://pubmed.gov/32277759. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424

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

Fafi-Kremer S, Bruel, T, Madec Y, et al. **Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France.** medRxiv, 22 May 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832

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

Fretheim A. **The role of children in the transmission of SARS-CoV-2-19 – a rapid review**. Folkehelseinstituttet/ Norwegian Institute of Public Health, 2020. Full-text: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/the-role-of-children-in-the-transmission-of-sars-cov-2-report-2020.pdf

García-Basteiro AL, Chaccour C, Guinovart C, et al. **Monitoring the COVID-19 epidemic in the context of widespread local transmission.** Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):440-442.

PubMed: https://pubmed.gov/32247325. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30162-4

Gedi Visual. **La situazione in Lombardia.** Web site: https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2020/coronavirus-i-contagi-in-italia/lombardia.php (accessed 3 June 2020)

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

Giordano G, Blanchini F, Bruno R, et al. **Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy**. Nat Med. 2020 Apr 22. pii: 10.1038/s41591-020-0883-7. PubMed: https://pubmed.gov/32322102 . Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7

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

Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. **Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response.** JAMA. 2020 Mar 13. PubMed: https://pubmed.gov/32167538. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031

Guasp M, Laredo C, Urra X. **Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 May 19:ciaa575. PubMed: https://pubmed.gov/32426805. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa575

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

Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany**. Emerg Infect Dis. 2020 May 11;26(8). PubMed: https://pubmed.gov/32392125. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2608.201235

Honigsbaum M. **Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics.** Lancet 25 May 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31201-0

ISS. **Impatto dell'epidemia covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente primo trimestre 2020.** Full-text (Italian): https://www.istat.it/it/files//2020/05/Rapporto_Istat_ISS.pdf (accessed 25 May 2020)

James A, Eagle L, Phillips C. **High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church — Arkansas, March 2020**. MMWR 2020, May 19. Full-text: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e2

Jia JS, Lu X, Yuan Y. et al. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China**. Nature 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2284-y#citeas

Jones TC, Mühlemann B, Veith T: **An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age.** Preprint 2020. https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf (accessed 25 May 2020).

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

Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. http://www.SARSReference.com (accessed 20 May 2020).

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

Kofler N, Baylis F. **Ten reasons why immunity passports are a bad idea**. Nature 2020, 581, 379-381. Full-text: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01451-0

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

Lai X, Wang M, Quin C, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China**. JAMA Netw Open May 21, 2020;3(5):e209666. Full-text: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766227

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

Le Monde 200506. **La France et les épidémies : 2011-2017, la mécanique du délitement.** Le Monde, 6 May 2020. Full-text : https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/05/06/la-france-et-les-epidemies-2011-2017-la-mecanique-du-delitement_6038873_1651302.html (accessed 25 May 2020)

Le Quéré C, Jackson RB, Jones MW et al. **Temporary reduction in daily global CO2 emissions during the COVID-19 forced confinement**. Nat Clim Chang 2020. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41558-020-0797-x

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

Liu JY, Chen TJ, Hwang SJ. **Analysis of Imported Cases of COVID-19 in Taiwan: A Nationwide Study.** Int J Environ Res Public Health. 2020 May 9;17(9):E3311. PubMed: https://pubmed.gov/32397515. Full-text: https://doi.org/10.3390/ijerph17093311.

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.

Mosites E, Parker EM, Clarke KE, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 Infection Prevalence in Homeless Shelters — Four U.S. Cities, March 27–April 15, 2020**. MMWR, Early Release /

April 22, 2020 / 69. Full-text: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6917e1.htm?s_cid=mm6917e1_w

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

Nie X, Fan L, Mu G, et al. **Epidemiological characteristics and incubation period of 7,015 confirmed cases with Coronavirus Disease 2019 outside Hubei Province in China.** J Infect Dis. 2020 Apr 27:jiaa211. PubMed: https://pubmed.gov/32339231. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa211

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

Nordling L. **Study tells 'remarkable story' about COVID-19's deadly rampage through a South African hospital.** May 25, 2020. Full-text: https://www.sciencemag.org/news/2020/05/study-tells-remarkable-story-about-covid-19-s-deadly-rampage-through-south-african

Normile D. **'Suppress and lift': Hong Kong and Singapore say they have a coronavirus strategy that works**. Science Mag Apr 13, 2020. Full-text https://www.sciencemag.org/news/2020/04/suppress-and-lift-hong-kong-and-singapore-say-they-have-coronavirus-strategy-works

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

Oliver N, Lepri B, Sterely H. **Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle.** Science Advances 27 Apr 2020. Full-Text: https://advances.sciencemag.org/content/early/2020/04/27/sciadv.abc0764

Persad G, Emanuel EJ. **The Ethics of COVID-19 Immunity-Based Licenses ("Immunity Passports")**. JAMA. Published online May 6, 2020. Full-text: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765836

Peto J, Alwan NA, Godfrey KM, et al. **Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy**. Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30936-3. PubMed: https://pubmed.gov/32325027 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30936-3

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

Randolph HE, Barreiro LB. **Herd Immunity: Understanding COVID-19.** Immunity. 2020 May 19;52(5):737-741. PubMed: https://pubmed.gov/32433946. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012

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

Schwartz J, King CC, Yen MY. **Protecting Health Care Workers during the COVID-19 Coronavirus Outbreak -Lessons from Taiwan's SARS response.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12:ciaa255. PubMed: https://pubmed.gov/32166318. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa255

Salje J, Kiem CT, Lefrancq N, et al. **Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France.** Science 13 May 2020. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abc3517

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

Sood N, Simon P, Ebner P, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2–Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020**. JAMA. Published online May 18, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279

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

The Lancet. **Reviving the US CDC.** Lancet. 2020 May 16;395(10236):1521. PubMed: https://pubmed.gov/32416772. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31140-5.

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

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 May 8;368(6491):638-642. 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

Wallace M, Hagan L, Curran KG, et al. **COVID-19 in Correctional and Detention Facilities - United States, February-April 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 15;69(19):587-590. PubMed: https://pubmed.gov/32407300. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e1.

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

Weitz JS, Beckett SJ. Coenen AR, et al. **Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread**. Nature Medicine 2020, 07 May. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0895-3

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

Wells CR, Stearns JK, Lutumba P, Galvani AP. **COVID-19 on the African continent**. Lancet Infect Dis May 06, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30374-1

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 200315. **Preparedness, prevention and control of COVID-19 in prisons and other places of detention**, 15 March 2020, interim guidance http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/publications/2020/preparedness,-prevention-and-control-of-covid-19-in-prisons-and-other-places-of-detention,-15-march-2020

WHO 200424. **"Immunity passports" in the context of COVID-19.** Scientific Brief, 24 April 2020. Full-text: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19 (accessed 25 May 2020).

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 X, Fu B, Chen L, Feng Y. **Serological tests facilitate identification of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China**. J Med Virol. 2020 Apr 20. PubMed: https://pubmed.gov/32311142 . Full-text: https://doi.org/10.1002/jmv.25904

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

2. Sự lây truyền

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

Virus ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe con người trong sự tương tác với hệ sinh thái, lịch sử và cấu trúc xã hội (Chappell 2019). Trong một thế giới kết nối chặt chẽ, sự tiến hóa của vi sinh vật và mầm bệnh được thúc đẩy thông qua các hành vi của con người (Morens 2013). Điều này đã được thể hiện rõ ràng qua đại dịch SARS năm 2003 (Kamps-Hoffmann 2003), sự bùng phát của Hội chứng Hô hấp Trung Đông Virus Corona (MERS-CoV) (Zaki 2012), đại dịch Ebola lớn cuối cùng ở Tây Phi (Arwady 2015, Heymann 2015và dịch Zika năm 2015-2017 (Fauci 2016). Trong cùng khoảng thời gian, nhiều chủng virus gây bệnh đường hô hấp có độc lực cao hơn đã xuất hiện - virus cúm H5N1, lao, virus cúm H7N9 gia cầm (Kamps-Hoffmann 2006, Jassal 2009, Gao 2013).

Virus

SARS-CoV-2, Hội chứng Hô Hấp Cấp Tính Nặng Do Virus Corona 2, là một "kẻ giết người khó đoán" với khả năng lây truyền cao (Cyranoski 2020) đã làm cho một nửa nhân loại, 4 tỷ người, phải ở nhà và0 đầu mùa xuân năm 2020. Căn bệnh nhanh tróng trờ thành đại dịch (Google 2020). Ở hầu hết các trường hợp, các triệu chứng không hoặc ít xuất hiện hoặc tự giới hạn bởi chính người bệnh. Một bộ phận người nhiễm có những triệu chứng nặng và đôi khi kéo dài (Garner 2020). Khoảng 10% số người mắc bệnh cần được chăm sóc y tế và khoảng một phần ba trong số đó cần điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực. Tỉ lệ tử vong chung của SARS-CoV-2 dường như nhỏ hơn 1%.

Các virus virus corona có dạng khối cầu nhỏ khoảng 70 đến 80 nanomet (một phần triệu milimet) trên kính hiển vi điện tử mặt cắt mỏng (Perlman 2019). So với kích thước của con người, SARS-CoV-2 nhỏ như một con gà so với Trái đất (El País). Giống các loài khác, mục đích tồn tại của chúng là để sinh sôi nảy nở, ví dụ như người tinh khôn H. sapiens, những người đã thành công trong việc sinh sống ở hầu hết mọi nơi trên thế giới. Đôi khi để thực hiện mục đích này, chúng gây tổn hại tới các loài khác. Cho đến nay, SARS-CoV-2 dường như đã đạt được mục đích này. Đến ngày 7 tháng 6, chỉ một số ít quốc gia tuyên bố đã tránh được đại dịch.

Sự lây lan ra toàn cầu của SARS-CoV-2 có nhiều lý do. Loại virus corona mới sinh sống trong hệ thống hô hấp của con người và truyền từ người này sang người khác khi người mang virus ho, hắt hơi, la hét và nói. Nó tồn tại được ở

cả vùng khí hậu lạnh lẫn vùng khí hậu ấm áp, và điều quan trọng nhất cũng là điều khác với hai loại virus corona chết người khác (SARS-CoV và MERS-CoV), SARS-CoV-2 có thể truyền bệnh trước khi khởi phát triệu chứng ở người đầu tiên (xem bên dưới, Nhiễm trùng không triệu chứng, trang 83). Không còn nghi ngờ gì nữa, SARS-CoV-2 đang trong giai đoạn thuận lợi - ít nhất cho đến khi cộng đồng khoa học phát triển được một loại vắc-xin an toàn và hiệu quả (xem chương Miễn dịch học, trang 125).

SARS-CoV-2 và họ hàng của nó

SARS-CoV-2 là một loại virus corona giống

• SARS-CoV (gây ra dịch năm 2002/2003),

• MERS-CoV (gây ra Hội Chứng Hô Hấp Trung Đông),

• Và một nhóm được gọi là CAR virus corona (gây Bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng do CoVs : 229E, OC43, NL63, HKU1) gây ra 15 đến 30% cảm lạnh thông thường.

Các virus nhóm CAR có khả năng lây truyền cao và gây ra khoảng 15 đến 30% các ca cảm lạnh thông thường, điển hình là trong những tháng mùa đông. Ngược lại, SARS-CoV và MERS-CoV có tỷ lệ tử vong lần lượt là 10% và 34%, nhưng chúng chưa bao giờ trở thành đại dịch. Từ quan điểm virus học, SARS-CoV-2 là một "siêu sao" trong họ virus corona: nó là sự kết hợp giữa khả năng lây lan cao và tỷ lệ mắc bệnh cũng như tử vong cao.

SARS-CoV-2 là một loại **virus** giống như các loại virus thông thường gây ra bệnh ở người như viêm gan C, viêm gan B, Ebola, cúm và virus gây suy giảm miễn dịch ở người. (Lưu ý rằng sự khác biệt giữa chúng lớn hơn sự khác biệt giữa người và loài amip). Ngoại trừ bệnh cúm, những virus này khó lây nhiễm ở người hơn SARS-CoV-2. **Virus viêm gan C (HCV)**, nguyên nhân gây bệnh gan mãn tính và thường tử vong, chủ yếu lây qua qua có phơi nhiễm với máu, bởi các thực hành y khoa không an toàn và, qua quan hệ tình dục (ít thường xuyên hơn). **Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)**, ngoài lây nhiễm qua đường máu và mẹ sang con, quan hệ tình dục là một con đường lây truyền mạnh mẽ. **Virus viêm gan B (HBV)** thậm chí còn có khả năng lây lan hơn HCV và HIV vì được tìm thấy trong máu, dịch tiết cổ tử cung, tinh dịch, nước bọt và nước mắt với hiệu giá cao; thậm chí một lượng nhỏ máu hoặc dịch tiết bị nhiễm bẩn cũng có thể truyền virus. Môi trường lý tưởng cho HBV lây nhiễm bao gồm, trường học, cơ quan, trụ sở và bệnh viện nơi có nhiều người tiếp xúc gần gũi và lâu dài.

Đáng chú ý, ngoài HIV, viêm gan B và C, đa số các bệnh do virus không có thuốc điều trị. Ví dụ, không có phương pháp điều trị bệnh sởi, bại liệt hay đậu

mùa. Đối với bệnh cúm, nhiều thập kỷ nghiên cứu đã cho ra hai loại thuốc cụ thể nhưng vẫn chưa thể chứng minh chúng làm giảm tỷ lệ tử vong - mặc dù đã thử nghiệm trên hàng ngàn bệnh nhân. Sau 35 năm nghiên cứu, vẫn chưa có vắc-xin để ngăn ngừa nhiễm HIV.

Sinh thái học của SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 tồn tại với nồng độ cao ở đường hô hấp trên và dưới (Zhu N 2020, Wang 2020, Huang 2020). Virus này cũng đã được tìm thấy ở thận, gan, tim, não và máu mặc dù có nồng độ thấp (Puelles 2020). Bên ngoài cơ thể người, virus có thể được phát hiện lên đến 3 giờ dưới dạng khí dung (trong không khí), 24 giờ trên tấm bìa các-tông và hai đến ba ngày trên nhựa và thép không gỉ (van Doremalen 2020). Một nghiên cứu khác ghi nhận sự lây truyền ở nhà vệ sinh (bồn cầu, bồn rửa và tay nắm cửa) và quạt thống gió (Ong SWX 2020). Điều này tương tự với kinh nghiệm từ MERS, nơi có nhiều bề mặt môi trường xung quanh phòng bệnh sẽ dễ lây lan MERS-CoV, bao gồm những chỗ thường xuyên được bệnh nhân hoặc nhân viên y tế chạm vào (Bin 2016).

Lây truyền từ người sang người

Lây truyền SARS-CoV-2 từ người sang người được chứng minh trong vòng vài tuần sau khi các trường hợp đầu tiên được xác định (Chan JF 2020, Rothe 2020). Ngay sau đó, có ý kiến cho rằng người bệnh không triệu chứng có thể sẽ chiếm một tỷ lệ đáng kể trong số các ca lây nhiễm SARS-CoV-2 (Nishiura 2020, Li 2020). Tải lượng virus có thể cao từ 2-3 ngày trước khi xuất hiện triệu chứng và gần một nửa số ca mắc thứ phát được quy cho bệnh nhân không có tiền triệu chứng (He 2020).

Một yếu tố quan trọng về khả năng lây bệnh của SARS-CoV-2 là nồng độ virus cao ở đường hô hấp trên (Wolfel 2020), ngay cả ở những bệnh nhân có chỉ có triệu chứng nhẹ. Virus có ở họng với số lượng lớn trong tuần đầu tiên xuất hiện triệu chứng, đạt đỉnh ở mức > 7 x10^8 bản sao RNA trên bệnh phẩm họng vào ngày thứ 4. Virus được phân lập dễ dàng từ các mẫu bệnh phẩm có nguồn gốc từ cổ họng hoặc phổi. Điều này khác với SARS-CoV, sự nhân lên của SARS-CoV-2 xảy ra chủ yếu ở đường hô hấp dưới (Gandhi 2020); trong khi SARS-CoV và MERS-CoV lây nhiễm cho các tế bào biểu mô trong phổi nhiều hơn các tế bào của đường hô hấp trên (Cheng PK 2004, Hui 2018).

RNA virus được thải ra trong đờm có vẻ tồn tại đến khi hết triệu chứng và chuyển đổi huyết thanh không phải lúc nào cũng theo sau bởi sự sụt giảm nhanh chóng tải lượng virus (Wolfel 2020). Điều này trái ngược với bệnh cúm, người mắc bệnh không triệu chứng thường có tải lượng virus thấp hơn trong

dịch tiết từ đường hô hấp trên so với đường hô hấp dưới và thời gian thải virus ngắn hơn so với người có triệu chứng (Ip 2017).

Đường truyền

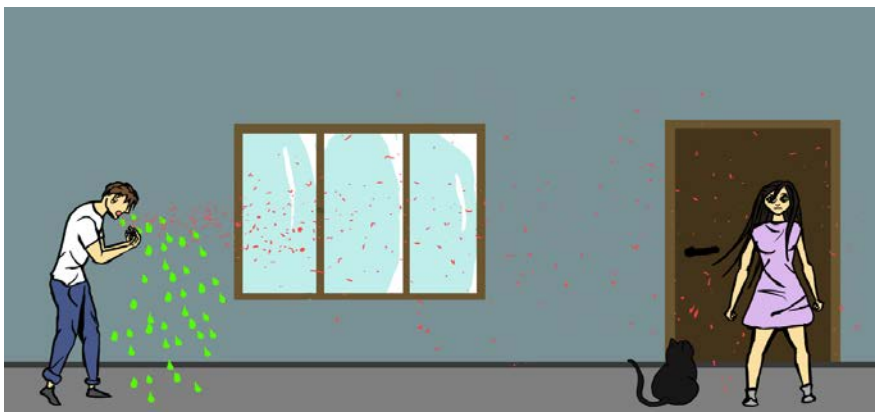
Các giọt bắn và khí dung từ đường hô hấp

SARS-CoV-2 lây lan chủ yếu qua các giọt bắn chứa virus khi ho, hắt hơi, hoặc khi mọi người nói chuyện với nhau ở khoảng cách gần (thường dưới một mét) (ECDC 2020, Chan JF 2020, Li Q 2020, Liu Y 2020). Những giọt bắn này sau đó có thể được hít vào phổi hoặc bám trên các bề mặt có thể phát hiện tối đa trong lên đến bốn giờ trên đồng, 24 giờ trên tấm các-tông và hai đến ba ngày trên nhựa và thép không gỉ (van Doremalen 2020). Những người khác có thể tiếp xúc với những giọt này và bị nhiễm sau khi chạm vào mũi, miệng hoặc mắt.

SARS-CoV-2 từng được cho lây truyền chủ yếu qua các phân tử giọt bắn có kích thước lớn với đường kính> 5-10 µm, được gọi là giọt **bắn đường hô hấp**, chúng sẽ rơi xuống đất do lực hấp dẫn. Trong giai đoạn đầu của đại dịch, nhiều ý kiến cho rằng SARS-CoV-2 KHÔNG truyền được qua các hạt nhỏ với đường kính <5µm, được gọi là giọt bắn li ti hoặc **khí dung**. Tuy nhiên, gần đây, một số tác giả đã lên tiếng lo ngại rằng, SARS-CoV-2 cũng có thể lan truyền qua khí dung. Họ chỉ ra trong suốt đại dịch SARS năm 2003, sự lây truyền qua đường không khí dường như là một lời giải thích hợp lý cho vụ dịch Amoy Garden. Virus được phun ra trong phạm vi các phòng tắm nhỏ và có thể đã bị hít, nuốt hoặc lây truyền gián tiếp khi tiếp xúc với các vật dụng bị dính các hạt khí dung khi rơi xuống (WHO 2003). Các tác giả khác cho rằng 'Hệ thống sưởi, thông gió và điều hòa không khí' (HVAC) có thể giúp virus lây lan khi không được sử dụng đầy đủ, như gợi ý từ các mô tả ở Nhật Bản, Đức và Tàu du lịch Diamond Princess (Correia 2020, Gormley 2020). Trong thực tế, SARS-CoV-2 đã được chứng minh là có thể phát hiện dưới dạng khí dung (trong không khí) trong tối đa ba giờ (van Doremalen 2020) và trong khu vực nhà vệ sinh của bệnh nhân (Liu Y 2020).

Các thí nghiệm hỗ trợ cho những mối lo ngại này đến từ các nghiên cứu tái hiện sự hình thành giọt bắn thoát ra từ miệng trong các phản ứng mạnh từ đường hô hấp như ho và hắt hơi (Scharfman 2016, Bourouiba 2020; xem thêm video). Những nghiên cứu này cho thấy thời gian tồn tại của giọt bắn có thể lâu hơn đáng kể so với các giả định trước đây. Khi phân tích sự tán xạ ánh sáng laser có độ nhạy cao, người ta phát hiện ra tiếng nói lớn có thể phát ra hàng ngàn giọt bắn lỏng trong một giây tồn tại trong không khí trong vài

phút (Anfinrud 2020, Stadnytskyi 2020;; xem thêm các bộ phim cho thấy về thử nghiệm). Tiếng la hét ầm ĩ và dai dẳng thường thấy trong môi trường không khí ồn ào, kín và tù đọng (cơ sở đóng gói thịt, vũ trường, quán rượu, ...) hiện được cho là tạo ra cùng số lượng giọt bắn như lúc ho (Chao 2020). Lời nói và các hoạt động thanh nhạc khác như ca hát cũng đã được chứng minh là tạo ra các hạt khí, với tốc độ phát ra tương ứng với độ to của giọng nói (Asadi 2019). Không gian công cộng có kích thước nhỏ (ví dụ, phòng vệ sinh hoặc thang máy) được cho là môi trường thuận lợi của vụ dịch ở Ôn Châu, Trung Quốc (Cai J 2020). Đáng chú ý, một số ổ dịch hiện nay có liên quan đến các dàn hợp xướng ở Hà Lan, Đức và Mỹ (Hamner 2020) (xem thêm chương Dịch tễ học, trang 19).



Hình 1. Sự lây truyền của virus đường hô hấp.1) Sau khi ho, hắt hơi, la hét và thậm chí sau khi nói - đặc biệt khi nói lớn, những giọt lớn (màu xanh lá cây) rơi xuống đất xung quanh cậu bé. 2) Ngoài ra, một số giọt bắn, đủ nhỏ và nhẹ (màu đỏ), được truyền đi trong không khí với khoảng cách xa hơn. Liệu đường truyền thứ hai – thông qua các hạt khí dung - có phải là đường lây truyền dịch tễ trong đại dịch SARS-CoV-2 hay không. Chuyển thể từ Morawska 2020. Hình ảnh: Félix Prudhomme; YouTube: IYENSS. (Minh họa này theo giấy phép miễn phí nếu đúng.)

Câu hỏi liệu SARS-CoV-2 chỉ được truyền qua các giọt bắn từ đường hô hấp (xem thí nghiệm lây truyền gần đây giữa chuột hACE2; Bao L 2020) hay còn qua hạt khí dung, rất quan trọng để áp dụng các biện pháp phòng ngừa trong tương lai. Trước đây, các khuyến cáo dự phòng về rửa tay thường xuyên và duy trì khoảng cách ít nhất một mét (tương đương chiều dài cánh tay) là đủ (WHO 2020a). Tuy nhiên, trong trường hợp sự lây truyền qua các hạt khí dung với khoảng cách nhiều mét được chứng minh, các biện pháp giãn cách hiện tại sẽ cần được điều chỉnh, với những tác động sâu rộng đến đời sống

văn hóa và kinh tế (nhà hát, rạp chiếu phim, nhà hàng, quán rượu, cửa hàng, v.v.). Một số tác giả kêu gọi chính quyền quốc tế và quốc gia thừa nhận thực tế rằng virus có khả năng lây lan qua không khí và khuyến nghị thực hiện các biện pháp kiểm soát thích hợp để ngăn chặn sự lây lan của SARS-CoV-2 (Morawska 2020), bao gồm đeo khẩu trang mọi lúc ở những nơi gần những người nhiễm và thông gió đầy đủ cho các không gian kín (Somsen 2020) nơi những người mắc bệnh hoặc nghi ngờ mắc từng lui tới (Meselson 2020).

Bằng chứng hiện tại về lây truyền qua khí dung và những khuyến cáo dự phòng đã được Prather et al. tóm tắt trong năm câu: "Nhiễm trùng hô hấp xảy ra qua việc lan truyền các giọt chứa virus (> 5 đến 10 µm) và các hạt khí dung (≤5 µm) thoát ra từ những người mắc bệnh khi thở, nói, ho và hắt hơi. Các biện pháp kiểm soát bệnh hô hấp truyền thống được đưa ra nhằm giảm lây truyền qua các giọt bắn được tạo ra khi người bệnh ho và hắt hơi. Tuy nhiên, dường như một tỷ lệ lớn sự lây lan của COVID-19 xảy ra qua việc lân truyền hạt khí dung được tạo ra trong khi thở và nói của người bệnh không triệu chứng (Morawska 2020, Anderson 2020, Asadi 2019). Các hạt khí dung có thể tích tụ lại, duy trì sự lây nhiễm trong nhà sau nhiều giờ và dễ dàng bị hít sâu vào phổi. Để xã hội trở lại bình thường, cần thực hiện các biện pháp nhằm giảm lây truyền qua khí dung, bao gồm đeo khẩu trang thường xuyên và xét nghiệm đại trà để xác định và cô lập các ca bệnh không triệu chứng (Prather 2020)."

Vật trung gian truyền bệnh

Hiện tại vẫn chưa rõ liệu sự truyền bệnh qua các vật trung gian và mức độ lây lan của nó (ví dụ: nút thang máy, tay vịn, vòi vệ sinh) có liên quan đến dịch tễ học hay không (Cai J 2020). (Vật trung gian truyền bệnh có thể là bất kỳ vật vô tri vô giác nào có thể truyền bệnh cho người khác, khi phơi nhiễm hoặc tiếp xúc với các tác nhân gây bệnh như virus).

Mẹ sang con

Mẹ sang con dường như không phải là con đường lây truyền chính của SARS-CoV-2. Có một báo cáo về một trẻ sơ sinh có kháng thể IgM SARS-CoV-2 tăng cao đã phơi nhiễm trong 23 ngày kể từ lúc người mẹ được chẩn đoán COVID-19 cho đến khi sinh (Dong L 2020). Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy có sự lây truyền qua tử cung ở một nghiên cứu khác gồm chín phụ nữ mắc viêm phổi COVID-19 ở cuối thai kỳ (Chen H 2020).

Sinh thường qua đường âm đạo (n = 24) so với sinh mổ tự chọn (n = 16) đã được đề cập trong một nghiên cứu ở Bắc Ý. Một đứa trẻ sơ sinh có kết quả dương tính sau khi sinh mổ.

Có hai phụ nữ mắc COVID-19 ở giai đoạn sau sinh đã cho con bú mà không đeo khẩu trang; những đứa trẻ này sau đó được xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2. Các tác giả kết luận rằng, mặc dù không thể loại trừ nhiễm trùng sau sinh một cách chắc chắn 100%, nhưng sinh thường ở âm đạo có thể có nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 (Ferrazzi 2020).

Có ít nhất hai trường hợp SARS-CoV-2 đã được tìm thấy trong sữa mẹ (Wu Y 2020, Groß 2020). Kể từ tháng 5 năm 2020, Hiệp hội Sơ Sinh Ý (SIN), được Liên Đoàn các Hiệp hội Sơ sinh & Chu sinh Châu Âu (UENPS) tán thành khuyến cáo nên cho con bú nếu người mẹ đã từng dương tính với COVID-19 hoặc đang bị nghi ngờ mắc bệnh mà không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ lúc sinh. Ngược lại, nếu người mẹ mắc COVID-19 quá nặng để có thể chăm sóc cho trẻ, trẻ nên được chăm sóc riêng và cho con bú sữa mẹ mới vắt (Davanzo 2020, Davanzo 2020b [tiếng Ý]). Hướng dẫn này có thể thay đổi trong những tháng tới.

Phân và nước tiểu

Mặc dù cho đến nay chưa có trường hợp lây truyền SARS-CoV-2 nào qua đường phân miệng được báo cáo, nhưng một nghiên cứu từ Chu Hải đã ghi nhận sự hiện diện lâu dài của RNA virus 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 bệnh phẩm đường hô hấp vẫn dương tính với RNA SARS-CoV-2 trong trung bình 17 ngày; mẫu phân vẫn dương tính trong trung bình 28 ngày sau khi khởi phát triệu chứng (Wu Y 2020). Ở 22/133 bệnh nhân, SAR- CoV-2 vẫn được phát hiện trong đờm hoặc phân (tương ứng lên đến 39 và 13 ngày) sau khi bệnh phẩm hầu họng âm tính (Chen 2020).

Cho đến khi có bằng chứng trái ngược, không nên loại trừ khả năng lây truyền qua đường phân-miệng. Các biện pháp phòng ngừa nghiêm ngặt phải được tuân thủ khi xử lý phân của bệnh nhân bị nhiễm virus corona. Nước thải từ bệnh viện cũng cần được khử trùng đúng (Yeo 2020). May mắn thay, thuốc sát trùng và chất khử trùng như ethanol hoặc thuốc tẩy có hiệu quả tốt đối với virus corona ở người (Geller 2012). Trong dịch SARS-CoV năm 2003, SARS-CoV đã được chứng minh có thể sống sót trong 14 ngày ở 4°C và trong 2 ngày ở 20°C (Wang XW 2005), các điều kiện môi trường có thể góp phần vào sự lây truyền của virus.

Chế phẩm của máu

SARS-CoV-2 hiếm khi được phát hiện trong máu (Wang W 2020, Wolfel 2020). Sau khi sàng lọc 2.430 máu hiến tặng trong thời gian thực (1.656 mẫu tiểu cầu và 774 mẫu máu toàn phần), các tác giả từ Vũ Hán đã tìm thấy các mẫu huyết tương dương tính với RNA virus từ 4 người bệnh không triệu chứng (Chang 2020). Hiện vẫn chưa rõ liệu phát hiện được RNA virus có nghĩa là đã mắc bệnh hay không.

Trong một nghiên cứu của Hàn Quốc gồm bảy người hiến máu không triệu chứng sau đó được xác định mắc COVID-19. Không ai trong số 9 người nhận tiểu cầu hoặc hồng cầu dương tính với RNA SARS-CoV-2 (Kwon 2020). Cần có thêm các thông tin trước khi khẳng định truyền máu của bệnh nhân COVID-19 là an toàn.

Lây truyền qua đường tình dục

Vẫn chưa biết liệu lây truyền đơn thuần qua đường tình dục có khả năng gây bệnh hay không. Lây nhiễm qua vật trung gian và giọt bắn từ đường hô hấp trong lúc quan hệ tình dục được cho có nhiều khả năng hơn.

Chó và mèo

SARS-CoV-2 có thể truyền cho mèo và chó. Khi được tiêm SARS-CoV-2, ba con mèo đã truyền virus cho ba con mèo khác. Không con mèo nào có triệu chứng, nhưng tất cả virus không còn trong 4 đến 5 ngày và hiệu giá kháng thể được phát hiện vào ngày thứ 24 (Halfmann 2020). Ở một nghiên cứu khác, hai trong số mười lăm con chó từ các gia đình có người mắc COVID-19 ở Hồng Kông được phát hiện mắc bệnh. Trình tự di truyền của virus từ hai con chó giống hệt virus tương ứng với từng người (Sit 2020). Vẫn còn quá sớm để biết chó và mèo có phải là vật chủ trung gian tiềm ẩm trong chuỗi lây truyền người–thú cưng–người hay không.

Yếu tố lây truyền

Lây truyền virus từ người này sang người khác phụ thuộc vào bốn yếu tố sau:

1. Bản chất của **virus**;
2. Bản chất của **vật/ đường truyền**;
3. Bản chất của **đối tượng cảm thụ** (người sẽ bị mắc bệnh)
4. **Hoàn cảnh** lây truyền;

Virus

Để tiếp tục tồn tại và tiến hóa, tất cả các virus phải vượt qua hàng loạt chướng ngại. Đầu tiên chúng phải gắn vào tế bào; hợp nhất với màng tế bào; giải phóng axit nucleic vào bên trong; tạo ra các bản sao của chính nó; và một số bản sao thoát ra khỏi tế bào để lây nhiễm những tế bào khác. Ngoài ra, virus ở đường hô hấp phải làm cho vật chủ bị ho và hắt hơi thì chúng mới trở lại được môi trường bên ngoài. Lý tưởng nhất là điều này xảy ra trước khi vật chủ biết được họ đã mắc bệnh. Điều này thật đáng kinh ngạc vì SARS-CoV-2 giống như một đoạn mã máy tính hơn là một sinh vật sống *in sensu strictu* (30.000 cặp bazơ DNA của nó chỉ là mã di truyền thứ 100.000 trong bộ gen của con người). Điều này không thể ngăn cản virus phát triển mạnh mẽ:

• Nó gắn vào thụ thể của enzyme chuyển angiotensin 2 (ACE2) của con người (Zhou 2020), enzyme này không chỉ xuất hiện ở niêm mạc mũi họng và hầu họng, mà còn trong các tế bào phổi, như các tế bào phế nang loại II. Nhờ vậy, SARS-CoV-2 phối hợp cả 2 đặc tính, tốc độ lây lan cao của virus corona NL63 thông thường (nhiễm trùng đường hô hấp trên) và mức độ nặng của bệnh SARS năm 2003 (đường hô hấp dưới);

• Thời gian ủ bệnh tương đối dài khoảng 5 ngày (cúm chỉ có 1-2 ngày), từ đó giúp virus có nhiều thời gian để lây truyền hơn.

• Người lành mang bệnh là một yếu tố lây truyền.

Như đã đề cập ở trên, SARS-CoV-2 có thể tồn tại trong nhiều ngày (van Doremalen 2020). Những yếu tố môi trường có thể ảnh hưởng đến sự tồn tại của virus ở bên ngoài cơ thể người sẽ được thảo luận dưới đây (trang 87).

Các yếu tố quyết định về virus học ít nhiều ảnh hưởng đến sự lây truyền thành công của virus SAR-CoV-2 vẫn chưa được hiểu đầy đủ.

Người truyền bệnh

Sự lây nhiễm dường như đạt đỉnh hoặc trước khi khởi phát triệu chứng (He X 2020), với khoảng một nửa các trường hợp mắc thứ phát có thể bị lây nhiễm trong giai đoạn trước khi có triệu chứng. Thời gian ủ bệnh trung bình khoảng 5 ngày (Lauer 2020, Li 2020, Zhang J 2020, Pung 2020), giống với virus gây ra dịch SARS hoặc MERS (Virlogeux 2016). Hầu hết người mắc bệnh có triệu chứng sẽ khởi phát triệu chứng trong vòng 14 ngày kể từ khi nhiễm bệnh, rất hiếm có ngoại lệ (Bai Y 2020).

Hiện tại vẫn chưa thực sự rõ về mối tương quan giữa lây truyền SARS-CoV-2 với các đặc điểm của người truyền bệnh:

• Độ nặng của triệu chứng;

• Nồng độ virus ở đường hô hấp trên và dưới;

• RNA của SARS-CoV-2 trong huyết thanh;

- • Trong tương lai: tải lượng virus sẽ giảm khi được điều trị thuốc (như ở những người được điều trị HIV) [Cohen 2011, Cohen 2016, LeMessurier 2018])

Tương quan giữa sự lây nhiễm SARS-CoV-2 với tình trạng siêu lây nhiễm còn chưa được xác định rõ ràng ở người bệnh. Không rõ lý do tại sao một số người – được gọi là siêu lây nhiễm – có khả năng lây nhiễm rất đáng kể cho hàng chục hoặc hàng trăm người, có thể bởi vì họ thở ra nhiều hạt hơn những người khác khi nói chuyện (Asadi 2019), la hét, ho hoặc hắt hơi.

Sự lây truyền xảy ra nhiều hơn khi người bệnh có ít hoặc không có triệu chứng. **Lây nhiễm không triệu chứng** của SARS-CoV-2 đã được ghi nhận xuất hiện sau vài tuần từ khi đại dịch bắt đầu (Bai Y 2020) – được xem như là gót chân Achilles của đại dịch COVID-19 (Gandhi 2020). Khi đợt bùng phát xuất hiện tại một cơ sở điều dưỡng, tỷ lệ người bệnh không triệu chứng có thể lên đến 50% ở giai đoạn sớm (Arons 2020); tuy nhiên đa số sau đó sẽ xuất hiện một số triệu chứng. Điều quan trọng là tải lượng virus SARS-CoV-2 ở những người có triệu chứng điển hình và không điển hình tương đương với những người không có hoặc có rất ít triệu chứng. 17 trong số 24 mẫu bệnh phẩm (71%) từ những người tiền triệu chứng có thể nuôi cấy được virus sau 1 đến 6 ngày trước khi khởi phát triệu chứng (Arons 2020), gợi ý SARS-CoV-2 có thể được thải ra với nồng độ cao trước khi khởi phát triệu chứng. Người ta cho rằng khoảng 50% trường hợp lây nhiễm xảy ra thông qua lây truyền tiền triệu chứng (He X 2020).

Mức độ đóng góp của trẻ em vào sự lây lan của SARS-CoV-2 trong cộng đồng là chưa rõ. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thường có nguy cơ cao bị nhiễm trùng đường hô hấp. Sự non nớt của hệ miễn dịch ở trẻ sơ sinh có thể làm thay đổi hậu quả khi mắc virus và được cho là góp phần gây ra các đợt nhiễm cúm hoặc nhiễm virus hợp bào hô hấp nặng ở lứa tuổi này (Tregoning 2010). Mãi cho đến bây giờ, có một sự vắng mặt đáng ngạc nhiên của các số liệu về bệnh nhi mắc COVID-19, điều này khiến các bác sĩ lâm sàng, nhà dịch tễ học và nhà khoa học bối rối (Kelvin 2020). Việc phát hiện ra Hội Chứng Viêm Đa Hệ Ở Trẻ Em (PIMS) trong nhiễm SARS-CoV-2 (Verdoni 2020, Viner 2020, ECDC ngày 15 tháng 5 năm 2020) đã gây ngạc nhiên, thực tế là trẻ em dễ bị lây nhiễm SARS-CoV-2 nhưng thường không có tình trạng nổi bật làm tăng khả năng trở thành nguồn lây nhiễm quan trọng và khuếch tán virus trong cộng đồng. Thật là một nhu cầu cấp thiết trong việc điều tra thêm vai trò của trẻ em trong chuỗi lây truyền SARS-CoV-2 (Kelvin 2020).

SARS-CoV-2 có khả năng truyền cao, nhưng trong hoàn cảnh phù hợp và thực hiện tốt các biện pháp phòng ngừa, chúng ta có thể đạt được trạng thái không lây nhiễm. Trong một báo cáo, không có bằng chứng lây truyền cho 16 người có tiếp xúc gần, trong số đó có 10 người có nguy cơ cao, từ một bệnh nhân mắc bệnh nhẹ và xét nghiệm dương tính lên đến 18 ngày sau khi chẩn đoán *(Scott 2020).*

Đối tượng cảm thụ

Khi phơi nhiễm với SARS-CoV-2, virus có thể bám vào các tế bào của đường hô hấp trên hoặc dưới của người bệnh. Nhiều cơ chế xâm nhập tế bào của SARS-CoV-2 đã được chứng minh góp phần vào sự trốn tránh miễn dịch, lây nhiễm tế bào và lan truyền rộng rãi của SARS-CoV-2 (Shang J 2020). (Cơ chế bệnh sinh của COVID-19 sẽ được thảo luận trong chương Tài liệu tham khảo COVID riêng biệt.) Tính nhạy cảm đối với SARS-CoV-2 có thể bị ảnh hưởng bởi kiểu gen của vật chủ (Williams 2020). Điều này có thể giải thích tỷ lệ cao mắc COVID-19 nặng ở nam giới (Piccininni 2020) và quá trình bệnh giống nhau ở một số cặp song sinh ở Anh (The Guardian, ngày 5 tháng 5 năm 2020).

Một tỷ lệ lớn người bệnh có huyết thanh SARS-CoV-2 chứa các tế bào T phản ứng với virus. Điều này được giải thích là do sự phơi nhiễm trước đó với các loại virus corona khác (các loại virus corona cảm lạnh thông thường) có protein rất giống với SARS-CoV-2. Hiện vẫn chưa rõ liệu các tế bào T phản ứng chéo này có mang lại khả năng bảo vệ hay không, có nguy hiểm hoặc thậm chí khả năng gây hại nếu ai đó có các tế bào này bị nhiễm SARS-CoV-2 (Braun 2020, Grifoni 2020).

Kiểu gen "đúng" có thể không đủ trong trường hợp có sự phơi nhiễm lớn, ví dụ nhiều người mắc bệnh và, nhiễm nhiều lần có thể xảy ra, ví dụ trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe bị quá tải trong thời gian đầu của đại dịch. Kiến thức từ các bệnh truyền nhiễm khác cho thấy tải lượng virus có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc và mức độ nặng của bệnh. Mặc dù bằng chứng còn hạn chế nhưng tỷ lệ mắc cao ở các nhân viên y tế được cho là do tiếp xúc thường xuyên hơn với bệnh nhân mắc bệnh và với chất bài tiết có tải lượng virus cao (Little 2020).

Hoàn cảnh lây truyền

Hoàn cảnh lây truyền, ví dụ, nơi thực sự xảy ra sự lây truyền SARS-CoV-2, là yếu tố cuối cùng trong chuỗi liên tiếp các yếu tố dẫn đến sự lây nhiễm ở một cá thể. Mật độ dân số cao tạo điều kiện cho dịch bệnh lan rộng mạnh mẽ (xem

thêm chương Dịch tễ học, Các diểm nóng lây truyền, trang 20) là yếu tố chính để lan truyền SARS-CoV-2 trên diện rộng.

Các sự kiện siêu lây nhiễm

Sự lây truyền của SARS-CoV và MERS-CoV cũng xảy ra ở quy mô lớn qua các sự kiện siêu lây nhiễm (Peiris 2004, Hui 2018). Trong nhiều năm, siêu lây nhiễm đã được công nhận là một đặc điểm thông thường của sự lây lan dịch bệnh (Lloyd-Smith 2005). Một nhóm tác giả cho rằng 80% lây truyền thứ phát có thể chỉ do một phần nhỏ người mắc bệnh gây ra (khoảng 10%). Một giá trị được gọi là hệ số phân tán (k) được dùng để mô tả hiện tượng này. K càng thấp, sự lây truyền xảy ra càng nhiều chỉ do một số ít người (Kupferschmidt 2020). Trong khi SARS được ước tính có k là 0,16 (Lloyd-Smith 2005) và MERS là 0,25, thì ngược lại trong đại dịch cúm năm 1918, k chỉ xấp xỉ bằng 1, cho thấy các chum bệnh đóng vai trò ít hơn (Endo 2020). Đối với đại dịch SARS-CoV-2, hệ số phân tán (k) hiện được cho là cao hơn so với SARS và thấp hơn so với cúm (Endo 2020, Miller 2020, On Kwok 2020).

Ví dụ về các chùm bệnh SARS-CoV-2 đã được liên hệ với một loạt các yếu tố ở điều kiện trong nhà (Leclerc 2020). Trong 318 chùm bệnh gồm ba hoặc nhiều trường hợp liên quan đến 1245 ca mắc, chỉ có một ổ dịch duy nhất bắt nguồn từ môi trường bên ngoài (Qian H 2020). Trong một nghiên cứu, tỷ lệ trường hợp tiên phát lây truyền COVID-19 trong môi trường kín cao hơn khoảng 20 lần so với môi trường bên ngoài (Nishiura 2020).

Các cụm lây truyền, một phần được liên kết với các sự kiện siêu lây lan, đã được báo cáo kể từ khi đại dịch SARS-CoV-2 bắt đầu:

- Cuộc họp kinh doanh, miền Nam nước Đức, 20-21 tháng 1 (Rothe 2020)
- Tàu du lịch, Yokohoma, Nhật Bản, ngày 4 tháng 2 February (Rocklov 2020)
- Hội họp nhà thờ, Daegu, Hàn Quốc, 9 và 16 tháng 2 (Kim 2020)
- Hoạt động tôn giáo, Mulhouse, Pháp, 17-24 tháng 2 (Kuteifan 2020)
- Cuộc họp hội đồng cố vấn, Munich, Đức, 20-21 (Hijnen 2020)
- Cơ sở điều dưỡng, Quận King, Washington, 28 tháng 2 (McMichael 2020)
- Tàu sân bay: Theodor Rossevelt (The Guardian) + Charles-de-Gaulle, March (Le Monde)

- Hợp xướng (Hamner 2020)
- Nơi trú ẩn cho người vô gia cư, Boston, 28 tháng 3 (Baggett 2020)

Nhiệt độ và khí hậu

Một yếu tố khác vẫn chưa được hiểu rõ là nhiệt độ xung quanh và độ ẩm môi trường.

2003: SARS-CoV. Sự truyền của virus corona có thể bị ảnh hưởng bởi một vài yếu tố, bao gồm cả khí hậu (Hemmes 1962). Nhìn lại đại dịch SARS năm 2003, chúng tôi thấy rằng sự ổn định của virus SARS-CoV, phụ thuộc vào nhiệt độ và độ ẩm tương đối. Một nghiên cứu từ Hồng Kông, Quảng Châu, Bắc Kinh và Thái Nguyên, Sơn Tây cho thấy rằng dịch SARS bùng phát vào năm 2002/2003 có liên quan đáng kể đến nhiệt độ môi trường. Nghiên cứu cung cấp một số bằng chứng cho thấy khả năng tái phát dịch SARS vào mùa xuân cao hơn so với mùa thu và mùa đông (Tan 2005). Có bằng chứng chỉ ra rằng SARS-CoV tồn tại tới hơn 5 ngày ở nhiệt độ 22-25°C và độ ẩm tương đối 40-50%, đây là môi trường điều hòa điển hình (Chan KH 2011). Tuy nhiên, khả năng sống sót giảm sau 24 giờ ở 38°C và độ ẩm tương đối 80- 90%. Sự ổn định của virus SARS tốt hơn trong môi trường nhiệt độ thấp và độ ẩm thấp có thể tạo điều kiện cho sự lây lan ở các khu vực cận nhiệt đới (như Hồng Kông) trong mùa xuân và trong môi trường điều hòa. Nó cũng có thể giải thích tại sao một số quốc gia châu Á ở vùng nhiệt đới (như Malaysia, Indonesia hoặc Thái Lan) có nhiệt độ cao và môi trường độ ẩm tương đối không có dịch SARS trong cộng đồng. (Chan KH 2011)

2020: SARS-CoV-2. Hiện vẫn chưa rõ liệu có hay không và ở mức độ nào yếu tố khí hậu ảnh hưởng đến sự tồn tại của virus bên ngoài cơ thể và ảnh hưởng đến dịch địa phương. SARS-CoV-2 không dễ bị bất hoạt ở nhiệt độ phòng và bị làm khô như các loại virus khác, ví dụ như virus herpes. Một nghiên cứu được đề cập ở trên cho thấy SARS-CoV-2 có thể được phát hiện dưới dạng khí dung (trong không khí) lên đến ba giờ, trên các tấm các-tông lên đến 24 giờ và trên nhựa và thép không từ hai đến ba ngày (van Doremalen 2020).

Một vài nghiên cứu cho thấy nhiệt độ thấp có thể làm tăng khả năng truyền bệnh của SARS-CoV-2 (Triplett 2020; Wang 2020b, Tobías 2020) và sự xuất hiện mùa hè ở bán cầu Bắc có thể làm giảm sự lây truyền của COVID-19. Mối liên quan có thể có về tỷ lệ mắc COVID-19 với cả 2 yếu tố giảm bức xạ mặt trời và tăng mật độ dân số đã được bàn luận (Guasp 2020). Có báo cáo cho rằng ánh sáng mặt trời mô phỏng nhanh chóng làm bất hoạt SARS-CoV-2 lơ lửng trong nước bọt mô phỏng hoặc môi trường nuôi cấy và sấy khô trên các tấm thép không gỉ mà không thấy sự phân rã đáng kể trong bóng tối hơn 60 phút

(Ratnesar-Shumate 2020). Tuy nhiên, một nghiên cứu khác kết luận rằng sự lây nhiễm có khả năng duy trì ở mức cao ngay cả khi nhiệt độ ấm hơn (Sehra 2020). Cụ thể là dịch bệnh hiện nay ở Brazil và Ấn Độ - những quốc gia có nhiệt độ cao - nên dấy lên hy vọng rằng COVID "có thể biến mất như một phép màu". Chỉ riêng yếu tố mùa hè ấm và ẩm cũng đã gây khó khăn trong việc hạn chế các đợt bùng phát mới (Luo 2020, Baker 2020, Collins 2020).

Quan điểm của tác giả

Chưa đầy 6 tháng từ khi đại dịch SARS-CoV-2 xảy ra lần đầu tiên ở Trung Quốc, động lực lây truyền bệnh đang được chú trọng.

Dường như có một tỷ lệ lớn (tới 80%?) sự lây truyền thứ phát được gây ra bởi một phần nhỏ các cá thể bị nhiễm bệnh (thấp đến 10%?; Endo 2020); nếu điều này là đúng thì càng có nhiều người thuộc cùng một nhóm, và khả năng cao là sự siêu lan nhiễm cũng là 1 phần của nhóm này.

Dường như lây qua khí dung đóng một vai trò quan trọng trong việc lan truyền virus SARS-CoV-2 (Prather 2020); nếu điều này là đúng, thì việc xây dựng một bức tường bao quanh nhóm người này và đặt trần nhà phía trên sẽ tăng khả năng nhiễm SARS-CoV-2.

Cuối cùng có vẻ la hét và nói lớn phát ra hàng ngàn giọt bắn mỗi giây, và có thể tồn tại trong không khí trong vài phút (Anfinrud 2020, Stadnytskyi 2020, Chao 2020, Asadi 2019); nếu điều này đúng, thì việc tạo ra tiếng ồn (máy móc, âm nhạc) xung quanh một nhóm người trong môi trường kín sẽ tạo ra sự kiện siêu lây nhiễm hoàn hảo.

Trong những tháng tới, cộng đồng khoa học sẽ cố gắng và

• Xác định chính xác vai trò của khí dung trong sự lây nhiễm SARS-CoV-2;

• Làm sáng tỏ những bí ẩn của hiện tượng siêu lây nhiễm;

• Nâng cao hiểu biết về các yếu tố của vật chủ liên quan đến việc “gieo giống” thành công trong quá trình lây nhiễm SARS-CoV-2;

• Làm rõ vai trò của trẻ em trong sự lây truyền virus ở cấp độ cộng đồng;

• Tiếp tục mô tả các điều kiện mà trong đó mọi người được phép tập hợp thành các nhóm lớn;

Nếu không có vắc-xin, sẽ không ai có thể trở lại cuộc sống “bình thường” như trước năm 2020. Phương pháp hứa hẹn nhất để vượt qua cuộc khủng hoảng virus corona là một loại vắc-xin hiệu quả có thể được tạo ra một cách an toàn và đủ khả năng cung cấp cho hàng tỷ người. Hàng ngàn nhà nghiên cứu đang làm việc suốt ngày đêm mà động lực của họ là vì sự nổi tiếng (trở thành Dr. Salk tiếp theo?) và tiền bạc (trở thành Scrooge McDuck tiếp theo?). Tuy

nhiên, bất chấp những nỗ lực này, không có gì đảm bảo chúng ta có thể phát triển thành công vắc-xin COVID-19 (Piot 2020, được trích dẫn bởi Draulens). Cho đến khi có sẵn vắc-xin trên toàn thế giới, kế hoạch phòng ngừa khả thi duy nhất là áp dụng giãn cách vật lí (Kissler 2020), xét nghiệm với cường độ cao, cách ly các trường hợp mắc bệnh, truy vết tiếp xúc, kiểm dịch (Ferretti 2020) và cuối cùng (nhưng không thể không nhắc đến) là phong tỏa các khu nghỉ dưỡng, cũng như các khu vực nghi ngờ.

Tài liệu tham khảo

AM Zaki, S van Boheemen, TM Bestebroer, et al. **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.** N Engl J Med 2012; 367:1814-1820. PubMed: https://pubmed.gov/23075143. Fulltext: https://doi.org/10.1056/nejmoa1211721

Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. **Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health.** Risk Anal. 2020 May;40(5):902-907. PubMed: https://pubmed.gov/32356927. Full-text: https://doi.org/10.1111/risa.13500

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

Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility**. N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32329971 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457

Arwady MA, Bawo L, Hunter JC, et al. **Evolution of ebola virus disease from exotic infection to global health priority, Liberia, mid-2014.** Emerg Infect Dis. 2015 Apr;21(4):578-84. PubMed: https://pubmed.gov/25811176. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2104.141940

Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: https://pubmed.gov/30787335. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z

Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. **Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission.** Sci Transl Med. 2011 Apr 6;3(77):77ra29. PubMed: https://pubmed.gov/21471433. Full-text: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001888

Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston**. JAMA. 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: https://pubmed.gov/32338732. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887

Baker RE, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. **Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic.** Science. 2020 May 18:eabc2535. PubMed: https://pubmed.gov/32423996. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abc2535

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 ^

Bao L, Gao H, Deng W, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 via close contact and respiratory droplets among hACE2 mice**. J Inf Dis 2020, May 23. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa281

Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27. pii: S1473-3099(20)30287-5. PubMed: https://pubmed.gov/32353347. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5

Bin SY, Heo JY, Song MS, et al. **Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea.** Clin Infect Dis. 2016 Mar

15;62(6):755-60. PubMed: https://pubmed.gov/26679623. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/civ1020

Bourouiba L. **Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763852. PubMed: https://pubmed.gov/32215590. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756

Braun J, Loyal L, Frentsch, M, et al. **Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors.** medRxiv 22 April 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440 (accessed 2 June 2020)

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

CDC 200311. Centers for Disease Control and Prevention. **Nursing home care.** March 11, 2016. https://www.cdc.gov/nchs/fastats/nursing-home-care.htm (accessed 12 May 2020

CDC 200403. Centers for Disease Control and Prevention. **Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19.** April 3, 202. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html (accessed 12 May 2020)

Cenziper D, Jacobs J, Mulcahy S. **Nearly 1 in 10 nursing homes nationwide report coronavirus cases.** Washington Post. April 20, 2020. https://www.washingtonpost.com/business/2020/04/20/nearly-one-10-nursing-homes-nationwide-report-coronavirus-outbreaks (accessed 12 May 2020)

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 JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 May 30. PubMed: https://pubmed.gov/32472679 . Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644

Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. **The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus.** Adv Virol. 2011;2011:734690. PubMed: https://pubmed.gov/22312351. Full-text: https://doi.org/10.1155/2011/734690

Chappell JD, Dermody TS. **Biology of Viruses and Viral Diseases.** In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 1795. Elsevier Inc. https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-131/biology-of-viruses-and-viral

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

Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: https://pubmed.gov/32356867. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020

Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. **Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome.** Lancet. 2004 May 22;363(9422):1699-700. PubMed: https://pubmed.gov/15158632. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7

Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and**

meta-analysis. The Lancet, June 1. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. **Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission.** N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):830-9. PubMed: https://pubmed.gov/27424812. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.** N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493-505. PubMed: https://pubmed.gov/21767103. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105243

Collins F. **Will Warm Weather Slow Spread of Novel Coronavirus?** NIH Director's Blog, 2 June 2020. Full-text: https://directorsblog.nih.gov/2020/06/02/will-warm-weather-slow-spread-of-novel-coronavirus

Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Goncalves T. **Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission.** Med Hypotheses. 2020 Apr 25;141:109781. PubMed: https://pubmed.gov/32361528. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781

Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study**. Lancet Public Health. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32311320. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6

Cyranoski D. **Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic.** Nature. 2020 May;581(7806):22-26. PubMed: https://pubmed.gov/32367025. Full-text: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7

Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. **Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies.** Matern Child Nutr. 2020 Apr 3:e13010. PubMed: https://pubmed.gov/32243068. Full-text: https://doi.org/10.1111/mcn.13010

Davanzo R, Mosca F, Moro G, Sandri F, Agosti M. **Allattamento e gestione del neonato in corso di pandemia da SARS-CoV-2 – Indicazioni ad interim della Società Italiana di Neonatologia (SIN); Versione 3.** Società Italiana di Neonatologia. 2020b May 10. Full-text (Italian): https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2020/03/SIN.COVID19-10-maggio.V3-Indicazioni-1.pdf

Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763853. PubMed: https://pubmed.gov/32215581. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621

Draulens D: **'Finally, a virus got me.' Scientist who fought Ebola and HIV reflects on facing death from COVID-19.** Science Magazine News, 8 May (accessed 12 May): https://www.sciencemag.org/news/2020/05/finally-virus-got-me-scientist-who-fought-ebola-and-hiv-reflects-facing-death-covid-19

EACS. European AIDS Clinical Society. **EACS Guidelines 10.0, November 2019.** Full-text: https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html (accessed 22 May 2020)

Earhart KC, Beadle C, Miller LK, et al. **Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of U.S. Navy ship.** Emerg Infect Dis. 2001 May-Jun;7(3):463-5. PubMed: https://pubmed.gov/11384530. Full-text: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/3/01-7320_article

ECDC 15 May 2020. **Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children** (accessed 18 May 2020). Full-text: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-SARS-CoV-2-rapid-risk-assessment

ECDC 2020. **Q & A on COVID-19**. Web page: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers (accessed 15 May 2020).

Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S *et al.* **Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China**. Wellcome Open Res 2020, **5**:67. Full-text: https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.1

Fan C, Lei D, Fang C, et al. **Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry?** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5809260. PubMed: https://pubmed.gov/32182347. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226

Fauci AS, Morens DM. **Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat.** N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):601-4. PubMed: https://pubmed.gov/26761185. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMp1600297

Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, et al. **Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis.** BJOG. 2020 Apr 27. PubMed: https://pubmed.gov/32339382. Full-text: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278

Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** Science. 2020 May 8;368(6491). pii: science.abb6936. PubMed: https://pubmed.gov/32234805. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb6936

Gámbaro F, Behillil S, Baidaliuk A et al. **Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in France.** bioRxiv 24 April. Abstract: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.059576v1

Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles´ Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32329972. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758

Gao R, Cao B, Hu Y, et al. **Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus.** N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1888-97. PubMed: https://pubmed.gov/23577628. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304459

Garner P. **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion.** The BMJ Opinion, 5 May 2020. Full-text: https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/ (accessed 16 May 2020)

Geller C, Varbanov M, Duval RE. **Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies.** Viruses. 2012 Nov 12;4(11):3044-68. PubMed: https://pubmed.gov/23202515. Full-text: https://doi.org/10.3390/v4113044

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

Google. **Coronavirus (COVID-19).** Google News 2020. Web page: https://news.google.com/covid19/map (accessed 16 May 2020).

Gormley M, Aspray TJ, Kelly DA. **COVID-19: mitigating transmission via wastewater plumbing systems.** Lancet Glob Health. 2020 May;8(5):e643. PubMed: https://pubmed.gov/32213325. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30112-1

Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. **Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda.** Lancet. 2001 Apr 14;357(9263):1149-53. PubMed: https://pubmed.gov/11323041. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04331-2

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** Cell. 2020 May 20:S0092-8674(20)30610-3. PubMed: https://pubmed.gov/32473127. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015

Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk**. Lancet. 2020 May 21. PubMed: https://pubmed.gov/32446324. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8

Guardian (The). **Genetics in focus after coronavirus deaths of siblings and twins.** 5 May 2020. https://www.theguardian.com/world/2020/may/05/genetics-in-focus-after-coronavirus-deaths-of-siblings-and-twins (accessed 18 May 2020)

Guasp M, Laredo C, Urra X. **Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 May 19:ciaa575. PubMed: https://pubmed.gov/32426805. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa575

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

Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats.** N Engl J Med. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32402157. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400

Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. **High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice – Skagit County, Washington, March 2020**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 15;69(19):606-610. PubMed: https://pubmed.gov/32407303. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6

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

Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. **Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomylitis.** Antonie Van Leeuwenhoek. 1962;28:221-33. PubMed: https://pubmed.gov/13953681. Full-text: https://doi.org/10.1007/BF02538737

Heymann DL, Chen L, Takemi K, et al. **Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic.** Version 2. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1884-901. PubMed: https://pubmed.gov/25987157. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60858-3

Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany**. Emerg Infect Dis. 2020 May 11;26(8). PubMed: https://pubmed.gov/32392125. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2608.201235

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

Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. **Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission.** Lancet Infect Dis. 2018 Aug;18(8):e217-e227. PubMed: https://pubmed.gov/29680581. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0

Ip DK, Lau LL, Leung NH, et al. **Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community.** Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):736-742. PubMed: https://pubmed.gov/28011603. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciw841

Jassal M, Bishai WR. **Extensively drug-resistant tuberculosis.** Lancet Infect Dis. 2009 Jan;9(1):19-30. PubMed: https://pubmed.gov/18990610. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70260-3

Jia JS, Lu X, Yuan Y. et al. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China**. Nature 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2284-y#citeas

Jiang XL, Zhang XL, Zhao XN, et al. **Transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic SARS-CoV-2 infections: a three-family cluster study in China**. J In-

fect Dis. 2020 Apr 22. pii: 5823691. PubMed: https://pubmed.gov/32319519. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa206

Jing QL, Liu MJ, Yuan J et al. **Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants.** MedRxiv 15 April 2020. Abstract: https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20056010

Kamps BS, Hoffmann C, et al. **Influenza Report.** Flying Publisher 2006. http://www.InfluenzaReport.com (accessed 20 May 2020).

Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. http://www.SARSReference.com (accessed 20 May 2020).

Kelvin AA, Halperin S. **COVID-19 in children: the link in the transmission chain.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30236-X. PubMed: https://pubmed.gov/32220651. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X

Kim S, Jeong YD, Byun JH, et al. **Evaluation of COVID-19 epidemic outbreak caused by temporal contact-increase in South Korea.** Int J Infect Dis. 2020 May 14. PubMed: https://pubmed.gov/32417246. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.036

Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** Science. 2020 Apr 14. pii: science.abb5793. PubMed: https://pubmed.gov/32291278. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb5793

Korea Centers for Disease Control and Prevention. **Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015.** Osong Public Health Res Perspect. 2015 Aug;6(4):269-78. PubMed: https://pubmed.gov/26473095. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.08.006

Kupferschmidt K. **Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all?** Science Magazine 19 May. Full-text: https://www.sciencemag.org/news/2020/05/why-do-some-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all (accessed 31 May 2020).

Kuteifan K, Pasquier P, Meyer C, Escarment J, Theissen O. **The outbreak of COVID-19 in Mulhouse : Hospital crisis management and deployment of military hospital during the outbreak of COVID-19 in Mulhouse, France.** Ann Intensive Care. 2020 May 19;10(1):59. PubMed: https://pubmed.gov/32430597. Full-text: https://doi.org/10.1186/s13613-020-00677-5

Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, CMMID COVID-19 Working Group, Knight GM. **What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?** Wellcome Open Res 2020, **5**:83. Full-text: https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1

LeMessurier J, Traversy G, Varsaneux O, et al. **Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review.** CMAJ. 2018 Nov 19;190(46):E1350-E1360. PubMed: https://pubmed.gov/30455270. Full-text: https://doi.org/10.1503/cmaj.180311

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

Li W, Zhang B, Lu J, et al. **The characteristics of household transmission of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 17. pii: 5821281. PubMed: https://pubmed.gov/32301964. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450

Little P, Read RC, Amlot R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home-the role of viral load.** BMJ. 2020 May 6;369:m1728. PubMed: https://pubmed.gov/32376669. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1728

Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. **Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals**. Nature. 2020 Apr 27. PubMed: https://pubmed.gov/32340022 . Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3

Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. **Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence.** Nature. 2005 Nov 17;438(7066):355-9. PubMed: https://pubmed.gov/16292310. Full-text: https://doi.org/10.1038/nature04153.

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.

Meselson M. **Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32294374. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009324

Miller D, Martin AM, Harel N, et al. **Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel.** medRxiv 22 May 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20104521

Morawska L, Cao J. **Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality.** Environ Int. 2020 Apr 10;139:105730. PubMed: https://pubmed.gov/32294574. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730

Morens DM, Fauci AS. **Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability.** PLoS Pathog. 2013;9(7):e1003467. PubMed: https://pubmed.gov/23853589. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467

Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis. 2020 Apr;93:284-286. PubMed: https://pubmed.gov/32145466. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060

Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, et al. **Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** medRxiv 16 April. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272

Normile D. **'Suppress and lift': Hong Kong and Singapore say they have a coronavirus strategy that works**. Science Mag Apr 13, 2020. Full-text https://www.sciencemag.org/news/2020/04/suppress-and-lift-hong-kong-and-singapore-say-they-have-coronavirus-strategy-works

On Kwok K, Hin Chan HH, Huang Y, et al. **Inferring super-spreading from transmission clusters of COVID-19 in Hong Kong, Japan and Singapore.** J Hosp Infect. 2020 May 21:S0195-6701(20)30258-9. PubMed: https://pubmed.gov/32446721. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.027

Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. **Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient.** JAMA. 2020 Mar 4. pii: 2762692. PubMed: https://pubmed.gov/32129805. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227

ONS 200511. Office for National Statistics (UK). **Which occupations have the highest potential exposure to the coronavirus (COVID-19)?** 11 May 2020. Web page: https://bit.ly/2yF8DeJ (accessed 28 May 2020).

Ortega R, Gonzalez M, Nozari A, Canelli R. **Personal Protective Equipment and Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 19. PubMed: https://pubmed.gov/32427435. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMvcm2014809. Video: https://www.nejm.org/doi/do_file/10.1056/NEJMdo005771/NEJMdo005771_download.mp4

Park SY, Kim YM, Yi S, et al. **Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 23;26(8). PubMed: https://pubmed.gov/32324530. Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2608.201274

Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. **Severe acute respiratory syndrome.** Nat Med. 2004 Dec;10(12 Suppl):S88-97. PubMed: https://pubmed.gov/15577937. Full-text: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096017/

Perlman S, McIntosh K. **Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS).** In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 2072. Elsevier Inc.

https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-155/coronaviruses-including-severe

Perlman S. **Another Decade, Another Coronavirus.** N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):760-762. PubMed: https://pubmed.gov/31978944. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126

Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study.** BMJ. 2020 May 14;369:m1835. PubMed: https://pubmed.gov/32409488. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1835

Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2.** Science. 2020 May 27:eabc6197. PubMed: https://pubmed.gov/32461212. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abc6197

Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.** NEJM May 13, 2020. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400

Qian H, Miao T, Liu L, et al. **Indoor transmission of SARS-CoV-2.** medRxiv 7 April 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20053058

Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. **Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces**. J Infect Dis. 2020 May 20:jiaa274. PubMed: https://pubmed.gov/32432672. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa274

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

Scharfman BE, Techet AH, Bush JWM, Bourouiba L. **Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets.** Exp Fluids. 2016;57(2):24. PubMed: https://pubmed.gov/32214638. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00348-015-2078-4

Schwierzeck V, Konig JC, Kuhn J, et al. **First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a pediatric dialysis unit.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 27. pii: 5825509. PubMed: https://pubmed.gov/32337584. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa491

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

Sehra ST, Salciccioli JD, Wiebe DJ, Fundin S, Baker JF. **Maximum Daily Temperature, Precipitation, Ultra-Violet Light and Rates of Transmission of SARS-CoV-2 in the United States**. Clin Infect Dis. 2020 May 30. PubMed: https://pubmed.gov/32472936 . Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681

Shang J, Wan Y, Luo C, et al. **Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 6. pii: 2003138117. PubMed: https://pubmed.gov/32376634. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117

Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. **Infection of dogs with SARS-CoV-2.** Nature. 2020 May 14. PubMed: https://pubmed.gov/32408337. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5

Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. **Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission.** Lancet Respir Med. 2020 May 27:S2213-2600(20)30245-9. PubMed: https://pubmed.gov/32473123. Full-text: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255254

Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. **The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission.** PNAS 2020, May 13. Full-text: https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117. Movies showing the experimental setup and the full 85-minute observation of speech droplet nuclei: https://doi.org/10.5281/zenodo.3770559 (accessed 15 May 2020).

Sun K, Viboud C. **Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27. pii: S1473-3099(20)30357-1. PubMed: https://pubmed.gov/32353350. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30357-1

Tan J, Mu L, Huang J, Yu S, Chen B, Yin J. **An initial investigation of the association between the SARS outbreak and weather: with the view of the environmental temperature and its variation.** J Epidemiol Community Health. 2005 Mar;59(3):186-92. PubMed: https://pubmed.gov/15709076. Full-text: https://doi.org/10.1136/jech.2004.020180

Tobías A, Molina T. **Is temperature reducing the transmission of COVID-19 ?** Environ Res. 2020 Apr 18;186:109553. PubMed: https://pubmed.gov/32330766 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109553

Tregoning JS, Schwarze J. **Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology.** Clin Microbiol Rev. 2010 Jan;23(1):74-98. PubMed: https://pubmed.gov/20065326. Full-text: https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09

Triplett M. **Evidence that higher temperatures are associated with lower incidence of COVID-19 in pandemic state, cumulative cases reported up to March 27.** medRxiv preprint, 12 April 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20051524

Tyrrell DA, Bynoe ML. **Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures.** Br Med J. 1965 Jun 5;1(5448):1467-70. PubMed: https://pubmed.gov/14288084. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467

Uyeki TM. **Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues.** Clin Infect Dis. 2009 Jul 15;49(2):279-90. PubMed: https://pubmed.gov/19522652. Full-text: https://doi.org/10.1086/600035

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

Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.** Lancet. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32410760. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X

Viner RM, Whittaker E. **Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic.** Lancet. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32410759. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6

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

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 XW, Li J, Guo T, et al. **Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan Hospital and the 309th Hospital of the Chinese People´s Liberation Army.** Water Sci Technol. 2005;52(8):213-21 PubMed: https://pubmed.gov/16312970. Full-text: https://iwaponline.com/wst/article-pdf/52/8/213/434290/213.pdf

Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. **Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.** JAMA. 2001 Feb 14;285(6):748-54. PubMed: https://pubmed.gov/11176912. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.285.6.748

WHO 2003. **Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS).** 2003. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863 (accessed 12 May 2020).

WHO 2020. **Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations.** 29 March 2020. Web page: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations (accessed 15 May).

Williams FMK, Freydin M, Mangino M, et al. **Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable.** medRxiv, 27 April. Abstract: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.20072124v2

Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. **Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review**. Anaesthesia. 2020 Apr 20. PubMed: https://pubmed.gov/32311771. Full-text: https://doi.org/10.1111/anae.15093

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

Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 May 11. pii: 5835845. PubMed: https://pubmed.gov/32392331. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557

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

Wu Y, Liu C, Dong L, et al. **Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding.** BJOG. 2020 May 5. PubMed: https://pubmed.gov/32369656. Full-text: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276

Yeo C, Kaushal S, Yeo D. **Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr;5(4):335-337. PubMed: https://pubmed.gov/32087098. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0

Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China**. Science 29 Apr 2020b. Full-text: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/28/science.abb8001

Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. **Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: S1473-3099(20)30230-9. PubMed: https://pubmed.gov/32247326. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30230-9

Zhang Y, Li Y, Wang L, Li M, Zhou X. **Evaluating Transmission Heterogeneity and Super-Spreading Event of COVID-19 in a Metropolis of China.** Int J Environ Res Public Health. 2020 May 24;17(10):E3705. PubMed: https://pubmed.gov/32456346. Full-text: https://doi.org/10.3390/ijerph17103705.

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** N Engl J Med 2020; 382:727-733. PubMed: https://pubmed.gov/31978945. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017

3. Dự phòng

Phần thảo luận kỹ lưỡng về phòng chống SARS-CoV-2 sẽ được trình bày trong phiên bản thứ 5 của COVID Reference bởi Stefano Lazzari. Hiện tại, xin vui lòng tìm trong bản phác thảo này với các chủ đề và tài liệu tham khảo chính. Hiện tại, dựa trên sự hiểu biết hiện có về sự lây truyền SARS-CoV-2 được trình bày trong Chương 2, một số biện pháp phòng ngừa có thể được xem xét ở cấp độ cá nhân, cơ quan, cộng đồng và xã hội:

1. Biện pháp phòng chống nhiễm trùng cá nhân
    - Vệ sinh tay (rửa với nước hoặc dung dịch khử trùng)
    - Thực hành vệ sinh hô hấp tốt /che miệng khi ho.
    - Sử dụng khẩu trang
    - Giãn cách xã hội. Tránh những nơi đông người
    - Nói khẽ, không gào thét (hoặc hát)!
    - Tăng cường sức khỏe và miễn dịch
    - Vệ sinh đồ dùng trong nhà
    - Tự cách ly tại nhà
    - Giãn cách xã hội
    - Dự phòng bằng thuốc (chưa có sẵn)

2. Các biện pháp phòng ngừa ở cấp cộng đồng và xã hội
    - Bắt buộc đeo khẩu trang
    - Cấm tụ tập đông người (sự kiện thể thao, vũ trường, quán bar, sự kiện tôn giáo, v.v.)
    - Phong toả từng khu vực hoặc trên toàn quốc
    - Hạn chế đi lại/đóng cửa biên giới
    - Thực hiện xét nghiệm một cách rộng rãi, truy vết tiếp xúc kĩ càng (có hoặc không có ứng dụng điện thoại thông minh)
    - Kiểm dịch và cách ly các trường hợp nghi ngờ hoặc được xác nhận nhiễm bệnh

- Vệ sinh và khử trùng môi trường
- Tiêm phòng vaccine cúm mùa và COVID-19 (hiện tại chưa có)

3. Các biện pháp phòng ngừa ở cấp cơ quan
   - Bệnh viện
   - Viện dưỡng lão
   - Đơn vị chăm sóc dài hạn
   - Nơi làm việc
   - Trường học
   - Nhà tù
   - Nhà cho người vô gia cư

Các biện pháp phòng ngừa cấp độ cá nhân

Thực hành vệ sinh hô hấp tốt /che miệng khi ho.

- Chavis S, Ganesh N. **Respiratory Hygiene and Cough Etiquette.** *Infection Control in the Dental Office.* 2019;91-103. Published 2019 Nov 18. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2_7

Vệ sinh tay

- Kratzel A, Todt D, V'kovski P, et al. **Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 13;26(7). PubMed: https://pubmed.gov/32284092 Full-text: https://doi.org/10.3201/eid2607.200915
- **WHO Interim recommendations on obligatory hand hygiene against transmission of COVID-19.** 1 April 2020
- **Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations.** WHO 2020.

Sử dụng khẩu trang

- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. **COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Phys-**

ical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020 Jun 1. PubMed: https://pubmed.gov/32497510. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9

- Meselson M. **Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2063. PubMed: https://pubmed.gov/32294374. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009324
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2.** Science. 2020 May 27: eabc6197. PubMed: https://pubmed.gov/32461212. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abc6197
- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 May 30:ciaa644. PubMed: https://pubmed.gov/32472679. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644
- WHO Advice on the use of masks in the context of COVID-19**.** Interim guidance, 5 June 2020

Giãn cách xã hội. Tránh những nơi đông người

- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China.** Science. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32350060. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb8001
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** Science. 2020 May 22;368(6493):860-868. PubMed: https://pubmed.gov/32291278. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb5793

Nói khẽ, không gào thét (hoặc hát)!

- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: https://pubmed.gov/30787335. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z

Vệ sinh đồ dụng trong nhà

- Radhika Gharpure; Candis M. Hunter; Amy H. Schnall; Catherine E. Barrett; Amy E. Kirby; Jasen Kunz; Kirsten Berling; Jeffrey W. Mercante; Jennifer L. Murphy; Amanda G. Garcia-Williams. **Knowledge and Practices Regarding Safe Household Cleaning and Disinfection for COVID-19 Prevention** — United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 2020 Early Release, June 5, 2020/9. Full-text: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e2.htm
- Chang A, Schnall AH, Law R, et al. **Cleaning and Disinfectant Chemical Exposures and Temporal Associations with COVID-19 - National Poison Data System, United States, January 1, 2020-March 31, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 24;69(16):496-498. PubMed: https://pubmed.gov/32324720. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6916e1
- Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.** Lancet 2020: April 02, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3

Dự phòng bằng thuốc

Dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) với thuốc kháng virus sau khi phơi nhiễm được ghi nhận có thể làm giảm nguy cơ nhiễm bệnh. Trong tương lai, dự phòng sau phơi nhiễm SARS-CoV-2- có thể được sử dụng để làm giảm sự phát tán virus trong các trường hợp nghi ngờ và như là một phương pháp điều trị dự phòng cho người tiếp xúc.

Các biện pháp phòng ngừa ở cấp cộng đồng và xã hội

Bắt buộc đeo khẩu trang

- Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission, US CDC 2020
- WHO Advice on the use of masks in the context of COVID-19, Interim guidance, 5 June 2020
- European Centre for Disease Prevention and Control. Using face masks in the community. Stockholm: ECDC 2020

Cấm tụ tập đông người

- McCloskey B, Zumla A, Ippolito G, et al. **Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1096-1099. PubMed: https://pubmed.gov/32203693. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30681-4
- Ebrahim SH, Memish ZA. **COVID-19 - the role of mass gatherings.** Travel Med Infect Dis. 2020 Mar-Apr;34:101617. PubMed: https://pubmed.gov/32165283. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101617

Phong toả từng khu vực hoặc trên toàn quốc

- Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study.** Lancet Public Health. 2020 May;5(5):e279-e288. PubMed: https://pubmed.gov/32311320. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6

Hạn chế đi lại / đóng cửa biên giới

- **#COVID19 Government Measures Dataset, ACAPS, 2020**
- **Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak,** WHO 29 February 2020
  - Habibi R, Burci GL, de Campos TC, et al. **Do not violate the International Health Regulations during the COVID-19 outbreak.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):664-666. PubMed: https://pubmed.gov/32061311. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30373-1
- Devi S. **Travel restrictions hampering COVID-19 response.** Lancet. 2020 Apr 25;395(10233):1331-1332. PubMed: https://pubmed.gov/32334692. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30967-3
- Mateus AL, Otete HE, Beck CR, Dolan GP, Nguyen-Van-Tam JS. **Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: a systematic review**. Bull World Health Organ. 2014 Dec 1;92(12):868-880D. PubMed: https://pubmed.gov/25552771. Full-text: https://doi.org/10.2471/BLT.14.135590

Xét nghiệm, điều trị và truy vết

- **Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed**. ECDC, April 2020
- **Contact tracing in the context of COVID-19: Interim guidance,** WHO 10 May 2020
- Steinbrook R. **Contact Tracing, Testing, and Control of COVID-19-Learning From Taiwan.** JAMA Intern Med. 2020 May 1. PubMed: https://pubmed.gov/32356871. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2072
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: https://pubmed.gov/32356867. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020
- Salathé M, Althaus CL, Neher R, et al. **COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 19;150:w20225. PubMed: https://pubmed.gov/32191813. Full-text: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20225. eCollection 2020 Mar 9

Ứng dụng truy vết tiếp xúc

- Jia JS, Lu X, Yuan Y, Xu G, Jia J, Christakis NA. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** Nature. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32349120. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y
- Oliver N, Lepri B, Sterly H, et al. **Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle** By. ScienceAdvances 5 June. Full-text: https://advances.sciencemag.org/content/6/23/eabc0764
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** Science. 2020 May 8;368(6491). PubMed: https://pubmed.gov/32234805. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb6936

Kiểm dịch và cách ly các trường hợp nghi ngờ hoặc được xác nhận nhiễm bệnh

- Little P, Read RC, Amlôt R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home-the role of viral load.** BMJ. 2020 May 6. PubMed: https://pubmed.gov/32376669. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1728
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27:S1473-3099(20)30287-5. PubMed: https://pubmed.gov/32353347. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 May 11. PubMed: https://pubmed.gov/32392331. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557

Vệ sinh và khử trùng môi trường

- Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19, WHO 16 May 2020
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.** J Hosp Infect. 2020 Mar;104(3):246-251. PubMed: https://pubmed.gov/32035997. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022
- Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. ECDC, March 2020

Tiêm phòng vaccine cúm mùa và COVID-19 (hiện tại chưa có)

- Arokiaraj MC. **Correlation of Influenza Vaccination and the COVID-19 Severity** (April 10, 2020). Full-text at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3572814 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3572814
- Mendelson M. **Could enhanced influenza and pneumococcal vaccination programs help limit the potential damage from SARS-CoV-2 to fragile health systems of southern hemisphere countries this winter?** Int J Infect Dis. 2020 May;94:32-33. PubMed: https://pubmed.gov/32194236. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.030

- Singer BD. **COVID-19 and the next influenza season.** Science Advances 29 May 2020. Full-text: https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086

Các biện pháp phòng ngừa ở cấp cơ quan

Bệnh viện và các hệ thống chăm sóc sức khỏe

- 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
- Infection prevention and control andpreparedness for COVID-19 in healthcare settings. ECDC Second update – 31 March 2020
- US CDC Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings (Update May 18, 2020)
- Hoe Gan W, Wah Lim J, Koh D. **Preventing intra-hospital infection and transmission of COVID-19 in healthcare workers.** Saf Health Work. 2020 Mar 24. PubMed: https://pubmed.gov/32292622. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.03.001
- 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

Viện dưỡng lão

- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2158-2160. PubMed: https://pubmed.gov/32329972. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758

Đơn vị chăm sóc dài hạn

- Yen MY, Schwartz J, King CC, Lee CM, Hsueh PR; **Society of Taiwan Prevention and Control. Recommendations for protecting against and mitigating the COVID-19 pandemic in long-term care facilities.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 10;53(3):447-53. PubMed:

https://pubmed.gov/32303480. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.003

- Lai CC, Wang JH, Ko WC, et al. **COVID-19 in long-term care facilities: An upcoming threat that cannot be ignored**. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 13;53(3):444-6. PubMed: https://pubmed.gov/32303483. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.008

Nơi làm việc

- **Prevention and Mitigation of COVID-19 at Work ACTION CHECKLIST,** International Labor Organization 16 April 2020
- Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19**,** US CDC and OSHA 3990-03 2020.

Trường học

- UK Department of Education Guidance Actions for schools during the coronavirus outbreak Updated 3 June 2020
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. **SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics.** J Formos Med Assoc. 2020 Mar;119(3):670-673. PubMed: https://pubmed.gov/32139299. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009
- Lee B, Raszka WV Jr. **COVID-19 Transmission and Children: The Child is Not to Blame.** Pediatrics. 2020 May 26:e2020004879. PubMed: https://pubmed.gov/32457212. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879
- Ludvigsson JF. **Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic - a systematic review**. Acta Paediatr. 2020 May 19. PubMed: https://pubmed.gov/32430964. Full-text: https://doi.org/10.1111/apa.15371

Nhà tù

- Yang H, Thompson JR. **Fighting covid-19 outbreaks in prisons.** BMJ. 2020 Apr 2;369:m1362. PubMed: https://pubmed.gov/32241756. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1362
- Burki T. **Prisons are "in no way equipped" to deal with COVID-19.** Lancet. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: https://pubmed.gov/32359457. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3

- Barnert E, Ahalt C, Williams B. **Prisons: Amplifiers of the COVID-19 Pandemic Hiding in Plain Sight**. Am J Public Health. 2020 May 14:e1-e3. PubMed: https://pubmed.gov/32407126. Full-text: https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305713

Nhà cho người vô gia cư

- Tsai J, Wilson M. **COVID-19: a potential public health problem for homeless populations**. Lancet Public Health. 2020 Apr;5(4):e186-e187. PubMed: https://pubmed.gov/32171054. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30053-0
- Wood LJ, Davies AP, Khan Z. **COVID-19 precautions: easier said than done when patients are homeless**. Med J Aust. 2020 May;212(8):384-384.e1.PubMed: https://pubmed.gov/32266965.Full-text: https://doi.org/10.5694/mja2.50571
- Barbieri A. **CoViD-19 in Italy: homeless population needs protection**. Recenti Prog Med. 2020 May;111(5):295-296. PubMed:https://pubmed.gov/32448878. Full-text: https://doi.org/10.1701/3366.33409

4. Virus học

Nội dung vẫn đang được cập nhật

Tác giả sẽ sớm bổ sung

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

Họ Coranaviridae bao gồm 4 chi (genera), alpha-, beta-, delta- và gammacoronavirus, 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 virus Corona cho thấy SARS-CoV-2 là thành viên mới của chi betacoronavirus. Chi này cũng bao gồm virus Corona gây nên Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus – SARS-CoV), virus gây Hội chứng hô hấp cấp Trung Đông (Middle East Respiratory Syndrome-related coronavirus – MERS-CoV), Hội chứng hô hấp cấp tính nặng từ dơi (bat SARS-related coronaviruses – SARSr-CoV), cũng như những loài virus khác đã được tìm thấy ở người và ở nhiều loài động vật đa dạng. Việc lây truyền virus 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 virus Corona mới.

SARS-CoV-2 có liên quan về mặt phân loại với phân chi *Sarbecovirus* cùng với SARS-CoV và virus 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 betacoronavirus 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 virus

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 coronavirus**. 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 virus 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 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

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 virus Corona ở dơi.

Biến dị di truyền

MacLean O, Orton RJ, Singer JB, et al. **No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2**. Virus Evolution. Full-text: https://doi.org/10.1093/ve/veaa034

Đừng suy luận quá mức từ dữ liệu về bộ gen! Trong nghiên cứu này, tác giả đã thảo luận về những khó khăn trong việc chứng minh sự tồn tại của một đột biến gen nào đó của virus hay ảnh hưởng thực sự của đột biến gen này lên chức năng, và lời khuyên là đừng suy luận quá mức.

Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19**. Nature (2020). Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0

Các biến thể virus không ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng. Nghiên cứu quan trọng này (thực hiện trên 326 trường hợp) đã tìm thấy ít nhất hai dòng virus chính có lịch sử lây nhiễm khác biệt trong giai đoạn đầu của dịch bệnh ở Vũ Hán. Bệnh nhân bị nhiễm hai dòng virus khác nhau này không cho thấy có sự khác biệt đáng kể nào về các đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ đột biến hoặc khả năng truyền bệnh.

Nguồn gốc và các 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 betacoronavirus. Những hiểu biết sâu sắc về nguồn gốc cho thấy virus 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 coronaviruses**. 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 coronaviruses 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 virus Corona lây nhiễm trên tê tê, trong đó bao gồm một loài virus có sự tương đồng mạnh mẽ với SARS-CoV-2 trong miền liên kết thụ thể (receptor-binding domain - RBD) trên protein S.

Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. **Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins**. Nature. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32380510. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x

Trong một trung tâm cứu hộ động vật hoang dã, các tác giả đã tìm thấy một loại virus corona trong 25 con tê tê Malaysia (một số bị bệnh nặng), cho thấy 90-100% axit amin trùng khớp với SARS-CoV-2 trong các gen khác nhau. So sánh các phân tích về bộ gen cho thấy SARS-CoV-2 có thể có nguồn gốc từ sự tái tổ hợp của một loại virus tương tự virus Corora trong tê tê với một loại virus giống CoV-RaTG13 từ dơi. Vì RBD của Pangolin-CoV gần giống hệt với SARS-CoV-2, virus trong tê tê thể hiện mối đe dọa tiềm tàng trong tương lai đối với sức khỏe cộng đồng. Tê tê và dơi đều là động vật sống về đêm, ăn côn trùng và sống cùng nhau trong các hang hốc tự nhiên, khiến tê tê trở thành vật chủ trung gian lý tưởng. Hãy *dừng buôn bán tê tê bất hợp pháp!*

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 virus Corona gần với SARS-CoV-2. Virus Corona ở tê tê (Pangolin-CoV) được tìm thấy lần lượt giống SAR-CoV-2 đến 91% và giống Bat-CoV RaTG13 90,6%.

Zhou H, Chen X, Hu T, et al. **A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein.** Curr Biol. 2020 May 11. PubMed: https://pubmed.gov/32416074. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023

Một loại virus corona mới có nguồn gốc từ dơi được xác định từ phân tích di truyền học (metagenomics) các mẫu thu thập từ 227 con dơi ở tỉnh Vân Nam vào năm 2019. Đáng chú ý, RmYN02 có tới 93,3% nucleotide giống với SARS-CoV-2 ở bộ gen hoàn chỉnh và 97,2% trong gen 1ab, và nó là họ hàng gần nhất của SARS-CoV-2 được báo cáo cho đến nay. Tuy nhiên, RmYN02 cho thấy mức độ tương đồng thấp (61,3%) trong vùng liên kết thụ thể và có thể không liên kết với ACE2.

Khả năng tồn tại và độ lây truyền của virus

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 virus 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 virus 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 virus còn khả năng lây nhiễm (<0,1% lượng virus 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.

Virus 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 virus 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 virus trong các giọt bắn và khí dung trong hơi thở ra. Tổng cộng, 111 người tham gia (bị nhiễm virus Corona gây cảm mùa, cúm influenza hoặc rhinovirus – 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. Virus 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. Virus 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 Rhinovirus, 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 virus trong các mẫu thử nghiệm của những người này. Kết quả trên gợi ý rằng virus 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-coronavirus 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 virus 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 virus liều cao, có lẽ tải lượng cao hơn so với lượng virus được tìm thấy ngoài đời thực. Hiện vẫn chưa rõ liệu mèo có tiết ra đủ virus 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. Virus 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), Biểu hiện của ACE

Chu H, Chan JF, yuen TT, et al. **Comparative tropism replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications forclinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19. An observational study.** Lancet Microbe April 21, 2020 Full-text: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5

Một nghiên cứu được thực hiện khéo léo đã giải thích các đặc điểm lâm sàng khác biệt của COVID-19 và SARS. Khảo sát khả năng nhiễm virus của tế bào, tính hướng loài (species tropism), động lực của vòng đời virus và tổn thương tế bào do virus gây ra từ cả hai loài virus SARS-CoV,

sử dụng virus có khả năng lây nhiễm. SARS-CoV-2 sao chép hiệu quả hơn trong các tế bào phổi của người, điều này cho thấy SARS-CoV-2 có khả năng thích nghi tốt hơn với loài người. SARS-CoV-2 sao chép ít hơn đáng kể trong các tế bào ruột (có thể giải thích cho tần suất tiêu chảy ít hơn so với SARS) nhưng tốt hơn trong các tế bào thần kinh, làm nổi bật khả năng gây ra các biểu hiện thần kinh của virus SARS-CoV-2.

Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. **SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract.** Cell, May 26, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042

Nghiên cứu này đã định lượng sự khác biệt trong mức độ biểu hiện thụ thể ACE2 và khả năng nhiễm trùng SARS-CoV-2 ở mũi (cao) so với phổi ngoại vi (thấp). Nếu khoang mũi là vị trí ban đầu làm trung gian cho sự lây nhiễm virus đến phổi thông qua việc thở, các nghiên cứu này cung cấp chứng cứ ủng hộ việc sử dụng rộng rãi khẩu trang để ngăn khí dung, giọt bắn lớn và / hoặc tiếp xúc cơ học với đường mũi.

Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. **Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures**. Lancet Respir Med. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32386571. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4

Cung cấp những hiểu biết sâu hơn về khả năng lây truyền và sinh bệnh học. Sử dụng phương pháp nuôi cấy ngoài cơ thể sống, các tác giả đã đánh giá tính hướng mô và tế bào của SARS-CoV-2 trong đường hô hấp của con người và kết mạc so với các virus corona khác. Ở phế quản và trong kết mạc, khả năng sao chép của SARS-CoV-2 cao hơn SARS-CoV. Trong phổi, khả năng này tương tự như SARS-CoV nhưng thấp hơn MERS-CoV.

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

SARS-CoV-2 nhận diện hACE2 tốt hơn các virus corona khác như thế nào? So với SARS-CoV và RaTG13 (được phân lập từ dơi), ái lực gắn với ACE2 của SARS-CoV-2 cao hơn. Các epitopes có chức năng quan trọng trong SARS-CoV-2 RBM được mô tả có khả năng bị nhắm trúng đích bằng kháng thể trung hòa.

Sungnak W, Huang N, Bécavin C,et al. **SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes**. Nature Medicine, Published: 23 April 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6

Một bài báo khác xác nhận sự biểu hiện của ACE2 trong nhiều mô từngđược đề cập trong các nghiên cứu trước đây (bổ sung thêm thông tin về các mô chưa được nghiên cứu, bao gồm biểu mô mũi, giác mạc) và sự đồng biểu hiện của nó với TMPRSS2. Tính hướng tiềm năng được phân tích bằng cách khảo sát biểu hiện của các gen liên quan đến quá trình xâm nhập của virus, sử dụng dữ liệu giải trình tự RNA đơn bào từ nhiều mô của các tình nguyện viên khỏe mạnh. Những bản phiên mã này được tìm thấy trong các tế bào biểu mô đường hô hấp, giác mạc và đặc biệt là ruột, có khả năng giải thích khả năng lây truyền cao của SARS-CoV-2.

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 pseudovirus (giả virus), 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)

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 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 virus Corona tương tự SARS khác; mang lại tiềm năng trong việc phát triển các thuốc kháng virus.

Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. **Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike**. Science. 2020 May 4. PubMed: https://pubmed.gov/32366695. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abb9983

Bề mặt của protein gai trên vỏ bọc của virus bị bao phủ bởi glycans có nguồn gốc từ vật chủ. Những glycans này tạo điều kiện để virus lẩn trốn hệ miễn dịch bằng cách che chắn các epitope khỏi sự nhận diện bởikháng thể. Gen mã hóa protein S của SARS-CoV-2 S mã hóa 22 chuỗi

peptide có thể gắn glycan bằng liên kết N trên mỗi vùng gen khởi động. Sử dụng cách tiếp cận bằng khối phổ tại mỗi vùng cụ thể, các tác giả cho thấy các cấu trúc glycan này có trên một loại kháng nguyên tái tổ hợp chứa protein S của virus SARS-CoV-2.

Liên kết với ACE

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 giữa RBD của SAR-CoV-2 và ACE2 ở độ phân giải cao hơn, tác giả sử dụng tinh thể học tia X (X-ray crystallography). Cách thức liên kết của SARS-CoV-2 với ACE2 rất giống với SARS-CoV, chứng minh cho sự tiến hóa hội tụ của hai loại virus. Các epitope trên hai kháng thể của SARS-CoV nhắm vào RBD cũng được phân tích với RBD của SARS-CoV-2, cung cấp những hiểu biết sâu sắc về việc xác định các kháng thể phản ứng chéo trong tương lai.

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 trong bài báo. 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 làm 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 virus 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.

Sự xâm nhập tế bào

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 này chỉ ra sự xâm nhập của virus xảy ra như thế nào. SARS-CoV-2 sử dụng thụ thể ACE2 - giống như SARS-CoV – để xâm nhập tế bào và TMPRSS2 protease huyết thanh để mồi protein S. Thêm vào đó, huyết thanh từ bệnh nhân SARS đã khỏi bệnh có thể trung hòa chéo sự xâm nhập vào tế bào bằng con đường protein S của virus SARS-CoV-2.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and recep- tor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses**. 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 virus, sử dụng một nền tảng nhanh chóng và kinh tế cho phép kiểm tra chức năng một nhóm lớn các virus từ động vật có tiềm năng gây bệnh cho người. Giai đoạn protein của virus được xử lý bằng protease của tế bào vật chủ trong quá trình xâm nhập là một rào cản đáng kể đối với một số virus dòng B. Tuy nhiên, một số virus corona đã vượt qua được rào cản này và xâm nhập vào tế bào người thông qua một loại thụ thể chưa xác định được.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus 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 virus và khả năng trung hòa chéo (khá hạn chế) giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2.

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 virus 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 virus. 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 virus**. Science. 15 May 2020: Vol. 368, Issue 6492, pp. 779-782. 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 virus. Nghiên cứu cũng chỉ ra được cách remdesivir và sofosbuvir liên kết với polymerase này. Các tác giả đã xác định cấu trúc của RdRp (được biết đến với tên gọi nsp12), với độ phân giảidài 2,9 angstrom, xúc tác cho sự tổng hợp RNA của virus, trong phức hợp với hai đồng yếu tố là nsp7 và nsp8.

Hillen HS, Kokic G, Farnung L et al. **Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase**. Nature 2020. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8

Cấu trúc hiển vi điện tử đông lạnh của SARS-CoV-2 RdRp ở dạng hoạt động, băt chước enzyme sao chép. Các đoạn cấu trúc mở rộng hình xoắn ốc dài trong nsp8 nhô ra dọc theo RNA đang thoát ra khỏi phức hợp RNA-RdRp, hình thành các "cực trượt" tích điện dương. Các cực trượt này có thể giải thích cho hoạt động của RdRp đã được biết đến, rất cần thiết cho sự nhân lên của bộ gen dài của virus corona. Một video cung cấp một hình ảnh động của "bộ máy nhân đôi gen".

Động vật và mô hình động vật

Bao L, Deng W, Huang B, et al. **The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice**. Nature. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32380511. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y

Khả năng gây bệnh của virus SARS-CoV-2 đã được chứng minh ở chuột biến đổi gen mang ACE2 của người khi bị phơi nhiễm với loại virus này. Mô hình chuột trên sẽ có giá trị để đánh giá liệu pháp kháng virus và vaccine cũng như tìm hiểu cơ chế bệnh sinh của COVID-19.

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus 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.

Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques**. Science. 2020 May. PubMed: https://pubmed.gov/32434946. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abc4776

Không có sự tái nhiễm ở loài khỉ. Sau khi loại bỏ hết virus từ lần nhiễm đầu, 9 con khỉ vàng đã được tái nhiễm lại vào ngày 35 với cùng một liều virus như lần gây nhiễm đầu tiên. Rất ít RNA virus được tìm thấy ở dịch rửa phế quản (BAL) vào ngày 1 sau khi tái nhiễm lại, và không phát hiện được RNA virus ở các mốc thời gian tiếp theo. Những dữ liệu này cho thấy SARS-CoV-2 tạo ra khả năng miễn dịch bảo vệ chống lại tái nhiễm ở loài linh trưởng không phải người.

Halfman PJ, Hatta M, Chiba S, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats**. NEJM May 13, 2020. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013400

Ba con mèo được thuần hóa đã thua62ncho nhiễm SARS-CoV-2. Một ngày sau đó, một con mèo không bị bệnh được để sống chung với mỗi con mèo bị nhiễm bệnh. Tất cả sáu con mèo sau đó đều mắc bệnh và đã phát triển các hiệu giá kháng thể nhưng không có bất kỳ triệu chứng nào. Mèo có thể là một vật chủ trung gian không có triệu chứng.

Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. **Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model**. Science 17 Apr 2020. Full text: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/16/science.abb7314

Khỉ có thể được sử dụng như một mô hình để thử nghiệm các quy trình trị liệu. Virus được bài tiết từ mũi và họng trong những ca không có dấu hiệu lâm sàng và được phát hiện ở các tế bào phổi loại I và II trong các tổn thương phế nang lan tỏa và trong các tế bào biểu mô của mũi, phế quản và niêm mạc phế quản. Các tổn thương ở phổi thường nặng hơn khi nhiễm SARS-CoV, trong khi lại nhẹ hơn khi nhiễm MERS-CoV, nơi virus được phát hiện chủ yếu ở các tế bào phổi loại II.

Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. **Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2**. Nature 2020. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7

SARS-CoV-2 gây ra bệnh hô hấp ở 8 con khỉ vàng, kéo dài 8-16 ngày. Tải lượng virus cao đã được phát hiện trong tăm bông phết mũi họng cũng như trong dịch rửa phế quản. Mô hình nghiên cứu sử dụng khỉ vàng này đã mô phỏng COVID-19, liên quan đến sự nhân lên và phát tán của virus,

sự xuất hiện thâm nhiễm phổi, tổn thương mô học và chuyển đổi huyết thanh.

Sia SF, Yan L, Chin AWH. et al. **Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters**. Nature 2020. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5

Trong hầu hết các trường hợp, bạn không cần khỉ. Chuột hamster Golden Syria cũng có thể có ích. SARS-CoV-2 lây truyền nhanh chóng từ chuột bị bệnh sang chuột lành bằng cách tiếp xúc trực tiếp và qua khí dung. Truyền qua vật trung gian trong lồng bẩn kém hiệu quả hơn. Hamster bị gây nhiễm và nhiễm tự nhiên có triệu chứng giảm cân rõ rệt, và tất cả đã hồi phục cùng với sự xuất hiện của các kháng thể trung hòa.

Sit TH, Brackman CJ, Ip SM et al. **Infection of dogs with SARS-CoV-2**. Nature 2020. Full-text: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2334-5

Hai trong số mười lăm con chó (một con chó Pomeranian và một con chó chăn cừu Đức) từ các hộ gia đình có người mắc COVID-19 được xác nhận nhiễm bệnh ở Hồng Kông. Cả hai con chó vẫn không có triệu chứng nhưng sau đó đã phát triển đápn ứng kháng thể bằng cách sử dụng các xét nghiệm đo lượng kháng thể trung hòa qua khả năng làm giảm số plaque virus. Phân tích di truyền cho thấy những con chó bị nhiễm virus từ chủ của chúng. Hiện vẫn chưa rõ liệu những con chó bị nhiễm bệnh có thể truyền virus cho các động vật khác hoặc cho con người hay không.

Vaccine (Xem thêm trong phần Miễn dịch học)

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

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!

Callaway E. **The race for coronavirus vaccines: a graphical guide, Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2.** Nature 2020, 28 April 2020. 580, 576-577. Full-text: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-yla2mBa2i Bài đánh giá tổng hợp với hình ảnh minh hoạ tuyệt vời về sự phát triển vaccine ở thời điểm hiện tại. Thật dễ hiểu, nó giải thích các phương pháp tạo vaccine khác nhau như sử dụng virus, vector virus, axit nucleic và vaccine dựa trên protein.

Zhu FC, Li YH, Guan XH. **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial**. Lancet May 22, 2020. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31208-3/fulltext

Thử nghiệm mở giai đoạn I của một vaccine COVID-19 sử dụng vectơ Ad5 có mang gen biểu hiện toàn chuỗi glycoprotein gai. Tổng cộng 108 người trưởng thành khỏe mạnh từ 18 đến 60 tuổi ở Vũ Hán, Trung Quốc, đã được tiêm ba liều khác nhau. Kháng thể ELISA và kháng thể trung hòa tăng đáng kể và đạt đỉnh trong vòng 28 ngày sau khi tiêm. Phản ứng tế bào T đạt đỉnh vào ngày 14 sau tiêm chủng. Thời gian thu mẫu trên những người tình nguyện còn khá ngắn, nên các tác giả sẽ theo dõi những người đã tiêm vaccine trong ít nhất 6 tháng tiếp theo, nhờ vậy sẽ thu được nhiều dữ liệu hơn. Đáng chú ý, các tác dụng phụ xảy ra tương đối thường xuyên, bao gồm đau ở các vị trí tiêm (54%), sốt (46%), mệt mỏi (44%) và đau đầu (39%). Nghiên cứu giai đoạn II đang được tiến hành.

Sinh bệnh học (Xem thêm trong phần Miễn dịch học)

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. **Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19**. Cell May 15, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026

Phân tích chuyên sâu đáng ngưỡng mộ về phản ứng của vật chủ với SARS-CoV-2 và các virus đường hô hấp khác của người trong các dòng tế bào, nuôi cấy tế bào chưa biệt hóa, ở chồn sương và bệnh nhân COVID-19. Dữ liệu liên tục cho thấy một phản ứng viêm đặc biệt và bất thường với SARS-CoV-2 khi có sự mất cân bằng giữa việc kiểm soát sự nhân lên của virus với việc kích hoạt phản ứng miễn dịch thích nghi. Điểm đặc trưng của sự mất cân bằng này là nồng độ interferon loại I và III thấp cùng với sự tăng các chemokine và sự biểu hiện cao của IL-6. Các tác giả đề xuất rằng, sự giảm khả năng miễn dịch bẩm sinh chống virus cùng với việc sản xuất cytokine gây viêm quá mức là những đặc điểm đặc trưng và chủ đạo của COVID-19. Với đặc điểm này, các phương pháp điều trị COVID-19 ít liên quan đến phản ứng IFN mà liên quan nhiều hơn

đến kiểm soát tình trạng viêm.

Bordoni V, Sacchi A, Cimini E. **An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19**. Clinical Infectious Diseases 2020, May 15. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa577

Sự gia tăng của các chất trung gian gây viêm có tương quan với việc giảm chức năng kháng virus độc tế bào bẩm sinh và thích nghi. Các tác giả đã tìm thấy số lượng tế bào NK có chứa perforin thấp hơn ở 7 bệnh nhân thuộc đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) so với 41 bệnh nhân không cần chăm sóc đặc biệt , cho thấy sự suy yếu của miễn dịch độc tế bào là một cơ chế gây bệnh.

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals**. Cell 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015

Phản ứng tế bào là một lỗ hổng kiến thức lớn. Nghiên cứu quan trọng này đã xác định các tế bào T CD8 và CD4 tuần hoàn trong máu đặc hiệu với SARS-CoV-2 chiếm 70-100% trong 20 bệnh nhân điều trị COVID-19. Phản ứng của tế bào T CD4 đối với protein gai là rất mạnh mẽ và tương quan với hiệu giá IgG. Đáng chú ý, các tác giả đã phát hiện các tế bào T CD4 nhận diện được SARS-CoV-2 ở 40-60% số người không phơi nhiễm, cho thấy sự tồn tại của tế bào T có thể nhận diện chéo các virus corona lưu hành theo mùa và SARS-CoV-2.

Li H, Liu L, Zhang D, et al. **SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses**. Lancet. 2020 May 9;395(10235):1517-1520. PubMed: https://pubmed.gov/32311318. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X

Đánh giá ngắn gọn nhưng rất hay và một số giả thuyết về sinh bệnh học SARS-CoV-2. Điều gì xảy ra trong tuần thứ hai khi các đại thực bào tại phổi bắt đầu các phản ứng viêm để loại bỏ virus sau khi nhiễm SARS-CoV-2 và khi cả hai loại miễn dịch bẩm sinh và thích nghi đều không hiệu quả trong việc hạn chế sự nhân lên của virus nhằm giúp bệnh nhân nhanh chóng hồi phục?

Shen B, Yi X, Sun Y, et al. **Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera**. Cell May 27, 2020. Full-text: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306279

Những hiểu biết phân tử về cơ chế bệnh sinh của SARS-CoV-2. Các tác giả đã áp dụng các công nghệ proteomic và metabolomic để phân tích proteome và metabolome từ huyết thanh của bệnh nhân COVID-19 và một số nhóm đối chứng. Phân tích các đường truyền tín hiệuvà sự tăng

biểu hiện bất thường của mạng lưới 93 protein cho thấy 50 trong số các protein này thuộc ba con đường chính, đó là kích hoạt hệ thống bổ sung, chức năng đại thực bào và thoái hóa tiểu cầu. Có 80 chất chuyển hóa thay đổi đáng kể cũng tham gia vào ba quá trình sinh học được tiết lộ trong phân tích proteomic này.

Tay MZ, Poh CM, Rénia L et al. **The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention**. Nat Rev Immunol (2020). Full-text: https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8

Tổng quan tuyệt hay về sinh lý bệnh của sự lây nhiễm SARS-CoV-2. Làm thế nào SARS-CoV-2 tương tác với hệ thống miễn dịch, làm thế nào các phản ứng miễn dịch bị rối loạn góp phần vào sự tiến triển của bệnh và cách điều trị.

Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science**. Immunity 2020, May 05. Full-text: https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30183-7

Đánh giá hay về kiến thức hiện tại về các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích nghi gây ra do sự lây nhiễm SARS-CoV-2 và các con đường miễn dịch có khả năng góp phần vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và tử vong.

Các tài liệu khác

Monto AS, DeJonge P, Callear AP, et al. **Coronavirus 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 virus 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.

Thao TTN, Labroussaa F, Ebert N, et al. **Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform**. Nature. 2020 May 4. PubMed: https://pubmed.gov/32365353. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2294-9

Một tiến bộ kỹ thuật quan trọng, cho phép nhanh chóng tạo ra và xác định các đặc tính chức năng của các dạng virus RNA không ngừng tiến hóa này. Các tác giả cho thấy khả năng áp dụng tảng gen tổng hợp dựa trên nấm men để tái tạo các virus RNA khác nhau (rất khó để nhân bản

và thao tác do kích thước và sự không ổn định). Họ đã có thể thiết kế và hồi sinh các bản sao tổng hợp hóa học của SARS-CoV-2 chỉ một tuần sau khi nhận được các đoạn DNA tổng hợp.

5. Miễn dịch học

Thomas Kamradt

Việc giải mã đáp ứng miễn dịch của virus SARS-CoV-2 đã đạt được những bước tiến thần tốc. Dẫu vậy, vẫn còn một vài câu hỏi quan trọng và cấp bách cần được trả lời:

- 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 diễn tiến bệnh COVID-19 trầm trọng hơn rất nhiều ở người lớn tuổi?
- 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?

Những hiểu biết tốt nhất của chúng ta về dịch bệnh đã được tóm tắt lại một cách tuyệt vời trong một bài tổng quan gần đây (Vabret 2020).

Kháng thể bảo vệ

Do chưa có dữ liệu thực nghiệm hay lâm sàng vững chắc, chúng ta chỉ có thể đưa ra những phỏng đoán có cơ sở dựa trên những kinh nghiệm đã có trước đây với các chủng virus Corona đặc hữu (như 229E hay OC43), virus SARS-CoV và MERS-CoV. Các nghiên cứu thực nghiệm, huyết thanh học, huyết thanh – dịch tễ học đều nhất trí rằng virus Corona, bao gồm SARS-CoV, kích thích sự tạo thành các kháng thể bảo vệ có khả năng trung hòa virus. 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

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

đây với các chủng virus Corona đặc hữu (như 229E hay OC43), virus SARS-CoV và MERS-CoV. Cghiên cứu thực nghiệm, huyết thanh học, huyết thanh – dịch tễ học đều nhất trí rằng virus Corona, bao gồm SARS-CoV, kích thích sự tạo thành các kháng thể bảo vệ có khả năng trung hòa virus. 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.

Hai nghiên cứu gần đây về phản ứng tế bào T chống lại SARS-CoV-2 ở người khỏe mạnh và bệnh nhân COVID-19 đã cung cấp những hiểu biết quan trọng về bệnh dịch này. Alessandro Sette và cộng sự đã đánh giá phản ứng của tế bào T ở các bệnh nhân COVID-19 và nhóm chứng là 11 người khỏe mạnh (Grifoni 2020). Sử dụng một hỗn hợp peptide từ các protein S-, M-, N- và nsp của SARS-CoV-2, họ đã phát hiện có đáp ứng qua trung gian tế bào T CD4 + và CD8 + lần lượt trong 100% và 80% bệnh nhân. Có lẽ đáng ngạc nhiên hơn, họ cũng tìm thấy đáp ứng của các tế bào T CD4 + và CD8 + trong lần lượt 50% và 20% các đối tượng khoẻ mạnh chưa từng mắc bệnh COVID-19. Trong một nghiên cứu tương tự, Andreas Thiel và cộng sự đã sử dụng một hỗn hợp bao gồm một lượng lớn các peptide chồng lấp tượng trưng cho toàn bộ chuỗi protein S của SARS-CoV-2. Họ phát hiện tế bào T CD4 + đặc hiệu cho protein S ở 83% bệnh nhân COVID-19 và 34% đối tượng khoẻ mạnh (Braun 2020). Tỷ lệ các đối tượng khoẻ mạnh có đáp ứng với SARS-CoV-2 qua trung gian là tế bào T được giải thích là do tiếp xúc từ trước với các chủng coronavirus khác (coronavirus gây cảm lạnh thông thường) có protein rất giống với SARS-CoV-2. Thiel và cộng sự tiếp tục chứng minh rằng các đáp ứng tế bào T nhắm vào đầu C của protein S xảy ra thường xuyên ở cả bệnh nhân lẫn các đối tượng khỏe mạnh, một biểu hiện của phản ứng chéo; trong khi đó, các đáp ứng tế bào T nhắm vào đầu N xảy ra thường xuyên ở các bệnh nhân COVID nhưng không xuất hiện ở các đối tượng khoẻ mạnh. Câu hỏi quan trọng được đặt ra bởi những kết quả này là liệu những tế bào T phản ứng chéo thường bắt gặp ở những người thử nghiệm khỏe mạnh có tác dụng bảo vệ một phần nào đó hay không, hay có gây hậu quả hoặc thậm chí có thể gây hại nếu những người này bị nhiễm SARS-CoV-2 hay không. Các nghiên cứu theo thời gian (longitudinal study) là cần thiết để trả lời những câu hỏi này và cũng để xác định liệu các tế bào T đặc hiệu với SARS-CoV-2 có thể được phát hiện trong máu của những bệnh nhân đã hồi phục trong thời gian bao lâu.

Cuộc tìm kiếm vaccine

Về cơ bản:

- Hồi phục sau nhiễm 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 thông qua trung gian các kháng thể đặc hiệu và tế bào T.
- Chủng ngừa tạo miễn dịch mà không cần 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 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 lớn 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 nhiễm trùng 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 chưa 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 những protein kháng SARS-CoV-S từ những con khỉ có miễn dịch sang những con chưa tiếp xúc với virus 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 sự cần thiết của việc dùng huyết tương từ bệnh nhân đã hồi phục trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát nhằm giúp xác định tính an toàn và hiệu quả của phương pháp này.

Globulin siêu miễn dịch

Globulin siêu miễn dịch, ví dụ như globulin miễn dịch với cytomegalovirus (CMVIG), được thu thập 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 globulin siêu miễn dịch lại khó khăn hơn và hiện tại không có chế phẩm globulin miễn dịch sẵn có nào cho SARS-CoV-2.

Các kháng thể đơn dòng

Các kháng thể trung hoà đơn dòng là một phương pháp điều trị có thể dùng để chống lại các bệnh truyền nhiễm (Marston 2018). Ví dụ, một kháng thể đơn dòng được cấp phép để điều trị dự phòng chống virus hợp bào hô hấp ở trẻ sơ sinh có nguy cơ. và các kháng thể đơn dòng (mAb – monoclonal Antibodies) đã được sử dụng để điều trị cho những bệnh nhân mắc Ebola (Marston 2018). Kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV đã được thử nghiệm trên mô hình động vật và một số được chứng minh là có 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 (xem phần về tình trạng bệnh tiến triển nặng liên quan kháng thể), cần phải được loại trừ nguy cơ làm bệnh tiến triển nặng liên quan kháng thể, trước khi lựa chọn sử dụng kháng thể đơn dòng.

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 (Thanh Le 2020).

Tốc độ phát triển vaccine rất thần tốc. 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 những hiểu biết có 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 virus 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 virus 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 (Hekele 2013).

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 2020).

Cách truyền thống nhất để sản xuất vaccine là sử dụng **toàn bộ virus** 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 (virus sống giảm độc lực); cúm và bại liệt (virus 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 virus tái tổ hợp** làm vaccine; một số ví dụ vaccine được cấp phép bao gồm vaccine viêm gan B và virus 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 virus** 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 virus viêm miệng mụn nước đã được biến đổi. Vaccine tái tổ hợp dựa trên Adenovirus 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 coronavirus.

Vaccine chống lại coronavirus có thể gây ra phản ứng miễn dịch bệnh lý

Hiếm khi vaccine làm cho bệnh nặng thêm thay vì giúp bảo vệ khỏi bệnh (Openshaw 2001). Vaccine được tiêm cho người khỏe mạnh. SARS-CoV-2 chỉ gây bệnh nhẹ, hoặc đôi khi không có biểu hiện bệnh, ở tối thiểu 80% người

nhiễm virus. 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 coronavirus được gọi là FIPV. Những nỗ lực khác nhau trong việc phát triển vaccine chống virus 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 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 virus 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 2005, Weiss 1981).

Bệnh học miễn dịch 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 virus vaccine tái tổ hợp đã biến đổi (rMVA – recombinant Modified Vaccinia virus Ankara) biểu hiện protein S của SARS-CoV gây viêm gan nặng ở chồn sương (chồn ferret).

Chồn sương dễ bị nhiễm SARS-CoV. Weingartl và cộng sự đã tiêm cho chồn sương vaccine chứa virus tái tổ hợp đã biến đổi gen (rMVA) biểu hiện protein S của SARS-CoV (Weingartl 2004). Khi tiếp xúc với virus, nhóm này tạo hiệu giá kháng thể trung hoà cao sớm hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, chồn sương được tiêm chủng rMVA-S bị viêm gan nặng, điều không xảy ra ở nhóm chứng (Weingartl 2004). Chồn sương 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 virus SARS-CoV bất hoạt có hoặc không có tá dược để tiêm chủng cho chuột (Bolles 2011). Vaccine

bảo vệ những con chuột ít tháng tuổi tốt hơn và bảo vệ một phần những con già hơn khỏi tàn tật (di chứng) và tử vong sau khi cho phơi nhiễm với virus liều cao. Tuy nhiên, khi thử thách (chủ động gây nhiễm) bằng một loại virus dị loại (heterologous virus) 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 baculovirus tái tổ hợp biểu hiện protein S hoặc các hạt giả coronavirus (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 virus. 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 virus hợp bào hô hấp (RSV) vào những năm 1960 (Castilow 2007Hơn nữa, mô bệnh học ở phổi và thậm chí viêm phổi đã được báo cáo khi chuột được tiêm virus 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 virus, đơn chu kỳ mô phỏng virus gây viêm não ngựa (virus 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 làm dấy lên nhiều mối lo ngại. Đánh giá mô bệnh học phổi một cách cẩn thận nên được tiến hành 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 virus 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 virus. 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 làm tăng nguy cơ nhiễm của các tế bào miễn dịch ở người

Các kháng thể chống lại protein S của SARS-CoV có thể làm tăng sự xâm nhập của virus 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 SARS-CoV của các dòng tế bào tạo máu ở người (trong thí nghiệm nuôi cấy tế bào). Sự xâm nhập của virus 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 tiến bệnh 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 virus khác nhau có thể gây nhiễm trùng đường hô hấp nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong, sau khi tìm được vaccine đặc hiệu cho SARS-CoV-2 chúng ta không nên ngừng mọi nỗ lực lại quá sớm. 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 coronavirus mới sẽ 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 coronavirus 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

Braun J, Loyal L, Frentsch, M, et al. **Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors.** medRxiv 22 April 2020. Full-text: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440 (accessed 2 June 2020)

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

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** Cell. 2020 May 20:S0092-8674(20)30610-3. PubMed: https://pubmed.gov/32473127. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015

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

Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science.** Immunity 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002

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

6. Các quy trình và kỹ thuật chẩn đoán

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

Chẩn đoán

Nhanh chóng xác định và cách ly các cá nhân bị nhiễm bệnh mang tính sống còn trong việc kiểm soát dịch bệnh. Chẩn đoán ca nhiễm được thực hiện dựa trên 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 đoạn gen di truyền cụ thể ở virus. 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). Việc này minh chứng khả năng đối phó mạnh mẽ qua việc hợp tác về mặt học thuật và các phòng xét nghiệm công trong các mạng lưới nghiên cứu quốc gia và châu Âu.

Vào ngày 19 tháng 3 năm 2020, WHO đã công bố một hướng dẫn tạm thời về các xét nghiệm đối với những người nghi ngờ mắc bệnh do coronavirus (COVID-19) (WHO 2020). Gần đây, nhiều cập nhật toàn diện về các kỹ thuật xét nghiệm trong chẩn đoán SARS-CoV-2 cũng đã được công bố (Chen 2020, Loeffelholz 2020).

Trong bối cảnh với nguồn lực hạn chế, không xét nghiệm nào được phép phí phạm. Điều quan trọng là bệnh nhân chỉ nên được xét nghiệm nếu kết quả dương tính làm thay đổi việc ứng phó. 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, cách ly ít nhất trong 14 ngày sau khi các triệu chứng khởi phát. Xét nghiệm chỉ hữu ích để làm rõ liệu những người trẻ tuổi này có thể làm việc trong bệnh viện hoặc tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe khác sau thời hạn cách ly. Một vài nơi yêu cầu có ít nhất 1 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 cần thực hiện cho 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 tính 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, cũng như cho trường hợp tại các viện dưỡng lão, để phát hiện ổ dịch càng nhanh càng tốt.

Mặc dù các khuyến cáo 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 và thực hiện xét nghiệm bởi ai và khi nào: các khuyến cáo này liên tục thay đổi và phải liên tục cập nhật thích hợp với tình hình dịch tễ tại địa phương. Với tỷ lệ nhiễm bệnh giảm đồng thời khả năng xét nghiệm gia tăng, 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 mẫu 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 phế quản (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 cho kết quả dương tính (Wang X 2020). Virus cũng không được tìm thấy trong dịch âm đạo của 10 bệnh nhân nữ mắc COVID-19 (Saito 2020).

Hai nghiên cứu ở giai đoạn sớm của đại dịch cũng không tìm thấy virus trong mẫu tinh trùng và sữa mẹ (Song 2020, Scorzolini 2020). Tuy nhiên, trong một báo cáo ca bệnh gần đây, RNA của SARS-CoV-2 được tìm thấy 4 ngày liên tiếp trong mẫu sữa mẹ của một người mẹ nhiễm bệnh. Phát hiện RNA của virus trong sữa mẹ xảy ra cùng lúc với các triệu chứng nhẹ của COVID-19 và trẻ sơ sinh cũng có xét nghiệm chẩn đoán dương tính (Groß 2020). Trong những trường hợp hiếm hoi, virus có thể được phát hiện trong nước mắt và dịch tiết kết mạc (Xia 2020).

Ngoài mẫu phết mũi họng, các mẫu bệnh phẩm 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 virus ở đường hô hấp dưới hơn ở đường hô hấp trên (Huang 2020). Tuy nhiên, luôn có nguy cơ cao "tạo khí dung" khi lấy các mẫu này và như vậy dẫn đến nguy cơ các nhân viên y tế bị nhiễm bệnh.

Tuy nhiên, sự nhân lên của virus SARS-CoV-2 rất cao ở các mô đường hô hấp trên, trái ngược với SARS-CoV (Wolfel 2020). Theo WHO, mẫu bệnh phẩm đường hô hấp cho xét nghiệm PCR nên được thu thập từ đường hô hấp trên (phết mũi hầu và phết họng hoặc dịch rửa mũi hầu và họng) ở bệnh nhân cấp cứu (WHO 2020). Ưu tiên lấy mẫu từ mũi hầu và hầu họng cùng lúc và cả hai được đặt vào trong cùng một ống.

Phết mũi hầu – Các 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 hầu 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 lây nhiễm 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 tháo bỏ quần áo bảo hộ đúng quy trình! Nhiều sai lầm xảy ra ngay cả khi tháo khẩu trang. Có một video hữu ích về bảo vệ, chuẩn bị, trang bị, mặc và tháo trang thiết bị bảo hộ cá nhân có thể xem tại đây. (Marty 2020)

Đối với xét nghiệm phết mũi hầu, 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 virus và có trục nhựa dẻo nhất có thể. Que phết bằng gỗ có thể làm bất hoạt virus 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, nhờ đó phần cuối không chạm vào bất cứ thứ gì. Thường tiến sâu vào 5-7cm sẽ chạm tới thành sau mũi họng, có thể cảm nhận được 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. Việc nhanh chóng chạy PCR 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 virus thấp chuyển thành âm tính giả. Lưu giữ mẫu 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 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 virus COVID-19 đã được phát hiện trong máu và phân (xem phần dưới).

Thu thập mẫu bệnh phẩm từ mũi hầu và hầu họng bằng tăm bông có thể gây khó chịu cho bệnh nhân và khiến nhân viên y tế gặp nguy hiểm. Trái ngược với nhiều virus hô hấp khác, SARS-CoV-2 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 (To 2020, Yu 2020). Rửa họng (throat washing) 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 họng vào một vật chứa vô trùng. Trong 24 cặp mẫu so sánh bệnh phẩm rửa họng và phết 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 WL 2020).

Virus trong phân

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 nhân lên trong đường tiêu hóa. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự hiện diện kéo dài của RNA virus SARS-CoV-2 trong các mẫu phân (Chen 2020, Wu 2020). Kết hợp kết

quả của 26 nghiên cứu, một bài tổng quan cho thấy 54% bệnh nhân được xét nghiệm RNA trong phân có kết quả dương tính. Thời gian phát hiện virus trong phân trong khoảng từ 1 đến 33 ngày sau khi phết mũi hầu âm tính (Gupta 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 mũi hầu có thực sự không có virus hay không, hoặc cần lấy thêm mẫu ở các vị trí khác của cơ thể. Tuy nhiên, mối liên quan đến lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa rõ ràng và có một nghiên cứu không phát hiện được virus có khả năng lây nhiễm từ các mẫu phân, mặc dù mẫu phân có nồng độ RNA virus cao (Wolfel 2020). Do đó, sự hiện diện đơn độc của axit nucleic không thể được sử dụng để xác định khả năng phát tán virus hoặc khả năng lây nhiễm (Atkinson 2020). Đối với nhiều bệnh do virus bao gồm SARS-CoV hoặc MERS-CoV, người ta biết rằng RNA virus có thể được phát hiện rất lâu sau khi virus có khả năng lây nhiễm đã biến mất.

Virus trong máu

SARS-CoV-2 hiếm khi được phát hiện trong máu (Wang W 2020, Wolfel 2020). Vậy còn nguy cơ nhiễm bệnh do truyền máu? Trong một nghiên cứu sàng lọc 7425 lần hiến máu ở Vũ Hán, các mẫu huyết tương được phát hiện dương tính với RNA virus từ 2 người hiến không có triệu chứng (Chang 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, có xét nghiệm RNA SARS-CoV-2 dương tính. Sự lây truyền SARS-CoV-2 khi truyền máu được coi là khó xảy ra (Kwon 2020). Giống như mẫu phân, vẫn chưa rõ liệu phát hiện được RNA trong máu có đồng nghĩa với khả năng lây nhiễm hay không.

PCR

Hiện đã có nhiều bộ xét nghiệm khác nhau dựa trên kỹ thuật qPCR, cho việc phát hiện virus, các phòng thí nghiệm trên toàn thế giới đã điều chỉnh các xét nghiệm PCRs cho SARS-CoV-2 của họ qua việc sử dụng các đoạn mồi khác nhau nhắm vào các phần khác nhau của trình tự gen virus. Một bài đánh giá (review) về các xét nghiệm và thiết bị chẩn đoán khác nhau đã được công bố gần đây (Loeffelholz 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/coronaviruse/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, protein gai (spike) và nucleocapsid của SARS-CoV-2 có thể giúp cải thiện chẩn đoán COVID-19 trong phòng xét 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, có thể nhạy và đặc hiệu hơn (Chan JF 2020).

Ngưỡng phát hiện của sáu bộ xét nghiệm PCR thương mại khác nhau đáng kể (chênh lệch có thể lên 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 X 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 (cho kết quả "dương tính" hoặc "âm tính") thường là đủ trong chẩn đoán thông thường. Định lượng RNA virus hiện tại (vẫn) chỉ là quan tâm của giới học thuật.

Kết quả dương tính giả là rất hiếm. Tuy nhiên, vẫn có thể xảy ra. Mặc dù độ chuyên biệt của các xét nghiệm này khi được phân tích thường là 100%, độ chuyên biệt trên lâm sàng thường thấp hơn, do có sự nhiễm bẩn (một vấn đề đáng kể đối với các quy trình NAT) và/hoặc lỗi của con người trong quá trình xử lý mẫu hoặc dữ liệu (rất khó để loại bỏ hoàn toàn). Tương tự như xét nghiệm huyết thanh (xem bên dưới), các kết quả dương tính giả này sẽ ảnh hưởng lớn khi tỉ lệ hiện mắc của bệnh thấp (Andrew Cohen, ý kiến cá nhân).

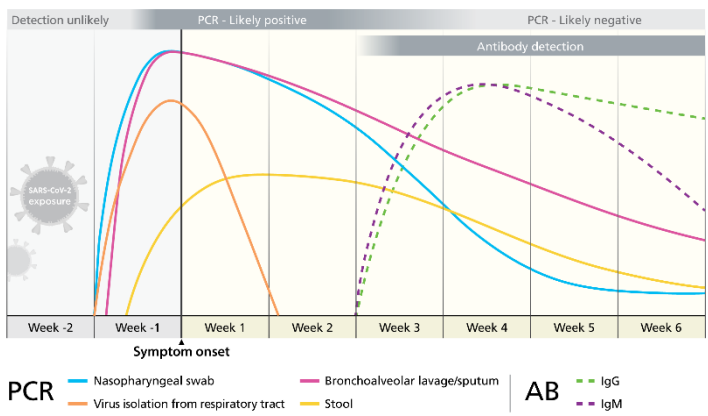
Một vấn đề khác của bất kỳ phương pháp PCR định tính là việc âm tính giả với rất nhiều nguyên nhân khác nhau. Lỗi lấy mẫu rất thường gặp, nhưng lỗi trong phòng thí nghiệm cũng xảy ra. Khi xem xét 7 nghiên cứu với tổng số 1330 mẫu từ đường hô hấp, các tác giả đã ước tính tỷ lệ RT-PCR âm tính giả theo ngày kể từ khi nhiễm bệnh. Trong 4 ngày trước khởi phát triệu chứng, tỷ lệ giảm từ 100% xuống 67%. Vào ngày khởi phát triệu chứng (ngày 5), tỷ lệ này là 38%, giảm xuống 20% (ngày 8) và sau đó bắt đầu tăng trở lại, từ 21% (ngày 9) lên 66% (ngày 21). Nếu lâm sàng gợi ý nhiều, không nên loại trừ nhiễm bệnh chỉ dựa vào kết quả RT-PCR đơn lẻ. Tỷ lệ âm tính giả thấp nhất trong vòng 3 ngày sau khi xuất hiện triệu chứng, hoặc khoảng 8 ngày sau khi phơi nhiễm (Kucirka 2020). Hình 1 minh họa PCR và phát hiện kháng thể trong SARS

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 lây truyền virus (Bai 2020, Cereda

2020, Rothe 2020). Sự phát tán virus 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 virus 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 trong vòng 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 virus kéo dài (Xu K 2020).

Gần đây các báo cáo ca bệnh về việc các bệnh nhân có kết quả dương tính sau khi nhiều lần PCR âm tính và phục hồi về lâm sàng, đã liên tục đạt được nhiều sự chú ý của truyền thông, (Lan 2020, Xiao AT 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 nồng độ virus thấp, đặc biệt là trong những ngày cuối của đợt nhiễm trùng, tải lượng virus có thể dao động và đôi khi có thể phát hiện được, đôi khi không (Wolfel 2020). Việc tái kích hoạt, hay tái nhiễm nhanh chóng (sau khi khỏi bệnh) sẽ rất bất thường đối với coronavirus.



Hình 1: Mốc thời gian của các dấu ấn giúp chẩn đoán SARS-CoV-2. AB=antibody (kháng thể)

Định lượng tải lượng virus

Nhiều nghiên cứu đã đánh giá tải lượng virus SARS-CoV-2 trong các mẫu bệnh phẩm khác nhau. Trong một nghiên cứu tiến cứu nhỏ, tải lượng virus trong mẫu phết dịch từ mũi và họng thu được từ 17 bệnh nhân có triệu chứng được phân tích về mức độ liên quan đến ngày khởi phát của bất kỳ triệu chứng (Zou 2020). Đáng lưu ý, tải lượng virus được phát hiện ở những bệnh nhân không có triệu chứng tương tự như ở những bệnh nhân có triệu chứng, điều này gợi ý 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 virus trong mẫu phết họng và đàm cao nhất 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 virus 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, giá trị trung vị của tải lượng virus 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 virus 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 virus 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 virus 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 virus 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 virus 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 virus SARS-CoV-2 như một dấu hiệu để đánh giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng bệnh.

Chúng ta có nên đo tải lượng virus? Dường như là có. Đo tải lượng virus có thể hữu ích trong thực hành lâm sàng. Kết quả RT-qPCR dương tính có thể không nhất thiết có nghĩa là người đó vẫn đang nhiễm bệnh hay có khả năng lây bệnh. RNA có thể là từ xác virus và/hoặc lượng virus sống có thể quá thấp

để lây truyền bệnh. RT-qPCR định lượng bằng cách: đầu tiên phiên mã ngược RNA sang DNA, sau đó thực hiện qPCR trong đó tín hiệu huỳnh quang tăng tỷ lệ thuận với lượng axit nucleic được khuếch đại. Kết quả dương tính nếu huỳnh quang đạt đến một ngưỡng xác định trong một số chu kỳ PCR (giá trị Ct, tương quan nghịch với tải lượng virus). Nhiều xét nghiệm qPCR sử dụng giới hạn Ct là 40, cho phép phát hiện lượng rất nhỏ phân tử RNA. Một số chuyên gia (Tom 2020) đề nghị sử dụng giá trị Ct này hoặc để tính tải lượng virus có thể giúp tinh chỉnh quá trình ra quyết định (cách ly ngắn hơn, v.v.). Thật không may, vẫn có sự khác biệt lớn cũng như chưa nhất quán của các đường cong chuẩn được tính toán từ các nghiên cứu cung cấp các giá trị Ct từ các mẫu pha loãng nối tiếp và tải lượng virus ước tính. Theo các chuyên gia khác, cần thận trọng trước khi diễn giải các giá trị Ct của kết quả RT-PCR SARS-CoV-2 được thể hiện trong các báo cáo về COVID-19 để tránh hiểu sai về động lực học của virus khi so sánh giữa các nghiên cứu khác nhau (Han 2020).

Các hệ thống xét nghiệm khác ngoài PCR

Xét nghiệm nhanh tại chỗ (Point-of-care tests)

Các xét nghiệm nhanh tại chỗ là các xét nghiệm có thiết bị dễ sử dụng để hỗ trợ việc xét nghiệm bên ngoài phạm vi phòng xét nghiệm (Joung 2020). Các xét nghiệm kiểu này đang rất được chờ đợi. Vào ngày 6 tháng 5, FDA đã cấp giấy phép sử dụng khẩn cấp cho một xét nghiệm huỳnh quang tìm SARS-CoV-2 dựa trên CRISPR được bán bởi Sherlock Biosciences. Phương pháp này cho kết quả trong một giờ và đã chẩn đoán thành công 12 bệnh nhân COVID dương tính và 5 bệnh nhân âm tính, với ít nhất 2 trong số 3 lần lặp lại cho kết quả dương tính ở người nhiễm bệnh. Tuy nhiên, việc sử dụng vẫn còn hạn chế ở các phòng thí nghiệm được chứng nhận để thực hiện các xét nghiệm phức tạp. Vào ngày 6 tháng 5, FDA cũng đã cấp phép cho 2 bộ xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang kháng nguyên SARS của hãng Quidel. Xét nghiệm này phải được đọc trên máy phân tích chuyên dụng và phát hiện protein nucleocapsid SARS-CoV-2 từ phết mũi hầu trong 15 phút. Theo nhà sản xuất, xét nghiệm đã chứng minh độ nhạy lâm sàng chấp nhận được và phát hiện 47/59 ca nhiễm (80%). Thật không may, cho đến nay chưa có nghiên cứu được bình duyệt nào giá trị về thử nghiệm được công bố. Với độ nhạy thấp, các xét nghiệm này chủ yếu đóng vai trò là công cụ ban đầu để xác định các ca nhiễm nhanh chóng, cụ thể là ngay tại đơn vị cấp cứu. Các xét nghiệm này không thể sử dụng như một công cụ chẩn đoán.

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, phương pháp xét nghiệm gộp hay gộp mẫu (pooled sample) thường được sử dụng để tiết kiệm nguyên liệu xét nghiệm. Nhiều mẫu được kiểm tra cùng nhau. Chỉ khi một mẫu gộp dương tính, từng mẫu sẽ được kiểm tra riêng lẻ.

Một số nghiên cứu cũng đã tìm hiểu 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 lâm sàng (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 lympho, 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 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 (xét nghiệm kháng thể)

Phát hiện những trường hợp đã từng nhiễm virus bằng cách tìm kiếm kháng thể mà người bệnh đã tạo ra sẽ là một trong những mục tiêu quan trọng nhất trong cuộc chiến chống lại đại dịch COVID-19. 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 trong huyết thanh để phục vụ cho việc thu thập mẫu huyết thanh từ những người đã khỏi bệnh cho việc điều trị. Huyết thanh học sẽ hỗ trợ theo dõi dấu vết lây và sàng lọc nhân viên y tế để xác định ai 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. Nhiều cuộc điều tra đang được tiến hành ở nhiều địa điểm khác nhau trên toàn thế giới.

Trong những tuần gần đây, rõ ràng là xét nghiệm huyết thanh học cũng có thể hỗ trợ như một công cụ chẩn đoán bổ sung cho COVID-19. Thời gian chuyển đổi huyết thanh của kháng thể đặc hiệu IgM và IgG đặc hiệu đã được quan sát sớm nhất là vào ngày thứ 4 sau khi khởi phát triệu chứng. Kháng thể có thể được phát hiện ở giai đoạn giữa và sau của bệnh (Guo L 2020, Xiao DAT 2020). Nếu một ca nghi ngờ COVID-19 vẫn còn âm tính với xét nghiệm PCR và nếu các triệu chứng vẫn đang diễn ra trong ít nhất vài ngày, việc tìm kháng thể có thể hữu ích và tăng cường độ nhạy chẩn đoán.

Tuy nhiên, xét nghiệm kháng thể cũng có một số nhược điểm. Sự khác biệt về mặt phân tử học của các phân nhóm SARS-CoV-2, khác biệt khả năng chẩn đoán của các xét nghiệm lưu hành và việc phản ứng chéo với các coronavirus gây cúm mùa là các yếu tố cần phải được xem xét (đánh giá: Krammer 2020, Torres 2020).

Các xét nghiệm

Nhiều nhóm đang làm việc để sản xuất các xét nghiệm huyết thanh học này (Amanat 2020), một số trong số chúng đã được thương mại hoá và đang lưu hành. Một tổng quan của Krammer 2020 đã công bố về các phương pháp khác nhau, bao gồm các xét nghiệm gắn phân tử như xét nghiệm hấp thụ miễn dịch huỳnh quang gắn men (ELISAs), xét nghiệm dòng chảy bên, hoặc xét nghiệm dựa trên phương pháp Western blot. Ngoài ra, các xét nghiệm chức năng kiểm tra khả năng trung hòa virus, ức chế enzyme, hoặc phân tích tính diệt khuẩn cũng có thể cho thông tin về đáp ứng miễn dịch qua trung gian kháng thể. Nhiều cảnh báo và câu hỏi mở liên quan đến xét nghiệm kháng thể cũng được thảo luận.

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 protein tái tổ hợp là nucleocapsid và protein Spike (protein gai) (Loeffelholz 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 tính độc nhất của protein Spike. Càng độc nhất, tỷ lệ phản ứng chéo với các coronavirus khác càng thấp – phản ứng chéo sẽ cho kết quả dương tính giả do bệnh nhân đã có

miễn dịch với các virus corona khác. Phản ứng chéo với các coronavirus khác có thể là thách thức trong việc xây dựng xét nghiệm huyết thanh học. Vì vậy, các xét nghiệm xác nhận (thường là xét nghiệm trung hòa) có thể được sử dụng để giảm việc 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 183,000 (ngày 30 tháng Năm) 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 chỉ khoảng 1%. Cứ mỗi 1 trên 100 người nhiễm bệnh, mỗi xét nghiệm dương tính 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.

Độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình của các xét nghiệm kháng thể được FDA phê chuẩn lần lượt là 84,9% và 98,6%. Với tỷ lệ thay đổi của COVID-19 (1% - 15%) ở các vùng khác nhau, theo thống kê, giá trị tiên đoán dương sẽ ở mức thấp từ 30% đến 50% ở những khu vực có tỷ lệ mắc bệnh thấp (Mathur 2020).

Chỉ định trong thực hành lâm sàng

Nhưng, khi bước ra khỏi phạm vi một nghiên cứu lâm sàng, một câu hỏi cần đặt ra là: ai nên được xét nghiệm? Xét nghiệm thực sự không có ý nghĩa đối với bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 đã được xác định trước đó. Tuy nhiên, nó vẫn có thể được thực hiện nếu, ví dụ, bạn muốn xác thực một kết quả xét nghiệm. Ngoài những người liên quan đến chăm sóc sức khỏe hoặc làm việc trong các ngành nghề khác có nguy cơ lây nhiễm cao, xét nghiệm lúc này cũng có thể hữu ích để xác định những người tiếp xúc để hồi cứu quá trình. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ đo kháng thể khi kết quả xét nghiệm có ý nghĩa nhất định. Bệnh nhân nên được thông báo về giá trị tiên đoán dương thấp, đặc biệt

là ở những người không có bất kỳ bằng chứng gợi ý nào hoặc phơi nhiễm với COVID-19 trước đó. Ở những bệnh nhân này, xét nghiệm kháng thể không được khuyến khích. Bên ngoài các điểm nóng dịch tễ, hầu như tất cả mọi người đều cho kết quả âm tính. Nếu dương tính, giá trị dự đoán là quá thấp.

Động học kháng thể

Đáng chú ý, đáp ứng huyết thanh với virus corona chỉ là thoáng qua. Kháng thể do virus corona gây bệnh theo mùa ở người có thể biến mất chỉ sau vài tháng. Dữ liệu sơ bộ cho thấy kháng thể đối với SARS-CoV-2 tương tự như SARS-CoV (Xiao DAT 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 virus 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 đầu tiên về đáp ứng miễn dịch dịch thể của vật chủ chống lại SARS-CoV-2 đã chỉ ra rằng đáp ứng miễn dịch dịch thể của người 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 tái tổ hợp protein nucleocapsid 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%, 93% và 78% . 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 tình trạng nặng của bệnh (Zhao 2020).

Ở một số bệnh nhân, IgG xuất hiện thậm chí còn sớm hơn IgM. Trong một nghiên cứu về kiểu chuyển đổi kháng thể IgM và IgG, thời gian chuyển đổi huyết thanh của kháng thể IgG sớm hơn so với IgM. Kháng thể IgG đạt nồng độ cao nhất vào ngày 30, trong khi kháng thể IgM đạt đỉnh vào ngày 18, nhưng sau đó bắt đầu giảm (Qu J 2020). Nghiên cứu quy mô lớn nhất cho đến nay đã báo cáo về các đáp ứng kháng thể cấp tính ở 285 bệnh nhân (đa phần là bệnh nhân COVID-19 không nghiêm trọng). Trong vòng 19 ngày sau khi khởi phát triệu chứng, 100% bệnh nhân được xét nghiệm dương tính với IgG

kháng vi-rút. Thời gian chuyển đổi huyết thanh đối với IgG và IgM xảy ra đồng thời hoặc tuần tự. Hiệu giá kháng thể IgG và IgM đều bình nguyên trong vòng 6 ngày sau khi chuyển đổi huyết thanh. Thời gian trung vị của chuyển đổi huyết thanh cho cả IgG và IgM là 13 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ IgG bình nguyên và đặc điểm lâm sàng (Long 2020).

Có phải tất cả các cá nhân nhiễm không có triệu chứng đều xuất hiện kháng thể? Dường như là không. Trong số năm trường hợp nhiễm không có triệu chứng, chỉ có một trường hợp xuất hiện đáp ứng kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2 được tạo ra trong vòng 4 tuần đầu (Yongchen 2020).

Khi kết hợp với nhau, xét nghiệm kháng thể không chỉ là một công cụ dịch tễ học. Nó cũng có thể giúp chẩn đoán. Trong những tháng tới, hiểu biết về đáp ứng kháng thể của con người đối với SARS-CoV-2 sẽ thay đổi theo thời gian và liệu đáp ứng kháng thể và hiệu giá kháng thể có tương quan với khả năng miễn dịch. 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

Chụp cắt lớp vi tính vùng ngực (Chest 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 hầu 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, Rodrigues 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 chẩn đoán hình ảnh từ Trung Quốc và Hoa Kỳ đã cố gắng phân biệt viêm phổi COVID-19 với viêm phổi do virus khác. Độ đặc hiệu khá cao nhưng độ nhạy thấp hơn nhiều (Bai 2020). Một phân tích gộp (meta-analysis) lớn gần đây cho 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 nhiễm 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 có 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 biểu hiện giống đáng kể 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 M 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 thâm nhiễm đông đặc 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 Y 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 Y 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, PET và các kĩ thuật khác

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 18F-FDG PET/CT để chẩn đoán phân biệt trong các trường hợp phức tạp vẫn chưa rõ ràng (Deng 2020, Qin 2020).

Ở những bệnh nhân có triệu chứng thần kinh, MRI não thường được chỉ định. Ở 27 bệnh nhân, phát hiện hình ảnh phổ biến nhất là bất thường tín hiệu vỏ não trên chuỗi xung FLAIR (37%), kèm theo hạn chế khuếch tán vỏ não hoặc tăng tín hiệu màng mềm (Kandemirli 2020). Tuy nhiên, diễn tiến lâm sàng phức tạp bao gồm bệnh đi kèm, thời gian nằm ICU kéo dài với chế độ đa trị liệu, suy hô hấp với hạ oxy máu có thể đóng vai trò là yếu tố gây nhiễu và mối quan hệ nhân-quả rõ ràng giữa nhiễm COVID-19 và các bất thường trên MRI sẽ khó được thiết lập.

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

Atkinson B, Petersen E. **SARS-CoV-2 shedding and infectivity**. Lancet. 2020 Apr 15. pii: S0140-6736(20)30868-0. PubMed: https://pubmed.gov/32304647. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30868-0

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

Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** Lancet. 2020 Jun 6;395(10239):1757-1758. PubMed: https://pubmed.gov/32446324. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8

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.

Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. **Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review**. Colorectal Dis. 2020 May 17. PubMed: https://pubmed.gov/32418307. Full-text: https://doi.org/10.1111/codi.15138

Han MS, Byun JH, Cho Y, Rim JH. **RT-PCR for SARS-CoV-2: quantitative versus qualitative**. Lancet Infect Dis. 2020 May 20:S1473-3099(20)30424-2. PubMed: https://pubmed.gov/32445709. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30424-2

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

Joung J, Ladha A, Saito M, et al. **Point-of-care testing for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics**. Full-text: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20091231v1

Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. **Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection**. Radiology. 2020 May 8:201697. PubMed: https://pubmed.gov/32384020. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697

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

Krammer F, Simon V. **Serology assays to manage COVID-19**. Science 15 May 2020. Full-text: https://doi.org10.1126/science.abc1227

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. **Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure**. Annals Int Med 2020, May 13. Full-text: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1495

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

Long Q, Liu B, Deng H et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19**. Nat Med 2020. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1

Marty M, Chen K, Verrill KA. **How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen**. NEJM 2020. April 17, 2020. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=featured_home

Mathur F, Mathur S. Antibody Testing For Covid-19: **Can It Be Used As A Screening Tool In Areas With Low Prevalence**? American Journal of Clinical Pathology 2020, May 15. Full-text: https://academic.oup.com/ajcp/advance-article/doi/10.1093/ajcp/aqaa082/5837473

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

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

Qu J, Wu C, Li X. **Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**. Clinical Infectious Diseases. 2020. 27 April 2020. ciaa489, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489. Full-text: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa489/5825506

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

Tom MR, Mina MJ. **To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value**. Clin Infect Dis. 2020 May 21:ciaa619. PubMed: https://pubmed.gov/32435816. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619

Torres R, Rinder HM. **Double-Edged Spike: Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now?** Am J Clin Pathol. 2020 Apr 23. pii: 5823978. PubMed: https://pubmed.gov/32322898. Full-text: https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa071

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.

Xiang F, Wang X, He X, et al. **Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 19. pii: 5822173. PubMed: https://pubmed.gov/32306047. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461

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

Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al. **Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients**. Emerg Microbes Infect. 2020 Apr 20:1-14. PubMed: https://pubmed.gov/32306864. Full-text: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699

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

7. Biểu hiện lâm sàng

Christian Hoffmann
Bernd Sebastian Kamps

Sau thời gian ủ trung bình 5 ngày (trong 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 giảm vị giác và khứu giác. Ở hầu hết các bệnh nhân, bệnh ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và các triệu chứng sẽ khỏi trong khoảng 1 tuần, thông thường bệnh nhân sẽ hồi phục tại nhà. Khoảng 10% vẫn còn triệu chứng vào tuần thứ hai. Nếu các triệu chứng càng kéo dài, nguy cơ tiến triển bệnh nặng càng cao hơn, đòi hỏi phải nhập viện, hồi sức tích cực và thở máy xâm lấn. Tiến triển bệnh COVID-19 thường khó dự đoán được, đặc biệt là ở bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nền đi kèm. Biểu hiện lâm sàng thay đổi từ hoàn toàn không có triệu chứng đến nhanh chóng chuyển nặng.

Trong chương này, chúng tôi thảo luận về các biểu hiện lâm sàng, bao gồm thời gian ủ bệnh, các bệnh nhân không có triệu chứng, các triệu chứng thường gặp và hiếm gặp, các kết quả cận lâm sàng, và các yếu tố nguy cơ làm bệnh nặng hơn. Các kết quả chẩn đoán hình ảnh được mô tả trong chương Chẩn đoán.

Thời gian ủ bệnh

Một phân tích tổng hợp gồm 181 ca xác định bệnh COVID-19 với thời điểm phơi nhiễm và thời gian cửa sổ khởi phát triệu chứng có thể xác định, đã ước tính được 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). Ít hơn 2.5% người mắc bệnh có biểu hiện triệu chứng trong vòng 2.2 ngày, trong khi có đến 97.5% người bệnh biểu hiện triệu chứng trong vòng 11.5 ngày. Tuy nhiên, những ước tính này chỉ ra rằng, với việc dự đoán cực đoan nhất, cứ mỗi 10,000 trường hợp sẽ có 101 bệnh nhân khởi phát ra triệu chứng sau 14 ngày theo dõi hoặc cách ly tích cực. Một phân tích khác về 158 trường hợp xác định COVID-19 ở ngoài Vũ Hán đã ước tính thời gian ủ bệnh trung vị rất tương tự là 5.0 ngày (độ tin cậy 95% từ 4.4 đến 5.6 ngày), trong khoảng từ 2 đến 14 ngày (Linton 2020). Trong một phân tích chi tiết của 36 trường hợp liên quan đến ba nhóm người nhiễm bệnh đầu tiên tại các ổ dịch khu trú ở Singapore, thời gian ủ bệnh trung bình là 4 ngày với phạm vi từ 1-11 ngày

(Pung 2020). Tổng hợp từ các nghiên cứu trên, thời gian ủ bệnh trung bình khoảng 4-6 ngày giống với các chủng vi rút corona khác gây ra SARS hoặc MERS (Virlogeux 2016).

Lưu ý, thời gian từ khi phơi nhiễm đến khi khởi phát triệu chứng (giai đoạn tiềm ẩn) có thể ngắn hơn. Có rất ít 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 trong 2-3 ngày trước khi xuất hiện triệu chứng và đạt đỉnh vào 0,7 ngày trước khi biểu hiện triệu chứng. Các tác giả của bài báo này trên *Nature Medicine* ước tính khoảng 44% (độ tin cậy 95% từ 25-69%) tất cả các ca bệnh thứ phát bị gây ra bởi những bệnh nhân tiền triệu chứng (He 2020).

Người bệnh không triệu chứng

Hiểu được tần suất các bệnh nhân không triệu chứng và quá trình lây truyền không triệu chứng theo thời gian sẽ rất quan trọng trong việc đánh giá động lực học của bệnh. Điều quan trọng là phân biệt những bệnh nhân không xuất hiện triệu chứng trong toàn bộ quá trình nhiễm bệnh và những bệnh nhân chưa xuất hiện triệu chứng (tiền triệu chứng).

Trong khi các bác sĩ cần phải được biết có các ca bệnh không triệu chứng thì lại rất khó để đánh giá được tỉ lệ thật sự của các cas bệnh này. Dữ liệu tốt nhất có lẽ đến từ 3,600 người trên tàu du lịch Diamond Princess (Mizumoto 2020), những người này 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 không được đảm bảo, >700 người bị nhiễm bệnh khi con tàu bị cách ly ở cảng Yokohama, Nhật Bản. Sau khi xét nghiệm một cách có hệ thống, 328 (51.7%) trong số 634 ca bệnh đầu tiên là không có triệu chứng. Thời gian ủ bệnh trong khoảng từ 5.5 đến 9.5 ngày, các tác giả tính tỷ lệ bệnh 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 bệnh nhân không triệu chứng được ước tính là 42% (Nishiura 2020). Trong số 279 người tiếp xúc gần với bệnh nhân COVID-19 có kết quả PCR dương tính, 63 người (23%) vẫn không có triệu chứng trong suốt quá trình nhiễm bệnh. Đáng chú ý, 29 bệnh nhân có kết quả CT bất thường (Wang Y 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, mặc dù một vài người trong số họ có thể chưa xuất hiện triệu chứng (Gudbjartsson 2020). Trong một nghiên cứu đoàn hệ quan sát trên 199 bệnh nhân mắc bệnh tại một trung tâm điều trị nội trú ở

Hàn Quốc, tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng là 26% ((Noh 2020). Khoảng giá trị về số bệnh nhân không có triệu chứng thực sự trong các nghiên cứu được công bố cho đến nay vẫn còn rộng và có thể phụ thuộc vào dân số được phân tích.

Các bệnh nhân không có triệu chứng vẫn có thể truyền virut (Bai 2020, Rothe 2020). Trong một nghiên cứu từ Bắc Ý về tải lượng virus trong phết mũi, giữa ca bệnh không triệu chứng và có triệu chứng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể, nghĩa là có cùng một khả năng truyền virut (Cereda 2020). Trong số 63 bệnh nhân không có triệu chứng ở Chongquing, 9 bệnh nhân (14%) đã lây truyền virut cho người khác (Wang Y 2020). Trong một ổ dịch tại một cơ sở cơ chăm sóc dài hạn, 13/23 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính mà không có triệu chứng hoặc không có triệu chứng vào ngày xét nghiệm (Kimball 2020). Trong một cơ sở điều dưỡng chuyên nghiệp khác, trong số 48 bệnh nhân, 27 người (56%) không có triệu chứng tại thời điểm xét nghiệm dương tính. Trong số này, 24 người sau đó đã xuất hiện triệu chứng với thời gian khởi phát trung bình là 4 ngày (Arons 2020). Có một số bằng chứng cho thấy việc loại bỏ RNA và tải lượng virus diễn ra nhanh hơn ở những bệnh nhân không có triệu chứng (không phải ở bệnh nhân tiền triệu chứng!) (Noh 2020, Yang 2020).

Tóm lại, những nghiên cứu sơ bộ cho thấy tỷ lệ 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 bằng xét nghiệm huyết thanh mới có thể làm rõ chính xác tỷ lệ này.

Triệu chứng

Rất nhiều triệu chứng đã được mô tả trong những tháng qua, cho thấy rõ rằng COVID-19 là một bệnh phức tạp không chỉ bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp. Nhiều triệu chứng không đặc hiệu đến nỗi chẩn đoán phân biệt phải bao gồm một loạt các bệnh nhiễm trùng, hô hấp và các bệnh khác. Tuy nhiên, các nhóm triệu chứng khác nhau có thể được phân biệt trong COVID-19. Nhóm triệu chứng phổ biến nhất ở hệ hô hấp bao gồm: ho, khạc đờm (đàm), khó thở và sốt. Các nhóm triệu chứng khác bao gồm triệu chứng cơ xương khớp (đau cơ, đau khớp, đau đầu và kiệt sức), các triệu chứng đường ruột (đau bụng, nôn và tiêu chảy); và ít phổ biến hơn là các triệu chứng ở niêm mạc.

Sốt, ho, khó thở

Các triệu chứng xảy ra trong phần lớn các trường hợp (đối với bệnh nhân không có triệu chứng, xem bên dưới). Trong các nghiên cứu ban đầu từ Trung Quốc (Guan 2020, Zhou 2020), sốt là triệu chứng phổ biến nhất, với nhiệt độ tối đa trung vị là 38.3°C; chỉ một số ít có nhiệt độ > 39°C. Bệnh nhân COVID-19 ít bị sốt hơn so với SARS hoặc MERS; vì vậy, sốt đơn thuần có thể không đủ để phát hiện các trường hợp bệnh trong giám sát cộng đồng. Triệu chứng phổ biến thứ hai là ho, xảy ra ở khoảng hai phần ba bệnh nhân. Trong số những người sống sót sau khi mắc COVID-19 nặng (Zhou 2020), thời gian sốt trung bình là 12.0 ngày (8-13 ngày) và ho kéo dài trong 19 ngày (IQR 12-23 ngày). Trong một phân tích tổng hợp về COVID-19 trong các bài báo được xuất bản cho 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 (Rodriguez-Morales 2020). Trong một đánh giá khác, tỷ lệ này tương ứng là 88.5%, 68.6% và 21.9%(Li 2020).

Sốt và ho không có sự khác biệt giữa các trường hợp nhẹ và nặng cũng như không có giá trị tiên lượng trong COVID-19 (Richardson 2020, Petrilli 2020). Ngược lại, khó thở đã được xác định là một yếu tố tiên lượng bệnh nặng quan trọng trong các nghiên cứu lớn hơn. Trong một nghiên cứu đoàn hệ gồm 1,590 bệnh nhân, cho thấy những người bị khó thở có nguy cơ diễn tiến nặng (Liang 2020) và tử vong (Chen 2020) cao hơn gần gấp 2 lần. Những kết quả khác cho thấy tỷ lệ khó thở và sốt >39°C ở bệnh nhân lớn tuổi thường gặp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi (Lian 2020). Trong nghiên cứu ở Vũ Hán trên những bệnh nhân mắc COVID-19 nặng, phân tích đa biến cho thấy những bệnh nhân có nhịp thở >24 lần mỗi phút khi nhập viện có tỷ lệ tử vong cao hơn (63% so với 16%).

Trong những tuần qua, dữ liệu đoàn hệ lớn từ các quốc gia bên ngoài Trung Quốc đã được công bố. Tuy nhiên, hầu hết tất cả các dữ liệu đến từ các bệnh nhân nhập viện, chỉ ra sai số lựa chọn vì hầu hết họ là bệnh nhân nặng và có triệu chứng.

• Trong số 20,133 bệnh nhân được chuyển vào 208 bệnh viện chăm sóc cấp tính ở Anh trong vòng ngày 6 tháng 2 đến ngày 19 tháng 4 năm 2020, các triệu chứng phổ biến nhất là ho (69%), sốt (72%) và khó thở (71%)), cho thấy mức độ chồng chéo cao (Docherty 2020).

• Trong số 5,700 bệnh nhân được đưa vào bất kỳ 12 bệnh viện chăm sóc cấp tính ở New York trong khoảng thời gian từ ngày 1 tháng 3 đến ngày 4 tháng 4 năm 2020, chỉ có 30.7% bị sốt > 38°C. Nhịp thở > 24 lần mỗi phút khi nhập viện là 17.3% (Richardson 2020).

• Trong số 1.000 bệnh nhân đầu tiên có mặt tại Đại học NewYork-

Presbyterian/Columbia (Argenziano 2019), các triệu chứng phổ biến nhất là ho (73%), sốt (73%) và khó thở (63%).

Triệu chứng cơ xương khớp

Các nhóm triệu chứng cơ xương khớp bao gồm đau cơ, đau khớp, đau đầu và mệt mỏi. Đây là những triệu chứng thường gặp, xảy ra ở 15-40% bệnh nhân (Argenziano 2019, Docherty 2020, Guan 2020). Mặc dù các triệu chứng này thường khiến bệnh nhân cảm thấy bệnh tình của họ đang rất trầm trọng, nhưng nó không nói lên mức độ nặng về bệnh cảnh lâm sàng. Tuy nhiên, chúng thường bị bỏ qua trong thực hành lâm sàng, nhất là đau đầu cần được chú ý hơn cả.

Theo một đánh giá gần đây (Bolay 2020), đau đầu được ghi nhận ở 11-34% bệnh nhân COVID-19 nhập viện, xảy ra ở 6-10% khi xuất hiện triệu chứng. Các đặc điểm quan trọng là đau từ trung bình đến nặng, đau 2 bên kèm đau theo nhịp mạch hoặc nặng đầu ở vùng thái dương, vùng trán hoặc quanh hốc mắt. Các đặc điểm đáng chú ý là khởi phát đột ngột tăng dần và đáp ứng kém với thuốc giảm đau thông thường. Các cơ chế sinh lý bệnh có thể do SARS-CoV-2 kích thích các đầu dây thần kinh sinh ba ngoại biên trực tiếp hoặc thông qua bệnh mạch máu và/hoặc tăng lưu hành các cytokine tiền viêm và do thiếu oxy lưu hành.

Triệu chứng tiêu hóa

Các thí nghiệm tế bào đã chỉ ra rằng SARS-CoV và SARS-CoV-2 có khả năng lây nhiễm tế bào ruột (Lamers 2020). Sự sao chép tích cực đã diễn ra ở cả cơ quan đường ruột của dơi và của con người (Zhou 2020). Calprotectin trong phân - một dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho phép phát hiện tình trạng viêm ruột trong các bệnh viêm đại tràng và nhiễm trùng đại tràng, đã được tìm thấy ở một số bệnh nhân. Điều này cung cấp bằng chứng cho thấy SARS-CoV-2 tạo ra phản ứng viêm trong ruột (Effenberger 2020). Những phát hiện này giải thích tại sao các triệu chứng tiêu hóa lại thấy được ở một nhóm bệnh nhân và tại sao RNA virus có thể được tìm thấy trong mẫu phết trực tràng ngay cả sau khi xét nghiệm phết mũi hầu đã âm tính. Ở những bệnh nhân bị tiêu chảy, RNA virus trong phân được phát hiện với tần số cao hơn (Cheung 2020).

Tuy nhiên, trong các nghiên cứu đầu tiên của Trung Quốc, các triệu chứng tiêu hóa hiếm khi được nhìn thấy. Trong một phân tích tổng hợp gồm 60 nghiên cứu ban đầu bao gồm 4,243 bệnh nhân, tỷ lệ gộp của triệu chứng tiêu hóa là 18% (KTC 95%, 12% -25%); tỷ lệ lưu hành trong các nghiên cứu ở Trung

Quốc thấp hơn các nước khác. Tương tự như vậy đối với các triệu chứng tai mũi họng, vẫn chưa rõ liệu sự khác biệt này phản ánh sự thay đổi địa lý hoặc khác biệt trong các báo cáo. Trong số 393 bệnh nhân đầu tiên nhập viên tại hai bệnh viện ở thành phố New York, tiêu chảy (24%), buồn nôn và nôn (19%) là tương đối thường xuyên (Goyal 2020). Trong số 18,605 bệnh nhân nhập viện tại các Bệnh viện Vương quốc Anh, 29% bệnh nhân khai báo về các triệu chứng đường ruột khi nhập viện, chủ yếu kèm theo các triệu chứng hô hấp; tuy nhiên, 4% trong số tất cả các bệnh nhân được mô tả có triệu chứng đường ruột đơn thuần (Docherty 2020).

Triệu chứng tai mũi họng (bao gồm cả mất khứu giác)

Mặc dù các triệu chứng đường hô hấp trên như chảy nước mũi, nghẹt mũi, hắt hơi và đau họng là tương đối hiếm gặp, nhưng trong một vài tuần, mất và giảm chức năng khứu giác là dấu hiệu quan trọng của bệnh (Luers 2020). Điều thú vị là các triệu chứng tai mũi họng này dường như phổ biến hơn ở Châu Âu so với Châu Á. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu đây có phải là khác biệt thực sự hay những dấu hiện này ở Trung Quốc không được ghi nhận đầy đủ trong giai đoạn đầu. Hiện tại có dữ liệu rất tốt từ Châu Âu: nghiên cứu lớn nhất cho thấy 1,754 / 2,013 bệnh nhân (87%) báo cáo mất khứu giác, trong khi 1,136 (56%) báo cáo rối loạn chức năng vị giác. Hầu hết bệnh nhân bị mất khứu giác sau các triệu chứng chung và tai mũi họng khác (Lechien 2020). Thời gian trung bình của rối loạn chức năng khứu giác là 8.4 ngày. Nữ giới dường như bị ảnh hưởng nhiều hơn nam giới. Tỷ lệ rối loạn chức năng khứu giác và vị giác được báo cáo với tần suất cao hơn trước đây và có thể đặc trưng bởi các biểu hiện lâm sàng khác nhau. Mất khứu giác có thể không liên quan đến tắc nghẽn hoặc viêm mũi. Đáng chú ý, chỉ có hai phần ba bệnh nhân báo cáo các triệu chứng khứu giác và những người có xét nghiệm khứu giác khách quan có kết quả bất thường.

"Cúm cộng với 'mất khứu giác' có nghĩa là COVID-19". Trong số 263 bệnh nhân mắc 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 tỉ lệ dương tính (mất khứu giác: t ỷ l
liên quan độc lập với tỷ lệ âm tính (Yan 2020).

Trong tổng số 18,401 người tham gia vào nghiên cứu ở Hoa Kỳ và Vương quốc Anh đã báo cáo các triệu chứng tiềm tàng trên ứng dụng điện thoại thông minh và đã thực hiện xét nghiệm SARS-CoV-2, tỷ lệ người tham gia báo cáo mất khứu giác và vị giác cao hơn ở những người có kết quả xét nghiệm

dương tính (65% so với 22%). Sự kết hợp của các triệu chứng, bao gồm mất khứu giác, mệt mỏi, ho dai dẳng và chán ăn là phù hợp để chẩn đoán các bệnh nhân mắc COVID-19 (Menni 2020).

Tóm lại, các triệu chứng tai mũi họng không cho thấy mức độ nghiêm trọng nhưng là các chỉ dấu quan trọng cho việc nhiễm SARS-CoV-2.

Các triệu chứng và vấn đề tim mạch

Ngày càng có nhiều bằng chứng về ảnh hưởng trực tiếp và gián tiếp của SARS-CoV-2 lên tim, đặc biệt là ở những bệnh nhân mắc bệnh tim trước đó (Bonow 2020). SARS-CoV-2 có khả năng lây nhiễm cho các tế bào cơ tim, tế bào ngoại mạch và nguyên bào sợi thông qua con đường ACE2 dẫn đến tổn thương cơ tim trực tiếp, nhưng trình tự sinh lý bệnh học vẫn chưa được chứng minh (Hendren 2020). Một giả thuyết thứ hai để giải thích các tổn thương cơ tim liên quan đến COVID-19 tập trung vào sự tăng quá mức cytokine và / hoặc liên quan đến kháng thể. Người ta cũng đã phát hiện thụ thể ACE2 ở trên các tế bào nội mô và nhiễm trùng SARS-CoV-2 trực tiếp của tế bào nội mô là có thể, dẫn đến viêm nội mô lan tỏa (Varga 2020). Các trường hợp khám nghiệm tử thi cho thấy các rối loạn chức năng mạch máu nặng nề do virus đã được ghi nhận (Menter 2020).

Trên lâm sàng, COVID-19 có thể biểu hiện với một hội chứng tim mạch cấp tính (được gọi là "ACovCS"). Nhiều trường hợp có ACovCS đã được mô tả, không chỉ với các cơn đau ngực điển hình, mà còn với các biểu hiện tim mạch rất đa dạng. Troponin là một thông số quan trọng (xem bên dưới). Trong một loạt trường hợp 18 bệnh nhân COVID-19 có đoạn ST chênh lên, có sự thay đổi trong biểu hiện lâm sàng, tỷ lệ cao về bệnh không tắc nghẽn và tiên lượng xấu. 6/9 bệnh nhân được chụp mạch vành có bệnh tắc nghẽn. Đáng chú ý, tất cả 18 bệnh nhân đều có D-dimer tăng (Bangalore 2020).

Ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành có vẻ điển hình, COVID-19 cũng nên được xem xét trong các chẩn đoán phân biệt, ngay cả khi không có sốt hoặc ho (Fried 2020, Inciardi 2020). Để biết thêm thông tin, xem chương bệnh kèm.

Huyết khối, tắc mạch

Các bất thường đông máu xảy ra thường xuyên liên quan đến COVID-19 gây khó khăn trong việc xử lý lâm sàng. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo về tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch (VTE) cực kỳ cao, đặc biệt ở những bệnh nhân COVID-19 nặng. Rối loạn đông máu ban đầu của COVID-19 biểu hiện với sự gia tăng đáng kể của các sản phẩm thoái hóa D-dimer và fibrin/fibrinogen, trong khi

bất thường về thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin một phần và số lượng tiểu cầu tương đối ít phổ biến hơn (bài đánh giá xuất sắc bởi Connors 2020). Sàng lọc xét nghiệm đông máu, bao gồm đo nồng độ D-dimer và fibrinogen, được đề xuất.

Nhưng các cơ chế là gì? Một số nghiên cứu đã tìm thấy thuyên tắc phổi có hoặc không có huyết khối tĩnh mạch sâu, cũng như sự hiện diện mới đây của huyết khối trong đám rối tĩnh mạch tuyến tiền liệt ở những bệnh nhân không có tiền sử VTE, gợi ý rối loạn đông máu mới tạo ra (de novo) ở những bệnh nhân mắc COVID-19. Những nghiên cứu khác đã nhấn mạnh những thay đổi phù hợp với huyết khối xảy ra trong tuần hoàn động mạch phổi, trong trường hợp không có tắc mạch rõ ràng (bài đánh giá hay bởi Deshpande 2020). Một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra tình trạng tăng đông máu nghiêm trọng hơn là rối loạn đông máu tiêu hao (Spiezia 2020).

Một số nghiên cứu chính được liệt kê bao gồm:

• Trong số 240 bệnh nhân (109 bệnh nhân nguy kịch) nhập viện tại Hoa Kỳ, VTE được chẩn đoán ở 31 bệnh nhân (28%) vào khoảng 8 ± 7 ngày sau khi nhập viện. Các tác giả kết luận rằng điều trị dự phòng VTE thông thường có thể không đủ hiệu quả (Maatman 2020).

• Trong nghiên cứu tại một trung tâm từ Amsterdam về 198 trường hợp nhập viện, tỷ lệ mắc VTE tích lũy sau 7 và 21 ngày là 16% và 42%. Trong 74 bệnh nhân ICU, tỷ lệ tích lũy là 59% sau 21 ngày, mặc dù đã điều trị dự phòng huyết khối. Các tác giả khuyên nên thực hiện sàng lọc bằng siêu âm đàn hồi tại ICU mỗi 5 ngày (Middeldorp 2020).

• Trong số 143 bệnh nhân nhập viện với COVID-19, 66 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch chi dưới (46%), trong đó có 23 bệnh nhân mắc DVT đầu gần (Zhang L 2020). Bệnh nhân có DVT là bệnh nhân lớn tuổi và có chỉ số oxy hóa thấp hơn, tỷ lệ tổn thương tim cao hơn và tiên lượng xấu hơn. Phân tích đa biến cho thấy điểm số CURB-65 3-5 (OR 6.1), điểm dự đoán Padua ≥ 4 (OR 4.0) và D-dimer> 1.0 g / ml (OR 5.8) có liên hệ mật thiết với DVT.

• Trong số 107 bệnh nhân COVID-19 đầu tiên nhập viện ICU vì viêm phổi ở Lille, Pháp, các tác giả đã xác định 22 (21%) trường hợp thuyên tắc phổi (PE). Tại thời điểm chẩn đoán, 20/22 đang được điều trị chống huyết khối dự phòng (UFH hoặc LWMH) theo các hướng dẫn hiện hành về điều trị bệnh nhân nặng.

• Trong 100 bệnh nhân mắc COVID-19 nặng, tỷ lệ mắc thuyên tắc phổi (PE) là 23% (Grillet 2020). PE được chẩn đoán ở mức trung bình 12 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng. Trong phân tích đa biến, chỉ định thở máy vẫn liên quan đến thuyên tắc phổi cấp tính.

• Trong một nghiên cứu tiền cứu từ Pháp, 64/150 (43%) bệnh nhân được chẩn đoán bị biến chứng huyết khối trên lâm sàng. Các tác giả cho rằng ở những bệnh nhân nguy kịch, cần đặt mục tiêu chống đông máu cao hơn các bệnh nhân khác (Helms 2020).

• Giải phẫu tử thi 12 bệnh nhân, cho thấy 7/12 bị huyết khối tĩnh mạch sâu. Thuyên tắc phổi là nguyên nhân trực tiếp gây tử vong trong bốn trường hợp (Wichmann 2020).

• Khám nghiệm chi tiết phổi của 7 bệnh nhân COVID-19 tử vong, so với phổi của 7 bệnh nhân tử vong do hội chứng ARDS thứ phát do cúm A, cho thấy các bệnh cảnh mạch máu khác biệt. Phổi bệnh nhân COVID-19 bị tổn thương nội mô nghiêm trọng liên quan đến sự hiện diện của virus nội bào và màng tế bào bị phá vỡ. Phân tích mô học các mạch phổi cho thấy huyết khối lan rộng với bệnh lý vi mạch. Vi huyết khối mao mạch phế nang và tăng sinh mạch máu cao gần gấp 3 – 9 lần so với cúm (Ackermann 2020)

• Năm trường hợp đột quỵ mạch máu lớn xảy ra ở bệnh nhân trẻ tuổi (33-49 tuổi, 2 bệnh nhân trong đó không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào) (Oxley 2020).

• Năm trường hợp mất ổn định huyết động sâu do sự phát triển của tâm-phế cấp tính, trong đó có 4 trường hợp dưới 65 tuổi (Creel-Bulos 2020).

Có nhiều tranh cãi về mối tương quan có thể có giữa việc sử dụng Ibuprofen và gia tăng nguy cơ tiến triển VTE. Theo một đánh giá gần đây (Arjomandi 2020), mối quan hệ giữa tác dụng của ibuprofen và VTE vẫn chỉ là suy đoán. Vai trò của ibuprofen với mạch máu vẫn chưa rõ ràng cũng như liệu ibuprofen có thể tương tác với SARS-CoV-2 một cách cơ học hay không. Tuy nhiên, các tác giả khuyến nghị cân nhắc cẩn thận tránh dùng Ibuprofen liều cao ở những đối tượng có nguy cơ đặc biệt mắc các bệnh huyết khối.

Triệu chứng thần kinh

Xu hướng xâm lấn thần kinh đã được chứng minh là một đặc điểm chung của virus corona ở người. Các triệu chứng xâm lấn thần kinh có thể xuất hiện bởi một số cơ chế, bao gồm chuyển đổi synap từ các tế bào thần kinh bị nhiễm bệnh, xâm nhập qua dây thần kinh khứu giác, nhiễm trùng nội mô mạch máu hoặc di chuyển theo bạch cầu qua hàng rào máu não (tổng quan bởi Zubair 2020). Liên quan đến SARS-CoV-2, các trường hợp xuất hiện sớm như triệu chứng khứu giác (xem ở trên) cần được đánh giá thêm về sự tham gia của CNS. Biến chứng thần kinh muộn tiềm ẩn vẫn có thể xảy ra ở bệnh nhân COVID-19 đã hồi phục (Baig 2020). Một nghiên cứu quan sát hồi cứu loạt trường hợp đã tìm thấy 78/214 bệnh nhân (36%) có các biểu hiện thần kinh, từ các triệu chứng khá đặc hiệu (mất khứu giác hoặc vị giác, bệnh cơ và đột

quy) đến các triệu chứng không đặc hiệu (nhức đầu, giảm ý thức, chóng mặt, hoặc co giật). Liệu những triệu chứng không đặc hiệu này có phải là biểu hiện của bệnh hay không (Mao 2020).

Có một số hàng loạt các đặc điểm thần kinh cụ thể như hội chứng Guillain-Barré (Toscano 2020) hoặc Hội chứng Miller Fisher và viêm đa dây thần kinh sọ (Gutierrez-Ortiz 2020).

Đặc biệt ở những bệnh nhân mắc COVID-19 nặng, các triệu chứng thần kinh thường phổ biến hơn. Trong một loạt quan sát gồm 58 bệnh nhân, ARDS do nhiễm SARS-CoV-2 có liên quan đến bệnh não, kích động và lú lẫn điển hình và các dấu hiệu dẫn truyền vỏ não-tủy sống. Các bệnh nhân mắc COVID-19 có thể bị mê sảng, lú lẫn, kích động và thay đổi ý thức, cũng như các triệu chứng trầm cảm, lo âu và mất ngủ (tổng quan bởi Rogers 2020). Hiện vẫn chưa rõ các triệu chứng nào là do bệnh não, cytokine liên quan bệnh nặng hay do tác dụng hoặc ngừng thuốc và đặc điểm nào đặc trưng cho nhiễm SARS-CoV-2 (Helms 2020).

Triệu chứng da liễu

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo về các biểu hiện ở da trong bệnh cảnh COVID-19. Hiện tượng nổi bật nhất gọi là "ngón chân COVID", là những sang thương dạng cước (chilblain-like), chủ yếu xảy ra ở vùng đầu chi. Những san thương này có thể gây đau (đôi khi ngứa hoặc không có triệu chứng) và có thể là triệu chứng duy nhất hoặc biểu hiện muộn của nhiễm SARS-CoV-2. Đáng chú ý, ở hầu hết các bệnh nhân mắc "ngón chân COVID ", bệnh chỉ ở mức độ nhẹ đến trung bình. Người ta suy đoán rằng các tổn thương là do viêm thành mạch máu, hoặc do các cục máu đông nhỏ trong máu. Tuy nhiên, liệu "ngón chân COVID" có thể biểu hiện rối loạn đông máu hay phản ứng quá mẫn hay không. Ngoài ra, ở nhiều bệnh nhân, xét nghiệm PCR SARS-CoV-2 âm tính (hoặc không được xét nghiệm) và xét nghiệm huyết thanh học (để chứng minh mối quan hệ) vẫn đang chờ xử lý. Các nghiên cứu chính:

- Hai sang thương khác nhau của các tổn thương do thiếu máu cục bộ cấp tính có thể có biểu hiện chồng chéo nhau (Fernandez-Nieto 2020). Sang thương dạng cước (chilblain-like) đã có ở 95 bệnh nhân (72.0%). Đặc trưng bởi các hạt từ màu đỏ đến tím, mảng và nốt sần, thường ở các đầu xa của ngón chân và ngón tay. Kiểu đa dạng giống hồng ban đã xuất hiện ở 37 bệnh nhân (28.0%).
- Năm biểu hiện lâm sàng của sang thương được mô tả (Galvan 2020): các vùng da ban đỏ với mụn nước hoặc mụn mủ (pseudo-chilblain) (19%), các đợt vỡ mụn nước khác (9%), nổi mề đay (19%), mảng sần (47 %) và mảng

xanh tím hoặc hoại tử (6%). Vỡ mun nước xuất hiện sớm trong quá trình diễn tiến của bệnh (15% trước các triệu chứng khác). San thương dạng cước thường xuất hiện muộn trong quá trình tiến triển của COVID-19 (59% sau các triệu chứng khác).

- Trong nghiên cứu một loạt trường hợp trên 22 bệnh nhân trưởng thành có tổn thương giống thủy đậu (Marzano 2020), các đặc điểm điển hình có liên quan đến biểu hiện toàn thân, san thương thường phân bố rải rác và ngứa nhẹ/không ngứa, biểu hiện phù hợp với hầu hết các virus gây phát ban ngoài da khác nhưng cũng không hoàn toàn giống với thủy đậu. Các tổn thương thường xuất hiện 3 ngày sau khi có triệu chứng toàn thân và biến mất vào ngày thứ 8.
- Ba trường hợp loét da có liên quan đến COVID-19 ở khoang miệng, đau, viêm tróc nướu, và mụn nước (Martin Carreras-Presas 2020).

Các báo cáo trường hợp khác về da bao gồm sần tróc vẩy (Sanchez 2020), phát ban xuất huyết (Diaz-Guimaraens 2020, Quintana-Castanedo 2020). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng không phải tất cả các phát ban hoặc biểu hiện ở da gặp ở bệnh nhân mắc COVID-19 đều có thể được quy cho virus. Đồng nhiễm hoặc biến chứng y khoa nên được xem xét. Kiểm tra toàn diện niêm mạc, phân tích các đặc điểm lâm sàng toàn thân khác hoặc đặc điểm cơ địa bệnh nhân và mối tương quan mô bệnh học sẽ rất quan trọng để hiểu các cơ chế sinh lý bệnh của những tổn thương trên da (Tổng quan bởi: Madigan 2020).

Gan và thận

SARS-CoV-2 có thể gây bệnh ở một số cơ quan nội tạng ngoài đường hô hấp, bao gồm gan và thận. Các nhà nghiên cứu đã định lượng tải lượng virus SARS-CoV-2 trong thận một cách chính xác bằng đánh giá mẫu mô vi phẫu từ việc khám nghiệm tử thi của 6 bệnh nhân (Puelles 2020). Ba trong số 6 bệnh nhân này có tải lượng virus SARS-CoV-2 trên ngưỡng phát hiện trong tất cả các khoang thận được kiểm tra, đặc biệt nhắm vào tế bào cầu thận. Ái lực cao với thận **(Renal tropism)** là cách giải thích tiềm năng về các dấu hiệu lâm sàng được báo cáo về tổn thương thận ở các bệnh nhân mắc COVID-19, ngay cả ở những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ hoặc trung bình (Zhou 2020). Dữ liệu gần đây chỉ ra rằng tổn thương thận được báo cáo ngày càng nhiều so với các nghiên cứu ban đầu. Trong số 1,000 bệnh nhân đầu tiên nhập viện tại Đại học NewYork-Presbyterian-Columbia, 236 người được nhận hoặc chuyển đến các đơn vị hồi sức tích cực (Argenziano 2019). Trong số này, 78% (184/236) có tổn thương thận cấp và 35.2% (83/236) cần lọc máu. Đồng thời, 13.8% và 35.2% bệnh nhân trong các đơn vị hồi sức tích cực cần lọc máu nội trú, dẫn đến tình

trạng thiếu thiết bị cần thiết để lọc máu và trị liệu thay thế thận liên tục.

Một trong những nghiên cứu lớn đánh giá tổn thương gan ở 2,273 bệnh nhân dương tính với SARS-CoV-2, cho thấy 45% có tổn thương gan nhẹ, 21% trung bình và 6.4% nặng. Trong phân tích đa biến, tổn thương gan cấp tính nặng có liên quan đáng k
Đỉnh ALT có liên quan đáng kể đến tử vong hoặc xuất viện (OR 1.14, p = 0.044), kiểm soát tuổi tác, chỉ số khối cơ thể, bệnh tiểu đường, tăng huyết áp, đặt nội khí quản và trị liệu thay thế thận (Phipps 2020).

Triệu chứng ở mắt và các biểu hiện không điển hình

Các biểu hiện ở mắt cũng rất phổ biến. Trong nghiên cứu loạt bệnh ở Trung Quốc, 12/38 bệnh nhân (chiếm 32%, chủ yếu là bệnh nhân nặng) có các biểu hiện ở mắt giống với viêm kết mạc, bao gồm tăng nhãn áp, phù kết mạc, chảy nước mắt sống hoặc tăng tiết. Hai bệnh nhân có kết quả PCR dương tính từ mẫu phết kết mạc (Wu 2020). Võng mạc cũng có thể bị ảnh hưởng, như đã được chứng minh bằng chụp cắt lớp quang học (OCT), một kỹ thuật hình ảnh không xâm lấn rất hữu ích để chứng minh những thay đổi võng mạc cận lâm sàng. Mười hai bệnh nhân người lớn, cho thấy các tổn thương tăng phản xạ của tế bào hạch và các lớp đám rối bên trong nổi rõ hơn ở bó gai thị ở cả hai mắt (Marinho 2020).

Các biểu hiện lâm sàng mới và đôi khi khó hiểu đã xuất hiện (và sẽ xuất hiện) trong đại dịch này. Đã có những báo cáo ca bệnh về các triệu chứng không đặc hiệu, đặc biệt ở người cao tuổi, nhấn mạnh sự cần thiết của việc xét nghiệm rộng rãi trong đại dịch hiện nay (Nickel 2020).

Kết quả cận lâm sàng

Những kết quả cận lâm sàng rõ ràng nhất trong nghiên cứu đoàn hệ lớn đầu tiên tại Trung Quốc (Guan 2020) nằm trong Bảng 1. Lúc nhập viện, 83.2% bệnh nhân giảm bạch cầu lympho, 36.2% giảm tiểu cầu và 33.7% giảm bạch cầu. Ở hầu hết bệnh nhân, protein phản ứng C tăng vừa phải; trong khi, gia tăng nồng độ alanine aminotransferase và D-dimer ít gặp hơn. Hầu hết bệnh nhân có procalcitonin bình thường lúc nhập viện.

Viêm

Các thông số về tình trạng viêm như CRP và procalcitonin tăng cao rất thường gặp. Hai chỉ số này đã được đề xuất là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong của bệnh (Chen 2020). Ví dụ, trong phân tích đa biến của một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 1,590 người nhập

viện vì COVID-19 trên toàn Trung Quốc, procalcitonin> 0.5 ng/ml khi nhập viện có HR về tỷ lệ tử vong là 8.7 (95% CI: 3.4-22.3). Ở 359 bệnh nhân, CRP có giá trị tốt hơn so với các thông số khác (tuổi, số lượng bạch cầu trung tính, số lượng tiểu cầu) trong việc tiên lượng xấu. Ngoài ra, mức CRP huyết thanh lúc nhập viện được xác định là tiên lượng vừa phải về mức độ nghiêm trọng của bệnh (Lu 2020). Trong số 5,279 trường hợp mắc bệnh tại một trung tâm y tế lớn ở New York, 52% người nhập viện có CRP >200 liên quan mật thiết hơn (OR 5.1) với bệnh nặng so với tuổi hoặc bệnh kèm (Petrilli 2019).

Bảng 2. Tỷ lệ các triệu chứng trong nghiên cứu đoàn hệ lớn đầu tiên từ Trung Quốc (Guan 2020). Độ nặn 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

Trong một nghiên cứu quan sát hồi cứu trên 69 bệnh nhân COVID-19 nặng, giảm nồng độ interleukin-6 (IL-6) có liên quan mật thiết đến hiệu quả điều trị, trong khi sự gia tăng của IL-6 làm bệnh trầm trọng hơn. Các tác giả kết luận rằng sự thay đổi của nồng độ IL-6 có thể được dùng như là một dấu hiệu để theo dõi tiến triển ở những bệnh nhân mắc COVID-19 nặng (Liu 2020). Nồng độ IL-6 và IL-8 cao trong quá trình điều trị đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng hoặc nguy kịch và tương quan với số lượng tế bào lympho giảm trong một nghiên cứu khác với 326 bệnh nhân ở Trung Quốc (Zhang 2020). Các yếu tố quyết định mức độ nghiêm trọng của bệnh dường như chủ yếu xuất phát từ các yếu tố từ bệnh nhân như tuổi tác, giảm bạch cầu lympho và cơn bão cytokin liên quan đến đáp ứng của cơ thể.

Huyết học: Tế bào lympho và tiểu cầu

Giảm bạch cầu lympho và suy giảm tế bào T nặng nhưng thoáng qua là một đặc điểm điển hình của SARS (He 2005). Ở COVID-19, giảm bạch cầu cũng là một trong những triệu chứng huyết học nổi bật nhất. Giảm bạch cầu có thể được dùng để tiên lượng tiến triển của bệnh (Ji 2020) và gần như 100% bệnh nhân mắc COVID-19 nặng có biểu hiện giảm bạch cầu lympho dưới 1500/µl (Guan 2020). Không chỉ có tổng số tế bào lympho. Ngày càng có nhiều bằng chứng về suy giảm tạm thời của các tế bào T. Đặc biệt là giảm số lượng tế bào T CD4 + và CD8 + lúc nhập viện được dự đoán là tiến triển bệnh trong một nghiên cứu lớn hơn (Zhang 2020). Trong một nghiên cứu lớn khác, tế bào T CD3 +, CD4 + và CD8 + và cả tế bào NK cũng giảm đáng kể ở bệnh nhân COVID-19 và liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh. Theo các tác giả, số lượng tế bào T CD8 + và CD4 + có thể được sử dụng làm chỉ điểm để chẩn đoán COVID-19 và là yếu tố dự đoán mức độ nghiêm trọng của bệnh (Jiang 2020).

Một kết quả huyết học phổ biến khác là số lượng tiểu cầu thấp có thể do các nguyên nhân khác nhau (Tổng quan bởi: Xu 2020). Các trường hợp có biểu hiện xuất huyết và giảm tiểu cầu nặng đáp ứng kéo dài trong nhiều tuần với globulin miễn dịch đã được báo cáo (Ahmed 2020).

Tim mạch: Troponin

Với sự liên quan đến tim mạch đặc biệt trong các trường hợp bệnh nặng (xem ở trên), không có gì đáng ngạc nhiên khi các thông số tim mạch thường xuyên tăng cao. Một phân tích tổng hợp gồm 341 bệnh nhân cho thấy nồng độ troponin I ở tim tăng đáng kể ở những bệnh nhân mắc COVID-19 nặng (Lippi 2020). Trong 179 bệnh nhân, troponin ở tim ≥ 0.05 ng/mL được dùng để dự đoán tỷ lệ tử vong (Du 2020). Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn từ New York, troponin có liên quan chặt chẽ với bệnh nặng (Petrilli 2019). Tuy nhiên, vẫn

còn phải xem xét liệu nồng độ troponin có thể được sử dụng như một yếu tố tiên lượng hay không. Một tổng quan toàn diện về việc tăng nồng độ troponin ở COVID-19 đã được công bố gần đây (Chapman 2020).

Đông máu: D-Dimer, aPTT

Một số nghiên cứu đã đánh giá tham số đông máu D-dimer trong quá trình tiến triển của COVID-19. Trong số 279 bệnh nhân được đo D-dimer trong mười ngày liên tiếp sau khi nhập viện, những thay đổi động có tương quan thuận với tiên lượng (Li 2020). Trong nghiên cứu ở Vũ Hán, tất cả các bệnh nhân sống sót đều có D-dimer thấp khi nhập viện, trong khi nồng độ ở những người tử vong có xu hướng tăng mạnh vào ngày thứ 10. Trong một phân tích đa biến, D-dimer > 1μg / mL vẫn là chỉ số cận lâm sàng duy nhất có liên quan đáng kể đến tử vong tại bệnh viện, với tỷ suất chênh là 18.4 (2.6-129, p = 0.003). Tuy nhiên, D-dimer có liên quan đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết và nhiều bệnh nhân đã tử vong do nhiễm trùng huyết (Zhou 2020).

Trong tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân, aPTT kéo dài có thể được tìm thấy ở hầu hết bệnh nhân. Trong số 216 bệnh nhân mắc SARS-CoV-2, aPTT xuất hiện ở 44 ca (20%). Trong số này, 31/34 (91%) dương tính với xét nghiệm chống đông máu lupus. Vì điều này không liên quan đến xu hướng chảy máu, nên aPTT kéo dài không phải là rào cản đối với việc sử dụng các liệu pháp chống đông trong phòng ngừa và điều trị huyết khối tĩnh mạch (Bowles 2020). Một nghiên cứu loạt bệnh khác gồm 22 bệnh nhân bị suy hô hấp cấp tính có tình trạng tăng đông máu nghiêm trọng hơn rối loạn đông máu tiêu hao. Sự hình thành và trùng hợp Fibrin có thể dẫn đến huyết khối và có tương quan với kết quả xấu hơn (Spiezia 2020).

Kết quả xét nghiệm như là yếu tố nguy cơ

Không có gì đáng ngạc nhiên khi các ca bệnh nặng có những bất thường xét nghiệm nổi trội hơn so với những người mắc bệnh nhẹ hoặc trung bình. Hiện vẫn chưa rõ, làm thế nào một tham số đơn lẻ có thể có giá trị lâm sàng vì hầu như tất cả các nghiên cứu đều hồi cứu và không được kiểm soát. Hơn nữa, số lượng bệnh nhân trong nhiều nghiên cứu bị hạn chế. Tuy nhiên, một số xu hướng của kết quả cận lâm sàng có thể hữu ích trong thực hành lâm sàng. Các yếu tố nguy cơ dựa trên kết quả cận lâm sàng bao gồm:

- Tăng CRP, procalcitonin, interleukin-6 và ferritin
- Giảm bạch cầu lympho, suy kiệt tế bào T CD4 và tế bào T CD8, tăng bạch cầu
- Tăng D-dimer và troponin

• LDH tăng cao

Phân loại lâm sàng

Vẫn chưa có sự chấp nhận rộng rãi và phù hợp về phân loại lâm sàng của COVID-19. Một nghiên cứu lâm sàng lớn đầu tiên đã phân loại 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 PaO_2/FIO_2 <250, thâm nhiễm nhiều tiểu thùy, lú lẫn/mất phương hướng, tăng urê máu, 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 yêu cầu 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 hình ảnh.

2. Trung bình: sốt và các triệu chứng hô hấp khác với biểu hiện viêm phổi trên 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 đã gộp mức độ số 1 và 2. Theo báo cáo này, 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 Italia cho thấy 24.9% là nặng và 5.0% 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 Italia vào thời điểm đó. Trong số 7,483 nhân viên y tế tại Mỹ mắc COVID-19, tổng cộng 184 (2.1 - 4.9%) người đã phải nhập 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 về số ca bệnh 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 những trường hợp mắc bệnh mà không có triệu chứng là bao nhiêu? Chúng ta sẽ biết thêm về điều này trong thời gian 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 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 khi đại dịch đang diễn biến phức tạp. CFR có thể bị sai số cao hơn thực tế vì số ca nhiễm bệnh không được báo cáo đầy đủ, cũng có thể thấp hơn thực tế do thời gian theo dõi không đủ hoặc kết quả không xác định được. Dịch bệnh có xu hướng giảm cũng phản ánh một phần những tiến bộ trong giám sát dịch tễ học. Tử vong do COVID-19 nhiều khả năng được ước tính cao hơn thực tế, đặc biệt các ước tính ban đầu dễ sai sót vì chúng ta còn chưa rõ về nhiễm trùng không triệu chứng hoặc cận lâm sàng và các sai số nghiêm trọng, bao gồm sai số phát hiện, lựa chọn và báo cáo (Niforatos 2020).

Chia số người chết cho tổng số ca nhiễm là không phù hợp. Ví dụ, vào ngày 30 tháng 5, CFR của 30 quốc gia bị ảnh hưởng nhiều nhất (tính theo số tuyệt đối) dao động từ 0.07 (Singapore) đến 16.7 (Bỉ). Trong 10 quốc gia bị ảnh hưởng nhiều nhất, phổ dao động là từ 1.15 (Nga) đến 15.3 (Pháp).

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 vấn đề khác:

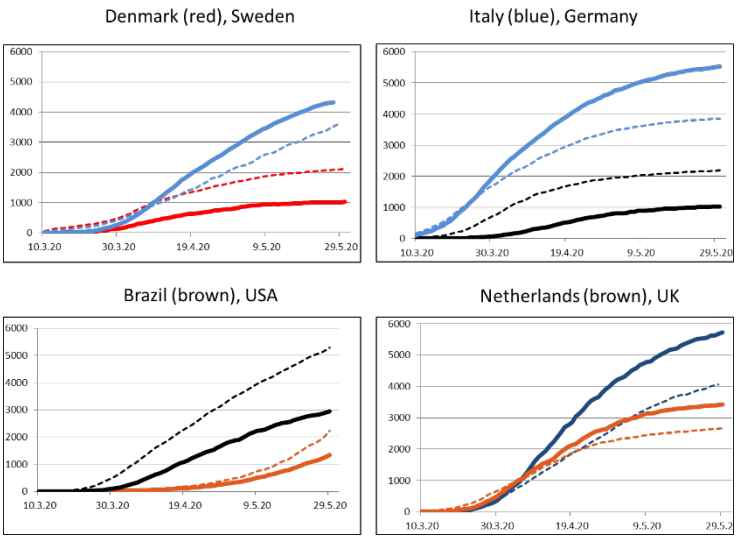
1. Chính sách xét nghiệm (và khả năng xét nghiệm) của mỗi quốc gia. Đây là yếu tố quan trọng nhất. Càng ít người được xét nghiệm (tất cả người dân, chỉ những người có triệu chứng, chỉ những người có triệu chứng nặng) thì tỷ lệ tử vong càng cao. Tại Đức, hệ thống xét nghiệm và những phòng xét nghiệm có năng lực cao đã được thiết lập nhanh chóng (Stafford 2020).

2. Độ tuổi của quần thể mắc bệnh 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 virus trong tuần đầu tiên của dịch bệnh, so sánh với 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 bị tác động (như nhà dưỡng lão), số ca tử vong ở quốc gia đó sẽ tăng lên 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 mắc COVID-19.

3. Giai đoạn dịch. Một số quốc gia đã đối mặt với dịch bệnh từ rất 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 lớn từ Vũ Hán, thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi tử vong là 18,5 ngày (IQR 15-22 ngày).

"Tỷ lệ tử vong" ở một số nước dựa trên số chết và số xét nghiệm được thực hiện nằm ở Hình 1. Đường cong phản ánh năng lực chuẩn bị và năng lực xét nghiệm của mỗi quốc gia. Ví dụ ở Thụy Điển, một đất nước ban đầu dựa vào "miễn dịch cộng đồng", khác biệt đáng kể với các quốc gia tiến hành 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 vết nghiêm ngặt.



Hình 1. Số ca dương tính (trên 1 triệu dân, đường nét đứt) và số ca tử vong (trên 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 Mỹ.

Tỷ lệ tử vong ca bệnh trong số các nhân viên y tế và các nhóm dân cư được xác định rõ

Trong các nhóm dân cư được theo dõi tốt, là các nhóm luôn được báo cáo hoặc đa số có thể xác định được, tỷ lệ tử vong có thể phản ánh tốt hơn CFR thật sự của COVID-19. Điều này áp dụng cho các nhân viên chăm sóc sức khỏe (HCW) nhưng cũng áp dụng cho các quần thể được xác định rõ ràng (có giới hạn). Tỷ lệ tử vong thấp trong các quần thể này là đáng chú ý.

Trong 1 nghiên cứu lớn về 3,387 nhân viên y tế từ Trung Quốc bị nhiễm SARS-CoV-2, chỉ có 23 người chết, tương ứng với tỷ lệ tử vong là 0,68%. Độ tuổi trung bình là 55 tuổi (từ 29 đến 72) và 11 trong số 23 nhân viên y tế tử vong là những người đi làm lại sau khi nghỉ hưu (Zhan 2020). Các nghiên cứu hiện có ở Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ tương tự, ước tính tỷ lệ tử vong là 0.3-0.6% (CDC 2020). Trong số 27 nhân viên y tế tử vong vì COVID-19 đến giữa tháng 4, có 18 người đã trên 54 tuổi. Nói chung, tỷ lệ tử vong thấp có lẽ là do trong thực tế các nhân viên y tế thường trẻ và khỏe mạnh hơn, nhưng cũng có thể do họ được xét nghiệm sớm và thường xuyên hơn.

Chúng ta cũng sẽ hiểu thêm từ các ổ dịch giới hạn ảnh hưởng đến quần thể đồng nhất, chẳng hạn như tàu du lịch và tàu sân bay. Các ổ dịch trên những quần thể nhỏ trôi nổi này, tuy không may, nhưng cung cấp rất nhiều thông tin, chúng cho biết rất nhiều điều về sự lây truyền và diễn tiến tự nhiên của dịch bệnh trong các quần thể đã được xác định rõ. Hai nghiên cứu lớn theo kiểu "thực địa ngẫu nhiên không tự nguyện" đang diễn ra: khoảng 1,140 thủy thủ bị mắc bệnh trên tàu sân bay Mỹ Theodore Roosevelt (một binh sĩ đã chết, chín người phải nhập viện) và hơn 1,080 bệnh nhân COVID-19 trên tàu sân bay Pháp Charles de Gaulle. Những quần thể này có lẽ còn trẻ khỏe và tương đồng nhiều hơn với dân số chung. Điều tra chi tiết sẽ trình bày sau.

Dữ liệu giá trị nhất dường như đến từ tàu Diamond Princess. Tính đến ngày 31 tháng 5, tổng số người nhiễm bệnh lên tới 712 người và 13 bệnh nhân đã tử vong vì căn bệnh này dẫn đến CFR là 1.8%. Tuy nhiên, tỷ lệ này có thể tăng lên, vì ít nhất 4 bệnh nhân đang trong tình trạng nguy kịch (Moriarty 2020). Đáng chú ý, khoảng 75% bệnh nhân trên tàu Diamond Princess trên 60 tuổi, nhiều người trong số họ đã tám mươi. Dự báo tỷ lệ tử vong của Diamond Princess theo cấu trúc tuổi của dân số chung, rõ ràng là tỷ lệ tử vong có thể thấp hơn nhiều trong các quần thể lớn hơn khác. Tử vong sẽ nằm trong khoảng 0.2-0.4%.

Tuổi cao

Từ lúc bắt đầu đại dịch, "cao tuổi" đã được xác định là yếu tố nguy cơ cao 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 biểu hiện triệu chứng (mẫn cảm) và tiên lượng (nguy cơ tử vong), gấp nhiều lần trong mỗi trường hợp (Wu 2020). Báo cáo tóm tắt từ CDC Trung Quốc cho thấy tỷ lệ tử vong là 2.3%, tương ứng 1,023 trong số 44,672 trường hợp mắc bệnh (Wu 2020). Tỷ lệ tử vong tăng rõ rệt ở người lớn tuổi. Trong các ca nhiễm từ 70 đến 79 tuổi, CFR là 8.0% và con số này ở những người từ 80 tuổi trở lên là 14.8%.

Trong những tuần gần đây, điều này đã được thấy và xác nhận bởi hầu hết các nghiên cứu được công bố trên toàn thế giới. Ở hầu hết các quốc gia, nhóm tuổi từ 80 trở lên có hơn 90% các trường hợp tử vong.

- Trong một phân tích lớn về dich ở Anh với 20,133 bệnh nhân, tuổi trung vị của 5,165 bệnh nhân (26%) đã tử vong tại bệnh viện do COVID-19 là 80 (Docherty 2020).
- Trong số 1,591 bệnh nhân chuyển vào ICU ở Lombardy, Italy, các bệnh nhân lớn tuổi (> 63 tuổi) có tỷ lệ tử vong cao hơn rõ rệt so với các bệnh nhân trẻ tuổi (36% so với 15%). Trong số 362 bệnh nhân trên 70 tuổi, tỷ lệ tử vong là 41% (Grasselli 2020).
- Theo Viện Sức khỏe Quốc gia Ý, một phân tích về 2,003 ca tử vong đầu tiên, tuổi trung vị là 80.5 tuổi. Chỉ có 17 (0.8%) ca từ 49 tuổi trở xuống và 88% trên 70 tuổi (Livingston 2020).
- Phân tích chi tiết về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở các điểm nóng dịch bệnh tại Ý cho thấy có sự chênh lệch lớn về tử vong do mọi nguyên nhân so với các năm trước trong thời kỳ đỉnh điểm chủ yếu là do sự gia tăng tử vong ở người già, đặc biệt là ở nam giới (Piccininni 2020, Michelozzi 2020).
- Trong 5,700 bệnh nhân nhập viện ở New York, có sự gia tăng đáng kể về tử vong giữa các nhóm tuổi già, 61% (122/199) ở nam và 48% (115/242) ở phụ nữ (Richardson 2020).
- Trong một báo cáo ổ dịch ở Quận King, Washington, tổng cộng có 167 ca bệnh, 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 thăm bệnh. Tỷ lệ tử vong trong nhóm bệnh nhân là 33.7% (34 trên 101) và nhân viên y tế là 0% (McMichael 2020).

Không còn nghi ngờ gì nữa, tuổi già là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với tỷ lệ tử vong. Các quốc gia thất bại trong việc bảo vệ dân số già vì những lý do khác nhau (như Ý, Bỉ hoặc Thụy Điển) đang phải đối mặt với CFR cao hơn, trong khi những quốc gia không có nhiều bệnh nhân lớn tuổi (như Hàn Quốc, Singapore, Úc) tỷ lệ thấp hơn rõ rệt.

Những yếu tố nguy cơ bệnh nặng khác

Bên cạnh tuổi già, nhiều yếu tố nguy cơ về bệnh nặng và tử vong đã được đánh giá trong đại dịch này. Các nghiên cứu ban đầu từ Trung Quốc đã chỉ ra các bệnh kèm như tăng huyết áp, tim mạch và đái tháo đường có liên quan đến bệnh nặng và tử vong (Guan 2020). Trong số 1,590 bệnh nhân nhập viện ở Trung Quốc đại lục, sau khi hiệu chỉnh theo tuổi và tình trạng hút thuốc, COPD (tỉ số rủi ro 2.7), đái tháo đường (1.6), tăng huyết áp (1.6) và bệnh lý ác tính (3.5) là các yếu tố nguy cơ của bệnh. Hàng tá các nghiên cứu chuyên sâu hơn cũng đã chỉ ra những yếu tố nguy cơ (Shi 2020, Zhou 2020). Có rất nhiều thang điểm đánh giá nguy cơ chủ yếu được đề xuất bởi các nhà nghiên cứu Trung Quốc và chúng tôi không thể thảo luận ở đây. Những thang điểm này chủ yếu bắt nguồn các dữ liệu không được kiểm soát, và mối liên hệ về lâm sàng còn hạn chế.

Trong những tuần gần đây, một số nghiên cứu được thực hiện bên ngoài Trung Quốc đã phát hiện ra rằng béo phì là một yếu tố nguy cơ quan trọng (Goyal 2020, Petrilli 2019). Trong số 393 bệnh nhân đầu tiên liên tiếp nhập viện tại hai bệnh viện ở thành phố New York, bệnh nhân béo phì có nhiều nguy cơ phải thở máy hơn. Béo phì cũng là một yếu tố nguy cơ quan trọng ở Pháp (Caussy 2020) hoặc ở Singapore, đặc biệt là ở những bệnh nhân trẻ tuổi hơn (Ong 2020). Hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ đang được thảo luận, cũng như COPD, các bệnh về thận và nhiều bệnh khác. Trong số 1,150 người trưởng thành mắc COVID-19 nhập viện ở hai bệnh viện NYC vào tháng 3 thì tuổi cao, bệnh tim mãn tính (điều chỉnh HR 1.76) và bệnh phổi mãn tính (2.94) có liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong tại bệnh viện (Cummings 2020).

Nguồn dữ liệu lớn nhất được ghi lại cho đến thời điểm này từ các nơi khác nhau trên thế giới được trình bày trong Bảng 3. Một phát hiện nổi bật của những nghiên cứu này là tỷ lệ tử vong thấp hơn ở bệnh nhân nữ. Có một số bằng chứng cho thấy có sự khác biệt về giới tính trong các đặc điểm lâm sàng, tiên lượng và bệnh kèm ít ảnh hưởng ở nữ giới hơn (Meng 2020). Người ta đã suy đoán rằng nguy cơ mắc bệnh cao hơn ở nam giới là do sự hiện diện của tình trạng viêm hệ thống trên cận lâm sàng, hệ thống miễn dịch bị suy giảm, điều hoà thấp của ACE2 và gia tăng già hoá sinh học (Bonafè 2020).

Bảng 3. **Tuổi và bệnh nền trong một nghiên cứu lớn** (Docherty 2020), cung cấp các phân tích đa biến và tỉ số rủi ro (Hazard Ratios).

	UK, n = 15,194
Tỉ số rủi ro (95% CI)	**Tử vong**
Tuổi 50-59 vs < 50	2.63 (2.06-3.35)
Tuổi 60-69 vs < 50	4.99 (3.99-6.25)
Tuổi 70-79 vs < 50	8.51 (6.85-10.57)
Tuổi	11.09 (8.93-13.77)
Nữ giới	0.81 (0.75-0.86)
Bệnh tim mạn tính	1.16 (1.08-1.24)
Bệnh phổi mạn tính	1.17 (1.09-1.27)
Bệnh thận mạn tính	1.28 (1.18-1.39)
Tăng huyết áp	
Đái tháo đường	1.06 (0.99-1.14)
Béo phì	1.33 (1.19-1.49)
Rối loạn thần kinh mạn tính	1.18 (1.06-1.29)
Mất trí nhớ	1.40 (1.28-1.52)
Bệnh lý ác tính	1.13 (1.02-1.24)
Bệnh gan trung bình/nặng	1.51 (1.21-1.88)

Vấn đề chính của tất cả các nghiên cứu được công bố cho đến nay là dữ liệu không được kiểm soát có thể gây nhiễu và không chứng minh được nguyên nhân. Thậm chí quan trọng hơn: Các con số càng lớn, định nghĩa về bệnh kèm càng không chính xác. Bệnh tim mạch mạn tính là gì? Tăng huyết áp nhẹ và được kiểm soát tốt hay bệnh cơ tim nặng? Biểu hiện lâm sàng và mối liên hệ của một bệnh kèm nhất định có thể không đồng nhất (xem thêm chương về bệnh kèm).

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các yếu tố xã hội học đóng vai trò quan trọng. Nhiều nghiên cứu đã không điều chỉnh cho các yếu tố này. Ví dụ, trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn gồm 3,481 bệnh nhân ở Louisiana, bảo hiểm cộng đồng (Medicare hoặc Medicaid), sống ở nơi có thu nhập thấp và béo phì có liên quan đến việc tăng tỷ lệ nhập viện (Price-Haywood 2020). Một cuộc điều tra cẩn thận về dịch tại NYC cho thấy rằng, Bronx, nơi dân tộc thiểu

số chiếm tỷ lệ cao nhất, hầu hết người dân ở đó sống trong nghèo đói và trình độ học vấn thấp nhất, có tỷ lệ nhập viện và tử vong do COVID-19 cao hơn (gần hai lần) so với 4 quận khác của NYC Brooklyn, Manhattan, Queens và Đảo Staten (Wadhera 2020).

Tóm lại, các nghiên cứu lớn cho thấy tỉ số rủi ro của tử vong tăng nhẹ đối với nhiều bệnh kèm (bảng 3). Tuy nhiên, dường như hầu hết bệnh nhân có bệnh nền có khả năng kiểm soát và loại bỏ được virus. Bệnh nền đóng vai trò chính ở những người không thể phục hồi và kiểm soát nhiễm trùng đường hô hấp trên và những người có biểu hiện viêm phổi. Hậu quả của COVID-19 gây ra không chỉ ở phổi mà còn nhiều cơ quan khác, bao gồm mạch máu, tim và thận (tổng quan hay bởi Wadman 2020), có vẻ hợp lí rằng giảm chức năng tim mạch và phổi sẽ cải thiện kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân này.

Tuy nhiên, tại thời điểm này, chúng ta chỉ có thể suy đoán chính xác vai trò của bệnh kèm và cơ chế bệnh sinh của chúng trong việc góp phần vào mức độ trầm trọng của bệnh.

Có sự nhạy cảm cao hơn đối với bệnh? Trong một nghiên cứu lớn dựa trên nhóm dân cư tại Ý, bệnh nhân mắc COVID-19 có tỉ lệ mắc các bệnh và hội chứng tim mạch (tăng huyết áp, bệnh mạch vành, suy tim, bệnh thận mạn tính) cao hơn. Tỉ lệ mắc bệnh cũng gia tăng ở những bệnh nhân nhập viện trước đó vì bệnh tim mạch hoặc không phải bệnh tim mạch (Mancia 2020). Một nghiên cứu lớn ở Anh tìm thấy 1 vài bằng chứng của các yếu tố xã hội liên quan đến xét nghiệm dương tính, bao gồm sự thiếu thốn, mật độ dân số, chủng tộc và bệnh thận mạn (Lusignan 2020). Tuy nhiên, ngay cả những nghiên cứu được tiến hành tốt cũng không thể loại trừ hoàn toàn (có lẽ mạnh) các sai số nghi ngờ về chẩn đoán. Bệnh nhân có bệnh kèm có khả năng biểu hiện cao hơn cho việc đánh giá và lựa chọn xét nghiệm SARS-CoV-2 theo hướng dẫn. Với số lượng lớn các vụ dịch tại bệnh viện, họ có khả năng mắc bệnh cao hơn, chỉ vì tỉ lệ nhập viện cao hơn.

Yếu tố cơ địa/di truyền có sẵn

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, mà mức độ bệnh nặng không phải do tuổi tác hay bất kỳ bệnh kèm 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 Time line). Cho đến nay, chỉ mới có những giả định. Sự không đồng nhất đáng kể của mô hình bệnh tật từ quan điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, và mô bệnh học đã đưa đến suy đoán về những phản ứng đặc trưng của

các cá nhân có thể liên quan đến khác biệt di truyền của mỗi cá thể (von der Thusen 2020). 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 nền (Yousefzadegan 2020).
- Trong một khám nghiệm tử thi 21 trường hợp mắc COVID-19, 65% bệnh nhân đã tử vong có nhóm máu A. Nhóm máu A có thể liên quan đến suy vi tuần hoàn phổi và rối loạn đông máu. Một lời giải thích khác có thể là sự tương tác trực tiếp giữa kháng nguyên A và protein S virus, do đó tạo điều kiện cho virus xâm nhập qua ACE2 (Menter 2020).
- Các nhà nghiên cứu Anh đã điều tra về mối liên quan giữa các alen ApoEe4 và mức độ nặng của COVID-19, sử dụng dữ liệu UK Biobank (Kuo 2020). Đồng hợp tử ApoEe4e4 có nhiều khả năng dương tính với xét nghiệm COVID-19 (tỉ lệ chênh 2.31, 95% CI: 1.65-3.24) so với đồng hợp tử e3e3. Alen ApoEe4e4 tăng nguy cơ mắc COVID-19 nặng, không phụ thuộc vào sa sút trí tuệ, bệnh lí tim mạch và đái tháo đường typ 2 trước đó. Quan sát thú vị này cần được xác nhận lại (và được giải thích).

Ngoài khuynh hướng di truyền, các lý do khả dĩ khác về diễn tiến bệnh nặng cần được xem xét: liều lượng phơi nhiễm virus (có thể cao đối với Lý Văn Lượng?), con đường mà virus xâm nhập vào cơ thể, cuối cùng là độc lực của mầm bệnh và khả năng miễn dịch có được (một phần) từ các bệnh do virus trước đó. Nếu bạn hít phải một lượng lớn virus, dẫn đến sự tăng nhanh số lượng của virus trong hệ thống phổi, điều này tồi tệ hơn nhiều so với việc dính một lượng nhỏ virus từ tay vào mũi. Trong những trường hợp này, hệ thống miễn dịch ở đường hô hấp trên có thể có nhiều thời gian hơn để giới hạn sự lây lan xa hơn đến phổi và các cơ quan khác. Nhưng điều này vẫn chỉ là suy đoán và cần được điều tra kỹ hơn trong những tháng tới.

Quá tải hệ thống y tế

Tỷ lệ tử vong cũng có thể cao hơn trong các tình huống mà bệnh viện không thể cung cấp sự chăm sóc tích cực cho tất cả các bệnh nhân cần đến, đặc biệt là hỗ trợ thở máy. 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 các 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 đã 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 hồi sức tích cực – một dấu hiệu rõ ràng cho sự sụp đổ của hệ thống y tế. Các quốc gia hoặc khu vực khác sẽ sớm phải đối mặt với tình trạng tương tự.

Tái hoạt động, tái nhiễm virus

Có một số báo cáo về các bệnh nhân bị 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 hoạt động hoặc tái nhiễm virus. Tuy nhiên, sau khi kiểm tra kỹ hơn các báo cáo này, không có bằng chứng thuyết phục cho sự tái hoạt động hoặc tái nhiễm virus, mà nhiều khả năng là vì các lý do khác. Các vấn đề về phương pháp PCR luôn phải được xem xét; kết quả có thể dao động đáng kể (Li 2020). Thu thập hoặc lưu trữ bệnh phẩm 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 giá trị thấp và tải lượng virus giảm mạnh ở giai đoạn cuối của bệnh (Wölfel 2020). Nó cũng phụ thuộc vào loại xét nghiệm được sử dụng, ngưỡng phát hiện là từ vài trăm đến vài nghìn bản sao virus/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 PCR âm tính tại bệnh viện (Yuan 2020). Trung bình, thời gian giữa lần xét nghiệm âm tính cuối cùng và lần xét nghiệm dương tính đầu tiên là 7.3 ngày (độ lệch chuẩn 3.9). Không có sự khác biệt đối với những bệnh nhân vẫn âm tính. Điều này và khoảng thời gian ngắn cho thấy ở những bệnh nhân này, khó có khả năng virus tái kích hoạt.

Ngoài ra, các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng việc tái nhiễm là rất khó xảy ra (Chandrashekar 2020). Sau khi thanh thải virus và vào ngày thứ 35 sau khi nhiễm virus ban đầu, 9 con khỉ vàng (rhesus macaques) đã được tiêm cùng một lượng virus như lần gây nhiễm trùng tiên phát. RNA virus được quan sát rất hạn chế ở BAL vào ngày thứ nhất, không phát hiện thấy RNA virus ở các mốc thời gian tiếp theo. Những dữ liệu này cho thấy nhiễm SARS-CoV-2 tạo ra miễn dịch bảo vệ chống lại sự tái phơi nhiễm ở loài linh trưởng không phải người.

Sự tái kích hoạt cũng như sớm tái phát lại thì không thường thấy, đặc biệt là đối với virus 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 mặt lâm sàng. Hiện tượng này có thể đã bị đánh giá 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 sự mắc bệnh lại 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 các bệnh nhân 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 già không phải là yếu tố nguy cơ chính nhưng cũng không phải là duy nhất. Gần đây, một bệnh nhân 106 tuổi mắc COVID-19 đã hồi phục hoàn toàn ở Anh. Phải làm rõ cơ chế mà bệnh kèm (và các thuốc đang sử dụng) làm tăng nguy cơ diễn tiến bệnh nặng như thế nào. Các nghiên cứu di truyền và miễn dịch học phải làm rõ được tính nhạy cảm và các yếu tố cơ địa /di truyền có sẵn đối với cả giai đoạn 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

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 21. PubMed: https://pubmed.gov/32437596. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432

Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatadasari I, et al. **Thrombocytopenia as an initial manifestation of Covid-19; Case Series and Literature review**. Br J Haematol. 2020 May 5. PubMed: https://pubmed.gov/32369609. Full-text: https://doi.org/10.1111/bjh.16769

Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. **Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series**. BMJ. 2020 May 29;369:m1996. PubMed: https://pubmed.gov/3247188 4. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1996

Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Tas NR. **Ibuprofen and thromboembolism in SARS-COV2**. J Thromb Haemost. 2020 May 16. PubMed: https://pubmed.gov/32415902. Full-text: https://doi.org/10.1111/jth.14901

Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility**. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2081-2090. PubMed: https://pubmed.gov/32329971. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457

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

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

Bolay H, Gul A, Baykan B. **COVID-19 is a Real Headache!** Headache 2020 May 15. PubMed: https://pubmed.gov/32412101. Full-text: https://doi.org/10.1111/head.13856

Bonafè M, Prattichizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. **Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes**. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 May 3:S1359-6101(20)30084-8. PubMed: https://pubmed.gov/32389499. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005

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

Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. **Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19**. NEJM May 5, 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2013656. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013656?query=featured_home

Caussy C, Pattou RF, Wallet F, et al. **Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France**. Lancet Diabetes Endocrinology 2020, May 18. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1 – https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30160-1/fulltext

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.

Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques**. Science. 2020 May 20:eabc4776. PubMed: https://pubmed.gov/32434946. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.abc4776

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 R, Liang W, Jiang M, et al. **Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China**. Chest. 2020 Apr 15. pii: S0012-3692(20)30710-8. PubMed: https://pubmed.gov/32304772. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010

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

Connors JM, Levy JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation**. Blood. 2020 Apr 27. PubMed: https://pubmed.gov/32339221. Full-text: https://doi.org/10.1182/blood.2020006000

Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. **Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 6. PubMed: https://pubmed.gov/32374956. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459

Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. **Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study**. Lan-

cet. 2020 May 19:S0140-6736(20)31189-2. PubMed: https://pubmed.gov/32442528. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2

Deshpande C. **Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism?** Annals Int Med 2020, May 15. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-3255

Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. **Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection**. JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. PubMed: https://pubmed.gov/32352487. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20** 133 UK patients in hos
covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020 May 22; 369:m1985. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1985 –https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20** 133 UK patients in hos
covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020 May 22; 369:m1985. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1985 –https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985

Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. **Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study**. Eur Respir J. 2020 Apr 8. PubMed: https://pubmed.gov/32269088. Full-text: https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020

Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. **Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19**. Gut. 2020 Apr 20. PubMed: https://pubmed.gov/32312790. Full-text: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388

Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. **Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak**. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32339703. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093

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

Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases**. Br J Dermatol. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32348545. Full-text: https://doi.org/10.1111/bjd.19163

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

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

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** JAMA. 2020 Apr 6;323(16):1574-81. PubMed: https://pubmed.gov/32250385. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394

Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. **Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography**. Radiology. 2020 Apr 23. PubMed: https://pubmed.gov/32324103. Full-text: https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544

Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk**. Lancet. 2020 May 21:S0140-6736(20)31181-8. PubMed: https://pubmed.gov/32446324. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8

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

Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19**. Neurology. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32303650. Full-text: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619

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

Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. **High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study**. Intensive Care Med. 2020 May 4. pii: 10.1007/s00134-020-06062-x. PubMed: https://pubmed.gov/32367170. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x

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

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

Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al. **T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19**. J Infect Dis. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32379887. Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252

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

Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. **APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort**. The Journals of Gerontology: May 26, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131

Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes**. Science 01 May 2020. Full-text: 10.1126/science.abc1669 – https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/30/science.abc1669

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, Hans S, et al. **Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19**. Annals Int Med 2020, May 26. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-2428

Li Y, Zhao K, Wei H, et al. **Dynamic Relationship Between D-dimer and COVID-19 Severity**. Br J Haematol 2020 May 18. Full-text: https://doi.org/10.1111/bjh.16811 – https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16811

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

Liang W, Liang H, Ou L, et al. **Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19**. JAMA Intern Med. Published online May 12, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033

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

Luo X, Zhou W, Yan X, et al. **Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 May 23:ciaa641. PubMed: https://pubmed.gov/32445579. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641

Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study**. Lancet Inf Dis 2020, May 15. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6

Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. **Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019**. Critical Care Medicine May 27, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004466

Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. **How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic. JAMA Dermatol**. 2020 Apr 30. PubMed: https://pubmed.gov/32352485. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1438

Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: https://pubmed.gov/32356627. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923

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

Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. **Retinal findings in patients with COVID-19.** Lancet. 2020 May 12. pii: S0140-6736(20)31014-X. PubMed: https://pubmed.gov/32405105. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X

Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. **Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection**. Oral Dis. 2020 May 5. PubMed: https://pubmed.gov/32369674. Full-text: https://doi.org/10.1111/odi.13382

Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. **Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients**. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 16. PubMed: https://pubmed.gov/32305439. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044

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 Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients**. PLOS Pathogens 2020, April 28, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520

Menni C, Valdes AM, Freidin MB et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19**. Nat Med 2020, May 11. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2

Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. **Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction**. Histopathology. 2020 May 4. PubMed: https://pubmed.gov/32364264. Full-text: https://doi.org/10.1111/his.14134

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

Michelozzi P, de'Donato F, Scortichini M, et al. **Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020**. Euro Surveill. 2020 May. PubMed: https://pubmed.gov/32431289. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.2000620

Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. **Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19**. J Thromb Haemost. 2020 May 5. PubMed: https://pubmed.gov/32369666. Full-text: https://doi.org/10.1111/jth.14888

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

Noh JY, Yoon JG, Seong H, et al. **Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration**. J Infect. 2020 May 21:S0163-4453(20)30310-8. PubMed: https://pubmed.gov/32445728. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.035

Ong SW, Young BE, Leo YS. **Association of higher body mass index (BMI) with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in younger patients**. Clinical Infectious Diseases 2020, May 8. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa548

Oxley J, Mocco J, Majidi S, et al. **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young**. NEJM April 28, 2020. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009787

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

Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. **Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study**. BMJ. 2020 May 22. PubMed: https://pubmed.gov/32444366. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1966

Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. **Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort**. Hepatology. 2020 May 30. PubMed: https://pubmed.gov/32473607. Full-text: https://doi.org/10.1002/hep.31404

Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study**. BMJ. 2020 May 14. PubMed: https://pubmed.gov/32409488. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1835

Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. **Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence**. Circulation. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32330083. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430

Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. **Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 27. PubMed: https://pubmed.gov/32459916. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686

Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2**. NEJM May 13, 2020 Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400

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

Quintana-Castanedo L, Feito-Rodriguez M, Valero-Lopez I, Chiloeches-Fernandez C, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P. **Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection**. JAAD Case Rep. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32352022. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.04.026

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area**. JAMA. 2020 Apr 22;323(20):2052-9. PubMed: https://pubmed.gov/32320003. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775

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

Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic.** Lancet Psychiatry. 2020 May 18:S2215-0366(20)30203-0. PubMed: https://pubmed.gov/32437679. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0

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

Sanchez A, Sohier P, Benghanem S, et al. **Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection**. JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. PubMed: https://pubmed.gov/32352486. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704

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

Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. **COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure**. Thromb Haemost. 2020 Apr 21. PubMed: https://pubmed.gov/32316063. Full-text: https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018

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

Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. **Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2**. N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32302082. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19**. Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. PubMed: https://pubmed.gov/32325026. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

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

von der Thusen J, van der Eerden M. **Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia**. Eur J Clin Invest. 2020 Apr 30. PubMed: https://pubmed.gov/32353898. Full-text: https://doi.org/10.1111/eci.13259

Wadhera RK, Wadhera P, Gaba P, et al. **Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs**. April 29, 2020. AMA. Published online April 29, 2020. Full-text: https://jamanetwork.com/journals/jama/ fullarticle/2765524

Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al. **A rampage through the body**. Science 24 Apr 2020: Vol. 368, Issue 6489, pp. 356-360. Full-text: https://science.sciencemag.org/content/368/6489/356

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, Tong J, Qin Y, et al. **Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-COV-2 infected individuals outside of Wuhan, China**. Clin Infect Dis. 2020 May 22. PubMed: https://pubmed.gov/32442265. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa629

Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. **Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study**. Ann Intern Med. 2020 May 6. PubMed: https://pubmed.gov/32374815. Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-2003

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

Yang R, Gui X, Xiong Y, et al. **Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. JAMA Netw Open, May 27. 2020;3(5):e2010182. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10182i

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

Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. **Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: https://pubmed.gov/32294342. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2005696

Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. **Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome**. Circulation 2020 May 18. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702

Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19**. Nature. 2020 May 20. PubMed: https://pubmed.gov/32434211. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0

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

Zhou J, Li C, Liu X et al. **Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2**. Nat Medicine 2020. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6

Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. **Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review**. JAMA Neurology May 29, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065

8. Điều trị

Christian Hoffmann

Số lượng người nhiễm SARS-CoV-2 đang gia tăng nhanh chóng. Khoảng 5-10% tổng số ca nhiễm là các trường hợp nặng, nguy hiểm đến tính mạng, do đó rất cần 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 virus 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-coronavirus 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). Đến ngày 31 tháng 5, các con số này đã tăng lên 1844, 926 và 126.

Có nhiều hướng tiếp cận khác nhau trong việc điều trị COVID-19: các hoạt chất kháng virus 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. 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". Lưu ý, điều này vẫn không đổi trong vài tuần vừa qua. Vẫn chưa có thuốc nào làm giảm tỉ lệ tử vong.

Tuy nhiên, 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) và việc thu tuyển bệnh nhân vào các thử nghiệm lâm sàng không phải nơi nào cũng làm được. 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 virus**	
	RdRp Inhibitors	Remdesivir, Favipiravir (và Ribavirin, Sofosbuvir)
	Protease Inhibitors	Lopinavir/r
2.	**Ức chế sự xâm nhập của virus**	
	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
	Điều hòa miễn dịch	Interferon, Anakinra
	Miễn dịch thụ động	Huyết tương từ người khỏi bệnh, kháng thể đơn dòng

Ức chế tổng hợp RNA virus

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 virus dẫn đến việc kết thúc sớm quá trình tổng hợp virus. 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 virus 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 virus 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 virus cũng như 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 virus (Agostini 2018). Điều tương tự cũng được tìm thấy ở virus 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 trên hơn 1.000 bệnh nhân COVID-19 từ nhẹ đến nặng. 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. Các thử nghiệm lâm sàng quan trọng được liệt kê bên dưới:

- Chương trình sử dụng đặc cách (Compassionate Use Program): đây là một báo cáo hàng loạt ca riêng lẻ (Grein 2020) trên một số bệnh nhân (chỉ 53/61 bệnh nhân được phân tích) với mức độ nặng của bệnh khác nhau. Một số bệnh nhân cải thiện, một số khác thì không: cho thấy có nhiễu ngẫu nhiên. Chúng tôi tin rằng, vì nhiều lí do, báo cáo hàng loạt ca này được đăng trên tạp chí New England Journal of Medicine là một câu chuyện cảnh báo về "khoa học vội vã" – ~~khơi gợi~~ làm dấy lên những kì vọng sai lầm. Lẽ ra, ~~nên trì hoãn~~ việc xuất bản nên được trì hoãn.
- NCT04257656: đây là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm được thực hiện từ ngày 06 tháng Hai đến ngày 13 tháng Ba tại mười bệnh viện ở Vũ Hán (Wang 2020). Tổng cộng 237 bệnh nhân viêm phổi, với độ bão hòa oxy từ 94% trở xuống khi thở khí phòng và trong vòng 12 ngày kể từ lúc

khởi phát triệu chứng, được phân nhóm ngẫu nhiên cho liệu trình 10 ngày truyền tĩnh mạch hoặc giả dược. Cải thiện lâm sàng được định nghĩa là số ngày tính đến lúc giảm 2 điểm trên thang đo lâm sàng 6 mức (từ 1 = xuất viện đến 6 = tử vong) hoặc xuất viện khỏe mạnh, tùy vào sự kiện nào đến trước. Bệnh nhân có tuổi trung bình 65 tuổi (IQR 56-71), nam chiếm tỉ lệ cao hơn (56%) và nhiều người được điều trị đồng thời với lopinavir (28%) và corticosteroids. Thử nghiệm lâm sàng này không đạt được cỡ mẫu đã định do ổ dịch ở Trung Quốc đã được kiểm soát. Tuy nhiên, Remdesivir không ảnh hưởng đến Cải thiện lâm sàng (hazard ratio 1,23, 95% CI 0,87-1,75). Tỉ lệ cải thiện là 27% so với 23% tại ngày thứ 14 và 65% so với 58% tại ngày thứ 28. Tại ngày thứ 28, tỉ lệ tử vong là 14% so với 13%. Đáng chú ý, nồng độ virus giảm tương đương nhau ở cả hai nhóm. Một số bệnh nhân phải ngừng ~~bị dừng~~ ~~thuốc~~ Remdesivir sớm do các biến cố bất lợi (12% so với 5%, chủ yếu là các triệu chứng tiêu hóa và tăng men gan). Thông điệp tích cực từ thử nghiệm lâm sàng này đó là thời gian hồi phục ngắn hơn "về mặt con số" ở nhóm dùng Remdesivir so với nhóm giả dược, đặc biệt là ở các bệnh nhân được điều trị trong vòng 10 ngày đầu kể từ thời điểm khởi phát triệu chứng.

- SIMPLE 1: trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nhãn mở, Pha III trên 397 bệnh nhân nhập viện mắc COVID-19 nặng và không cần đến thở máy xâm lấn, cải thiện lâm sàng tại thời điểm ngày thứ 14 là 64% ở nhóm dùng Remdesivir 5 ngày và 54% ở nhóm dùng 10 ngày (Goldman 2020). Sau khi hiệu chỉnh các thông số mất cân bằng (có ý nghĩa thống kê ~~đáng kể~~) về độ nặng của bệnh, kết cục của hai nhóm là như nhau. Các biến cố bất lợi phổ biến là buồn nôn (9%), suy hô hấp tiến triển nặng lên (8%), tăng ALT (7%), và bón (7%). Vì thử nghiệm này không có nhóm giả dược, nghiên cứu này không được dùng để đánh giá hiệu quả của Remdesivir. Giai đoạn mở rộng nghiên cứu sẽ tuyển thêm 5.600 (!) bệnh nhân trên toàn cầu.
- ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial – thử nghiệm lâm sàng kiểu thích nghi về điều trị COVID-19 ~~thích nghi~~): Nghiên cứu mù đôi, Pha III, phân nhóm ngẫu nhiên 1063 bệnh nhân COVID-19 trên khắp thế giới sử dụng Remdesivir hoặc giả dược, đưa ra kết luận ngắn gọn: "Remdesivir vượt trội hơn giả dược trong việc rút ngắn thời gian hồi phục ở người trưởng thành mắc COVID-19 có bằng chứng nhiễm trùng đường hô hấp dưới." (Beigel 2020). Thời gian hồi phục trung vị là 11 ngày so với 15 ngày. Lợi ích ghi nhận rõ nhất ở bệnh nhân có điểm độ nặng nền là 5 (cần hỗ trợ oxy, nhưng không phải oxy lưu lượng cao). Ở bệnh nhân cần phải thông khí cơ học hoặc ECMO, hầu như không có hiệu quả (dù số ca bệnh là

khá nhỏ). Giới tính, chủng tộc, tuổi hoặc thời gian có triệu chứng không ảnh hưởng tới kết quả. Phân tích Kaplan-Meier ước tính tỉ lệ tử vong trong 14 ngày là 7,1% và thấp hơn (không có ý nghĩa thống kê) ở nhóm Remdesivir so với 11,9% ở nhóm giả dược (hazard ratio cho tử vong: 0,7; 95% CI, 0,47-1,04). Đây là các kết quả sơ bộ. Phân tích đầy đủ của toàn bộ dân số nghiên cứu sẽ được công bố sớm.

Điều gì sẽ diễn ra tiếp theo? Nhiều thử nghiệm lâm sàng tiếp theo đang được thực hiện. Một số đã bị đình chỉ như NCT04252664, một thử nghiệm lâm sàng ở người lớn mắc COVID-19 nhẹ đến trung bình, vì trong các tuần vừa rồi không có bệnh nhân thỏa điều kiện để tuyển vào nghiên cứu. Thử nghiệm lâm sàng SIMPLE thứ hai, NCT04292730 (GS-US-540-5774) có lẽ là nghiên cứu thú vị nhất, đánh giá hiệu quả của hai liệu trình điều trị remdesivir so với điều trị tiêu chuẩn trên 600 bệnh nhân COVID-19 mức độ trung bình, trong đó tình trạng lâm sàng được đánh giá trên thang-đo-7-bậc vào ngày 11. Nghiên cứu dự định sẽ hoàn thành trong tháng 5 năm 2020. Nghiên cứu INSERM ở Pháp đã được khởi động để đánh giá hiệu quả của remdesivir và các thuốc khác, sử dụng đề cương tổng quát (SOLIDARITY) phát triển bởi WHO. Nghiên cứu này (NCT04315948) là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, thích nghi, phân nhóm ngẫu nhiên nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của các thuốc điều trị COVID-19 trên người trưởng thành mắc bệnh phải nằm viện. Người trưởng thành nhập viện vì COVID-19 nặng sẽ được phân nhóm ngẫu nhiên vào một trong bốn nhánh, bao gồm điều trị tiêu chuẩn, remdesivir, lopinavir/r kèm interferon β-1a và hydroxychloroquine.

Hiện tại, Ủy ban chế phẩm y khoa dùng trên con người (Committee for Medicinal Products for Human Use – CMPH) đã bắt đầu "xem xét linh động" các dữ liệu. Qua đó giúp đẩy nhanh việc đánh giá các thuốc nghiên cứu triển vọng giữa tình trạng y tế công cộng khẩn cấp nhưng không đồng nghĩa rằng lợi ích của chúng vượt hẳn rủi ro. Cấp phép sử dụng khẩn cấp (Emergency Use Authorization – EUA) cho phép việc sử dụng remdesivir chỉ trong trường hợp khẩn cấp COVID-19; remdesivir vẫn là một thuốc nghiên cứu và chưa được cấp phép của FDA. Bảng thông tin cụ thể dành cho các nhân viên y tế có thể xem tại đây: FDA 2020.

Favipiravir

Favipiravir là một thuốc kháng virus phổ rộng khác, có tác dụng ức chế RdRp và đã được chấp thuận cho điều trị cúm ở Nhật Bản (nhưng chưa từng được bán trên thị trường) 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 virus, 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 phân 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, amlodipine, hoặc amitriptyline có thể gây ra các tương tác thuốc. (bài tổng quan: Du 2020) bao gồm dị tật thai nhi khi dùng ở phụ nữ mang thai.

Dữ liệu lâm sàng: Dữ liệu phi-kiểm-soát (Cai 2020) và 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 virus 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 bật 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". Ngày 26 tháng Năm, chính phủ Nhật Bản hoãn việc cấp phép cho thuốc, sau khi phân tích dữ liệu tạm thời với 40 bệnh nhân bởi bên thứ ba cho thấy "vẫn còn quá sớm để đánh giá hiệu quả của thuốc".

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 trên 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 virus 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 31 tháng Năm).

Chất ức chế Protease

Lopinavir

Chất ức chế protease HIV (PI) Lopinavir được xem là có thể ức chế protease 3-chymotrypsin-like của virus corona. Lopinavir/r được dùng bằng đường uống. Để đạt được nồng độ trong huyết tương phù hợp, 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). 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 virus 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). Ngay từ buổi đầu của đại dịch, Lopinavir/r đã được dùng rộng rãi trên lâm sàng, dù chưa có bất kì bằng chứng nào (Chen 2020). Ví dụ, trong số tất cả bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng Remdesivir NCT04257656, 18%

bệnh nhân được dùng Lopinavir/r tại thời điểm thu tuyển vào nghiên cứu (Wang 2020).

Dữ liệu lâm sàng: Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu 280 ca bệnh, việc sử dụng sớm Lopinavir/r và/hoặc Ribavirin mang đến những lợi ích nhất định (Wu 2020). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu nhỏ từ Singapore, Lopinavir/r không ảnh hưởng đến sự thải trừ virus SARS-CoV-2 trên phết mũi họng (Young 2020). Tính đến hiện tại, có hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát (RCT) đã được công bố:

- Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát, nhãn mở đầu tiên với 199 bệnh nhân COVID-19 nặng không tìm thấy bất kì lợi ích lâm sàng nào khi dùng Lopinavir/r 10 đến 17 ngày sau khi bệnh nhân đã khởi phát triệu chứng, so với điều trị tiêu chuẩn (Cao 2020). Tỉ lệ bệnh nhân phát hiện được RNA virus tại nhiều thời điểm khác nhau là tương đồng giữa hai nhóm, gợi ý rằng không có khác biệt rõ rệt về khả năng phát tán khỏi tế bào của virus.
- Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát, nhãn mở, đa trung tâm, pha II tại Hồng Kông đã phân nhóm ngẫu nhiên 127 bệnh nhân COVID-19 từ nhẹ đến nặng (trung bình 5 ngày kể từ lúc khởi phát triệu chứng) để điều trị với Lopinavir/r kết hợp Ribavirin và interferon hoặc chỉ dùng Lopinavir/r (Hung 2020). Kết quả cho thấy sự phối hợp đồng thời cả ba thuốc có thể mang đến lợi ích nhất định nếu được sử dụng sớm (xem bên dưới, interferon). Vì nghiên cứu này không có nhóm chứng (nhóm không sử dụng Lopinavir/r), nghiên cứu này không chứng minh được hiệu quả điều trị của Lopinavir/r.

Ít nhất hai nghiên cứu gợi ý dược động học của Lopinavir trên bệnh nhân COVID-19 có thể khác biệt so với bệnh nhân HIV. Trong cả hai nghiên cứu, nồng độ thuốc ghi nhận được rất cao, vượt nồng độ ở bệnh nhân HIV 2-3 lần (Schoergenhofer 2020, Gregoire 2020). Tuy nhiên, nồng độ Lopinavir-không-gắn-kết-protein đạt được bởi liều chuẩn trong điều trị HIV có thể quá thấp để ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2. Nồng độ EC50 đối với HIV thấp hơn rõ rệt so với SARS-CoV-2. Vẫn cần phải xem xét liệu nồng độ này có đủ để điều trị (sớm) các ca bệnh nhẹ hoặc dự phòng sau phơi nhiễm hay không. Hơn 30 thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành. Lopinavir/r sẽ được kiểm chứng trong thử nghiệm lâm sàng SOLIDARITY của WHO.

Các chất ức chế Protease khác

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". Không có bằng chứng từ các thí nghiệm trên tế bào hay nghiên cứu quan sát lâm sàng cho thấy thuốc này có tác dụng dự phòng (De Meyer 2020, Härter 2020).

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 virus

Hầu hết các virus 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 thụ thể 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 virus 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 Biểu hiện 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 virus, cho phép sự hòa màng giữa virus 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 virus (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. Ít nhất năm thử nghiệm lâm sàng đang được thực hiện. Một nghiên cứu Pha III tại Anh (nghiên cứu SPIKE1) ở bệnh nhân có triệu chứng nhưng không cần nhập viện được công bố vào cuối

tháng Năm. 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 (HCQ), sẽ phải đối mặt với các kết quả thất vọng từ các nghiên cứu HCQ (xem thêm bên dưới).

Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) là một thuốc kháng virus 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. Một nghiên cứu hồi cứu khác trên 45 bệnh nhân không phải nằm tại khoa hồi sức tích cực ở Kim Ngân Đàm, Trung Quốc không tìm được bất kì lợi ích lâm sàng nào (Lian 2020). 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. Hydroxychloroquine cũng được cấp phép cho điều trị sốt rét và một số bệnh tự miễn, và cũng được dung nạp tốt hơn. Một số thử nghiệm trong phòng thí nghiệm gợi ý CQ và HCQ có thể có tác dụng kháng virus đối với SARS-CoV-2, nhờ vào khả năng làm tăng pH nội bào, qua đó ngăn cản sự hoà màng tế bào của virus và một số quá trình sau hoà màng (Wang 2020, 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). Tuy vậy, các chuyên gia khác đã đưa ra

các mối quan ngại (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 virus cấp tính khác. Ngày 17 tháng Ba, một báo cáo sơ bộ từ Marseille, Pháp cho thấy một số lợi ích cho bệnh nhân trong một nghiên cứu phi-ngẫu-nhiên cỡ mẫu nhỏ - 36 bệnh nhân (Gautret 2020). Mặc dù công trình này thiếu các tiêu chuẩn về thu thập và diễn giải dữ liệu (Kim 2020), thông tin này đã được khuyếch trương trên twitter 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 và dẫn đến hàng chục ngàn lượt điều trị không kiểm soát. Thêm vào đó, nhiều bệnh nhân từ chối tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng thuốc điều trị khác nếu họ bị yêu cầu ngưng dùng chloroquine. Điều này đã tạo nên một sự trì hoãn nghiêm trọng trong việc thu tuyển bệnh nhân vào nghiên cứu, tạo nên các nhầm lẫn trong việc diễn giải dữ liệu và đe doạ các nghiên cứu lâm sàng khác (Ledford 2020). Một số nước tiến hành dự trữ CQ và HCQ, dẫn đến việc thiếu hụt cho các bệnh nhân cần các thuốc này cho các chỉ định lâm sàng khác. Chỉ vài tuần sau, chúng ta đã phải đối mặt với một lượng lớn dữ liệu chống lại việc sử dụng CQ và HCQ.

Dữ liệu lâm sàng: Chưa có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát (RCT) so sánh điều trị HCQ hoặc CQ với giả dược. Tuy nhiên, dữ liệu thu được gần đây cho thấy hiệu quả của thuốc chỉ ở mức thấp – gần như không có. Một số nghiên cứu quan trọng chống lại HCQ trong vài tuần gần đây:

- Trong một nghiên cứu quan sát tại thành phố New York (Geleris 2020) từ 1.376 bệnh nhân nhập viện liên tục, 811 bệnh nhân được dùng HCQ (60% được dùng kèm Azithromycin). Sau khi hiệu chỉnh nhiều yếu tố gây nhiễu (bệnh nhân được dùng HCQ thường bị nặng hơn tại thời điểm vào nghiên cứu), không có mối quan hệ đáng kể giữa việc dùng HCQ và việc đặt nội khí quản hay tử vong.
- Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu quan sát 1.438 bệnh nhân từ 25 bệnh viện tại khu vực đô thị của New York (Rosenberg 2020). Sau khi hiệu chỉnh bằng mô hình Cox, so sánh giữa bệnh nhân không dùng cả HCQ và azithromycin, kết quả cho thấy không có khác biệt về mặt thống kê về tỉ lệ tử vong giữa nhóm bệnh nhân dùng HCQ + azithromycin, chỉ dùng HCQ, hay chỉ dùng azithromycin. Tỉ lệ biến cố ngưng tim (cardiac arrest) tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân dùng đồng thời HCQ và azithromycin (OR hiệu chỉnh 2,13).
- Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, Pha IIb tại Bra-xin chia bệnh nhân COVID-19 nặng thành hai nhóm: nhóm dùng liều cao CQ (600mg hai lần

một ngày trong 10 ngày) và nhóm dùng liều thấp CQ (450mg hai lần một ngày vào ngày 1, và một lần mỗi ngày cho 4 ngày sau đó). Hội đồng Giám sát an toàn và dữ liệu nghiên cứu (Data Safety Monitoring Board - DSMB) quyết định chấm dứt nghiên cứu sau khi tuyển được 81/440 bệnh nhân (Borba 2020). Tại thời điểm ngày 13 sau thu tuyển, 6/40 bệnh nhân (15%) ở nhóm dùng liều thấp đã tử vong, so với 16/41 bệnh nhân (39%) ở nhóm dùng liều cao. Tỉ lệ phát hiện được RNA virus ở hai nhóm lần lượt là 78% và 76%.

- Một nghiên cứu hồi cứu trên 251 bệnh nhân được dùng HCQ kết hợp azithromycin, 23% bệnh nhân có dấu hiệu kéo dài khoảng QTc >500ms mới xuất hiện – một chỉ dấu cho nguy cơ cao xoắn đỉnh (torsade de pointes) (Chorin 2020).
- Trong một nghiên cứu với 150 bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ đến vừa, tỉ lệ chuyển đổi PCR âm tính tại ngày 28 là 85,4% ở nhóm HCQ, tương tự như điều trị tiêu chuẩn (81.3%) (Tang W 2020). Biến cố bất lợi xuất hiện trên nhóm được dùng HCQ nhiều hơn (30% so với 9%, chủ yếu là tiêu chảy).
- Nồng độ HCQ tự do trong huyết tương với liều có thể dung nạp ở người bình thường có lẽ quá thấp để đạt được hiệu quả kháng virus (Fan 2020).
- HCQ không có tác dụng dự phòng. Tổng cộng 821 người tham gia không triệu chứng được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng Hydroxychloroquine hoặc giả dược trong vòng 4 ngày kể sau khi phơi nhiễm (88% là các phơi nhiễm nguy cơ cao). Tỉ lệ mắc bệnh mới (ca bệnh khẳng định) là 11,8% ở nhóm ~~HCQ~~ CQ và 14,3% ở nhóm giả dược. Tác dụng phụ thường gặp ở nhóm dùng hydroxychloroquine hơn so với nhóm giả dược (40,1% so với 16,8%), nhưng không có biến cố bất lợi nghiêm trọng nào được ghi nhận (Boulware 2020).
- Kết luận chính của một bài tổng quan gần đây là "chưa có đủ bằng chứng, các bằng chứng mâu thuẫn về lợi ích và tác hại của việc dùng Hydroxychloroquine hoặc Chloroquine trong việc điều trị COVID-19. Do đó, không thể xác định được cán cân giữa lợi ích và tác hại". Hiện tại không có đánh giá nào về việc dùng Hydroxychloroquine hay Chloroquine nhằm dự phòng COVID-19 (Hernandez 2020). Tổng thống thứ 45 của Hoa Kỳ có thể vẫn tiếp tục dùng nó, nhưng đối với các bệnh nhân, không có lý gì để sử dụng thuốc này bên ngoài môi trường thử nghiệm lâm sàng.

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 virus (Praveen 2020). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đang được tiến hành ở Ý và Mỹ, trong số đó có thử nghiệm lâm sàng khổng lồ (ACTT-II), so sánh giữa baricitinib và remdesivir với remdesivir đơn độc trên hơn 1.000 bệnh nhân.

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 virus 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

Trong khi các thuốc kháng virus 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 virus 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 các 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 virus. 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. Các chất điều hoà miễn dịch và các hướng tiếp cận khác đang được nghiên cứu bao gồm bevacizumab, brilacidin, cyclosporin, fedratinib (Wu 2020), fingolimod, lenadilomide và thalidomide, sildenafil, teicoplanin (Baron 2020), kháng thể đơn dòng (Shanmugaraj 2020) và nhiều thuốc khác. Tuy nhiên các dữ liệu lâm sàng vẫn đang được thẩm định.

Interferon

Đáp ứng Interferon (IFN) đóng vai trò quan trọng trong phòng tuyến đầu tiên chống lại virus. Cơ chế phòng vệ phức tạp này có thể được ứng dụng vào các liệu pháp kháng virus an toàn và hiệu quả - khi hiểu rõ được cơ chế sinh học của chúng. Một tổng quan chi tiết gần đây đã miêu tả những tiến bộ về sự hiểu biết của chúng ta đối với đáp ứng bẩm sinh chống lại coronavirus trên người (human coronaviruses) được điều hoà bởi interferon tuýp I và tuýp III (Park 2020).

Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu về interferon trên bệnh nhân nhiễm MERS khá thất vọng. Mặc dù có hiệu quả kháng virus ấn tượng trên tế bào (Falzarano 2013), không có lợi ích rõ rệt nào trong thử nghiệm lâm sàng khi kết hợp với Ribavirin (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2017).

Dẫu vậy, interferon dạng hít vẫn được khuyến cáo như là một lựa chọn điều trị trong Hướng dẫn điều trị COVID-19 của Trung Quốc.

Dữ liệu lâm sàng: Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát, đa trung tâm, Pha 2 từ Hồng Kông đã phân nhóm ngẫu nhiên 127 bệnh nhân COVID-19 từ nhẹ đến trung bình (trung bình 5 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng) để được dùng Lopinavir/r đơn độc hoặc dùng kết hợp Lopinavir/r với Ribavirin và interferon (Hung 2020). Thử nghiệm lâm sàng này cho thấy việc kết hợp cả ba thuốc có thể mang lại lợi ích nếu được bệnh nhân được điều trị sớm. Liệu pháp kết hợp được chỉ định cho bệnh nhân trong vòng 7 ngày từ khi khởi phát triệu chứng, gồm có Lopinavir/r, Ribavirin (400mg hai lần một ngày), và Interferon beta-1b (1-3 liều 8 triệu đơn vị một tuần). Sự kết hợp 3 thuốc mang đến hiệu quả rõ rệt trong việc rút ngắn thời gian trung vị từ lúc

bắt đầu dùng thuốc đến lúc có kết quả âm tính từ mẫu phết mũi họng (7 ngày so với 12 ngày, p=0,001) và các mẫu bệnh phẩm khác. Cải thiện lâm sàng tốt hơn rõ rệt, rút ngắn thời gian có triệu chứng và rút ngắn thời gian nằm viện. Đáng lưu ý, những sự khác biệt rõ rệt này nhờ vào 76 bệnh nhân được điều trị sớm, dưới 7 ngày kể từ lúc khởi phát triệu chứng. Ở những bệnh nhân này, dường như interferon đã tạo nên sự khác biệt. Tính đến thời điểm hiện tại, đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát lớn duy nhất cho kết quả có đáp ứng về mặt virus học đối với một thuốc cụ thể.

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 (R 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). Sau khi xem xét dữ liệu từ 213 bệnh nhân, một nhóm nghiên cứu cho rằng việc dùng methylprednisolone sớm ở bệnh nhân COVID-19 vừa và nặng có thể làm giảm tiến triển bệnh và cải thiện kết cục lâm sàng (Fadel 2020).

Ngược lại, có bằng chứng mạnh mẽ cho thấy việc làm chậm thải trừ virus (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).

Famotidine

Famotidine là một chất đối vận trên thụ thể histamine-2 (H2), ức chế tiết acid dạ dày. Thuốc này có hồ sơ về độ an toàn rất tốt. Ban đầu, thuốc được cho là ức chế protease 3-chymotrypsin-like (3CLpro), nhưng dường như thuốc tác động như là một chất điều hoà miễn dịch qua cơ chế đối vận hoặc đồng vận ngược trong con đường tín hiệu của histamine. Một nghiên cứu hồi cứu trên 1.620 bệnh nhân, bao gồm 84 bệnh nhân (5,1%) đã được dùng các liều Famotidine khác nhau trong vòng 24 giờ sau nhập viện (Freedberg 2020). Sau khi hiệu chỉnh các đặc tính nền của bệnh nhân, việc sử dụng Famotidine có liên quan độc lập đến nguy cơ tử vong hoặc đặt nội khí quản (hazard ratio hiệu chỉnh 0,42, 95% CI 0,21-0,85) và tác động này vẫn giữ nguyên sau khi đánh giá ghép cặp cẩn thận dựa trên điểm xu hướng (propensity score matching) – phương pháp giúp cân bằng các biến tương quan. Đáng chú ý, không có hiệu quả bảo vệ nào liên quan với việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPIs). Nồng độ ferritin huyết tương tối đa trong quá trình nằm viện ở nhóm Famotidine là thấp, gợi ý thuốc ngăn chặn sự nhân lên của virus và làm giảm cơn bão cytokine. Các thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên đang được tiến hành.

Các chất ức chế cytokine

Giả thuyết cho rằng việc ngăn chặn cơn bão cytokine với liệu pháp điều trị nhắm vào việc giảm Interleukin-6 (IL-6), IL-1, hoặc thậm chí yếu tố hoại tử u alpha (Tumor necrosis factor alpha – TNF-alpha), có thể mang đến lợi ích lâm sàng đã dẫn đến việc thực hiện nhiều thử nghiệm lâm sàng. Các dữ liệu gợi ý rằng chiến lược ức chế interleukin có thể giúp cải thiện tình trạng viêm quá mức ở bệnh nhân COVID-19 nặng. Tuy nhiên, một tổng quan gần đây về chiến lược này kêu gọi sự cẩn trọng và ít hứa hẹn (Remy 2020). Các nỗ lực trước đó để ngăn chặn cơn bão cytokine do các nhiễm trùng khác vẫn chưa thành công, và trong một số trường hợp thậm chí làm kết cục tệ thêm. Hơn nữa, nhiều mối lo ngại cho rằng việc ức chế hệ miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi để giải quyết sự gia tăng nồng độ cytokine, có thể cho phép virus nhân lên, ức chế miễn dịch thích nghi và trì hoãn quá trình hồi phục. Sự xuất hiện của các cơ chế ức chế miễn dịch mạnh trên bệnh nhân ngày càng được công nhận. Sau đây, chúng tôi sẽ thảo luận ngắn gọn về các bằng chứng hiện có đối với các chất ức chế cytokine

Anakinra

Anakinra là thuốc được FDA phê duyệt cho việc điều trị viêm khớp dạng thấp và bệnh viêm đa cơ quan khởi phát từ tuổi sơ sinh. Thuốc là một tái tổ hợp

của chất đối vận thụ thể IL-1 người, ngăn chặn sự gắn kết của IL-1 và chặn dẫn truyền tín hiệu. Anakinra được cho là chấm dứt các rối loạn đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân COVID-19 có tình trạng tăng viêm và hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

Dữ liệu lâm sàng: Một số báo cáo hàng loạt ca ghi nhận các kết quả đầy hứa hẹn.

- Một nghiên cứu tại Paris, so sánh 52 "bệnh nhân liên tiếp" được điều trị anakinra với 44 bệnh nhân trước đó. Tỉ lệ nhập vào ICU để thở máy hoặc tử vong là 25% ở nhóm anakinra và 73% ở nhóm bệnh nhân trước đó. Hiệu quả điều trị của anakinra vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi phân tích đa biến. Cần thêm các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát.
- Một nghiên cứu hồi cứu tại bệnh viện San Raffaele tại Milan, Ý với 29 bệnh nhân ARDS trung bình đến nặng và có tăng viêm (CRP ≥ 100 mg/L) được điều trị với HCQ và Lopinavir/r nhưng không thông khí xâm lấn (Cavalli 2020). Tại ngày thứ 21, anakinra liều cao có liên quan đến sự giảm CRP và dần cải thiện chức năng phổi ở 21/29 (72%) bệnh nhân.
- Một báo cáo hàng loạt ca cỡ mẫu nhỏ, gồm các bệnh nhân nguy kịch kèm hội chứng thực bào máu thứ phát (secondary hemophagocytic lymphohistocytosis – sHLH) đặc trưng bởi giảm ba dòng tế bào máu, tăng đông máu, tổn thương thận cấp và rối loạn chức năng gan mật. Cuối nghiên cứu, các bệnh nhân nằm hồi sức cấp cứu ít cần thuốc vận mạch hơn và có cải thiện chức năng hô hấp. Mặc dù 3/8 bệnh nhân tử vong, tỉ lệ tử vong là thấp hơn ở nhóm các bệnh nhân trước đó mắc hội chứng thực bào máu thứ phát sau nhiễm trùng huyết (Dimopoulos 2020).
- Cải thiện lâm sàng trên ba bệnh nhân bạch cầu cấp kèm nghi ngờ hay xác định viêm phổi COVID-19 với hội chứng tăng viêm nguy kịch (Day 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) 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). Liều khởi đầu nên 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 (tính đến

ngày 31 tháng Năm, 46 thử nghiệm lâm sàng đã được liệt kê tại clinicaltrials.gov, trong đó có 14 nghiên cứu Pha III), bên cạnh đó các nghiên cứu về Sarilumab (Kevzara®), một đối vận thụ thể IL-6 khác.

Dữ liệu lâm sàng: Có một vài báo cáo hàng loạt ca chưa được kiểm soát, cho thấy thuốc nhanh chóng làm giảm triệu chứng hô hấp trên một số bệnh nhân, cũng như làm giảm sốt và hạ CRP sau khi bệnh nhân được Tocilizumab:

- 62 bệnh nhân nhập viện liên tiếp tại bệnh viện Montichiari (Ý) vì viêm phổi và suy hô hấp do COVID-19 (nhưng chưa cần đến thông khí cơ học) được dùng Tocilizumab khi loại thuốc này có sẵn ngày 12 tháng Ba (Capra 2020). Các bệnh nhân được so sánh 23 bệnh nhân "nhóm chứng" nhập viện trước ngày 12 tháng Ba – nhóm này được điều trị tiêu chuẩn (HCQ, Lopinavir/r). Bệnh nhân Tocilizumab cho thấy cải thiện rõ rệt tỉ lệ sống còn, thậm chí sau khi đã hiệu chỉnh các đặc điểm lâm sàng nền. Chỉ 2 trong số 62 bệnh nhân trong nhóm Tocilizumab và 11 trong số 23 bệnh nhân ở nhóm chứng tử vong. Chức năng hô hấp cải thiện trong 64,8% bệnh nhân ở nhóm dùng Tocilizumab, trong khi 100% bệnh nhân ở nhóm chứng trở nặng và cần đến thông khí cơ học.
- Trong số 58 bệnh nhân được dùng Tocilizumab tại một trung tâm ở Barcelona, 8 bệnh nhân tử vong (14%). Gần như tất cả (98%) được dùng steroids truyền tĩnh mạch liều cao (pulse therapy). Tỉ lệ tử vong có xu hướng thấp hơn ở các bệnh nhân được dùng steroids trước Tocilizumab (Campins 2020).
- Trong một báo cáo phân tích hiệu-chỉnh-nguy-cơ hồi quy Cox (risk-adjusted Cox regression analysis) với 31 bệnh nhân tăng đường huyết và 47 bệnh nhân đường huyết bình thường mắc COVID-19 nặng, Tocilizumab ở bệnh nhân tăng đường huyết không làm giảm nguy cơ có kết cục xấu – ngược lại với nhóm bệnh nhân có đường huyết bình thường (Marfella 2020).
- Có một báo cáo về việc dùng thuốc ngoài hướng dẫn (Off-label use) trên 45 bệnh nhân (phần lớn cần hỗ trợ oxy liều cao hoặc thở máy xâm lấn) tại Milan (Morena 2020). 14 bệnh nhân tử vong (27%). Tuy nhiên, tính từ lúc bắt đầu dùng Tocilizumab đến ngày thứ 7, bệnh nhân có nhiệt độ cơ thể và CRP giảm đột ngột, số lượng bạch cầu lympho tăng rõ rệt (Morena 2020).

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

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 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 virus (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. Các vấn đề khác cũng đã đề cập trong thực hành lâm sàng (Kupferschmidt 2020) như nguồn cung cấp huyết tương (có thể là một thử thách), sự nhất quán (khác biệt về nồng độ) và các nguy cơ liên quan hiếm gặp (tổn thương phổi liên quan đến truyền huyết tương, điều xảy ra khi các kháng thể được truyền gây tổn thương mạch máu phổi, hoặc quá tải tuần hoàn liên quan đến truyền huyết tương).

Dữ liệu lâm sàng: Tính đến hiện tại, chưa có một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát nào được công bố. Vẫn có một số báo cáo hàng loạt ca nhỏ lẻ:

- Trong 5 bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có ARDS, tình trạng lâm sàng

được cải thiện sau khi được dùng huyết tương từ người mới khỏi bệnh (Shen 2020). Tại thời điểm điều trị, tất cả 5 bệnh nhân đều đang được thở máy, được sử dụng thuốc virus và methylprednisolone.

- Trong một nghiên cứu thí điểm, huyết tương từ người mới khỏi bệnh đơn liều (200 mL) được dùng cho 10 bệnh nhân (9 bệnh nhân đã dùng umifenovir, 6 bệnh nhân dùng methylprednisolone và 1 bệnh nhân được dùng remdesivir). Trên 7 bệnh nhân có nhiễm virus trong máu, SARS-CoV-2 RNA trong huyết thanh giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện trong 2-6 ngày (Duan 2020). Trong khi đó, các triệu chứng lâm sàng và tiêu chí cận lâm sàng cải thiện nhanh chóng trong vòng 3 ngày.
- Trong số 25 bệnh nhân COVID-19 nặng hoặc nguy kịch tại Houston, việc điều trị huyết tương từ người mới khỏi bệnh là an toàn. Tại thời điểm ngày thứ 14 sau khi truyền, 19 (76%) bệnh nhân cải thiện ít nhất 1 điểm trên thang đánh giá lâm sàng và 11 bệnh nhân được xuất viện (Salazar 2020).
- Đừng để quá muộn: Trong số 6 bệnh nhân suy hô hấp được dùng huyết tương từ người mới khỏi bệnh trung vị 21 ngày sau khi phát hiện virus, tất cả đều có xét nghiệm RNA âm tính 3 ngày sau khi được truyền. Tuy nhiên cuối cùng 5 bệnh nhân tử vong (Zeng 2020).

Ngày 26 tháng Ba, FDA cấp phép việc sử dụng huyết tương từ người mới khỏi bệnh để điều trị bệnh nhân COVID-19 trong tình trạng nguy kịch (Tanne 2020). Đã đến lúc cần đến các nghiên cứu có kiểm soát và cỡ mẫu lớn.

Kháng thể đơn dòng

Đến khi nào các liệu pháp điều trị khác vẫn còn thất bại hay chỉ mang lại những hiệu quả khiêm tốn, kháng thể trung hoà đơn dòng vẫn là tia hy vọng trong tương lai gần. Không còn nghi ngờ về việc kháng thể với khả năng trung hoà cao và phổ rộng, phần nhiều nhắm thẳng vào vùng gắn kết thụ thể (receptor binding domain – RBD), là các ứng cử viên sáng giá cho việc dự phòng và điều trị. Dẫu vậy, các liệu pháp kháng thể này vẫn phải trải qua các pha thử nghiệm lâm sàng – điều sẽ tốn thời gian. Tính an toàn và khả năng dung nạp sẽ là các vấn đề cần quan tâm. Quá trình sản xuất số lượng lớn cũng có thể là một vấn đề quan trọng. Hiện tại chưa có kháng thể nào được thử nghiệm trên người. Tuy nhiên, một số kháng thể rất hứa hẹn. Sau đây là các bài báo quan trọng:

- Báo cáo đầu tiên về kháng thể đơn dòng của người có thể trung hoà SARS-CoV-2 (Wang 2020). 47D11 gắn kết vào một epitope bảo tồn trên gai

gắn kết thụ thể (spike RBD), điều này giải thích cho khả năng trung hoà chéo SARS-CoV và SARS-CoV-2, sử dụng một cơ chế độc lập với việc ức chế gắn kết thụ thể. Kháng thể này có thể hữu ích cho việc phát triển các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên và xét nghiệm huyết thanh cho SARS-CoV-2.

- Một nghiên cứu xuất sắc đã xác định được 14 kháng thể trung hoà tiềm năng bằng cách giải trình tự RNA tế-bào-B-đơn thông lượng cao (high-throughput single B cell RNA-sequencing) từ mẫu huyết tương của 60 bệnh nhân (Cao 2020). Kháng thể tiềm năng nhất – BD-368-2, có nồng độ ức chế 50% (IC50) là 15 ng/mL đối với SARS-CoV-2. Kháng thể này cho hiệu quả điều trị và dự phòng cao trên chuột, epitope trùng khớp với vùng gắn kết của ACE2. Đã đến lúc thử nghiệm bước tiếp theo!
- Phân lập và mô tả các đặc tính của 206 kháng thể đơn dòng đặc-hiệu-trên-RBD, có nguồn gốc từ tế bào B đơn lẻ của tám bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. Một số kháng thể cho thấy hiệu lực trung hoà chống lại SARS-CoV-2, liên quan đến khả năng cạnh tranh với vùng gắn kết thụ thể của ACE2 (Ju 2020).
- Bốn kháng thể đơn dòng nguồn gốc từ người đã được phân lập từ huyết tương của một bệnh nhân mới khỏi bệnh, cả bốn kháng thể này đều có khả năng trung hoà. B38 và H4 ngăn cản sự gắn kết giữa vùng gắn kết thụ thể trên protein gai (Spike protein) của virus với thụ thể ACE2 của tế bào. Xét nghiệm cạnh tranh (competitive assay) chỉ ra sự khác biệt về epitope trên vùng gắn kết thụ thể. Ở mô hình trên chuột, cả hai kháng thể đều làm giảm nồng độ virus trong phổi bị nhiễm bệnh. Cấu trúc phức tạp của RBD-B38 cho thấy hầu hết các phần của epitope trùng với bề mặt gắn kết của RBD-ACE2, giải thích cho khả năng ngăn chặn và trung hoà kháng thể (Wu 2020).

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. Các hướng dẫn điều trị không quá hữu ích, nhất là khi chúng kết luận các bằng chứng là chưa đủ và "tất cả bệnh nhân nên được điều trị trong khuôn khổ một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát". Thêm vào đó, vào ngày được công bố, các hướng dẫn điều trị này có thể đã lạc hậu. Tuy nhiên, sau khi xem xét tất cả các nghiên cứu tính đến ngày 31 tháng Năm, chúng tôi khuyến cáo nên xem xét một số lựa chọn điều trị sau, tuỳ thuộc và độ nặng của bệnh:

Bệnh nhân COVID-19 phải nhập viện, bệnh nhân COVID-19 nặng:

- Tại phòng khám, sử dụng remdesivir nếu sẵn có và càng sớm càng tốt.
- Trên bệnh nhân COVID-19 nặng, xem xét sử dụng Tocilizumab, Anakinra và corticosteroids (ngắn hạn).

Bệnh nhân COVID-19 nhẹ đến trung bình, ngoại trú:

- Truyền remdesivir hàng ngày là không thực tế (và sẽ không được cấp phép)
- Không nên dùng HCQ và CQ (quá nhiều tác dụng phụ)
- Lopinavir vẫn là một lựa chọn (có thể không có ích~~hơi vô ích~~), nhưng cần xem xét các tương tác thuốc và tác dụng phụ trên đường tiêu hoá.
- Famotidin: tại sao không? Các tác hại tiềm ẩn có vẻ khá giới hạn.
- Interferon có thể hữu ích, nếu được dùng sớm (vẫn chưa rõ liều dùng tối ưu).

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). 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. 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. Pub-

Med: 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

Beigel JH. Tomashek KM, Dodd LE**. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report**. NEJM 2020, May 22. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764

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. PubMed: https://pubmed.gov/32254064. Full-text: https://doi.org/1387454

Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. **Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4.23. PubMed: https://pubmed.gov/32330277 . Full-text: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19**. N Engl J Med 2020, June 3. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638

Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com

Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. **Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients**. PubMed: https://pubmed.gov/32456769 . Full-text: https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=15835

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

Cao Y, Sui B, Guo X, et al. **Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells**. Cell 2020, May 17, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025

Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. **Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia**. Eur J Intern Med. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32405160 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009

Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest.** 2020 Mar 13. PubMed: https://pubmed.gov/32167489. Full-text: https://doi.org/10.1172/JCI138003

Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. **Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study**. Lancet Rheumatol 2020. doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext

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 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

Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, et al. **QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin**. Heart Rhythm. 2020 May 11:S1547-5271(20)30435-5. PubMed: https://pubmed.gov/32407884 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014

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

Day JW, Fox TA, Halsey R, Carpenter B, Kottaridis PD**. IL-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement**. Br J Haematol. 2020 May 21. PubMed: https://pubmed.gov/32438450 . Full-text: https://doi.org/10.1111/bjh.16873

De Meyer S, Bojkova D, Cinati J, et al. **Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2**. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052548

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 Infect. 2020 Mar 11. PubMed: https://pubmed.gov/32171872. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002

Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. **Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis**. Cell Host and Microbe 2020, May 14. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007

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

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

Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. **Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 May 19:ciaa601. PubMed: https://pubmed.gov/32427279 . Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601

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

Fan J, Zhang X, Liu J, et al**. Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients**. Clin Infect Dis. 2020 May 21:ciaa623. PubMed: https://pubmed.gov/32435791 . Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa623

FDA. Fact sheet for health care providers. **Emergency use authorization (EUA) of Remdesivir. (GS-5734™).** https://www.fda.gov/media/137566/download

Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. **Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study**. Gastroenterology. 2020 May 21:S0016-5085(20)34706-5. PubMed: https://pubmed.gov/32446698. Full-text: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053

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

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32379955 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410

Goldman JD, Lye DC, Hui DS, et al. **Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19**. May 27, 2020 . https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301

Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, et al. **Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients**. J Antimicrob Chemother. 2020 May 22:dkaa195. PubMed: https://pubmed.gov/32443151 . Full-text: https://doi.org/10.1093/jac/dkaa195

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

Härter G, Spinner CD, Roider J, et al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patient**s. Infection. 2020 May 11:1-6. PubMed: https://pubmed.gov/32394344 . Full-text: https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z

Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. **Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review**. Annals of Internal Medicine 27 May 2020. Full-text: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496

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. PubMed: https://pubmed.gov/32142651. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. **Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study**.Lancet Rheumatol 2020, May 29, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/ S2665-9913(20)30164-8

Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. **Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial**. Lancet. 2020 May 8:S0140-6736(20)31042-4. PubMed: https://pubmed.gov/32401715 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4

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. PubMed: https://pubmed.gov/32272481. Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y

Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection**. Nature. 2020 May 26. PubMed: https://pubmed.gov/32454513 . Full-text: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z

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

Kupferschmidt K. **Scientists put survivors' blood plasma to the test**. Science 29 May 2020: Vol. 368, Issue 6494, pp. 922-923. Full-text: https://doi.org/10.1126/science.368.6494.922

Ledford H. **Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments**. Nature Medicine, 24 April 2020. Full-text https://www.nature.com/articles/d41586-020-01165-3

Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. **Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study**. Clin Microbiol Infect. 2020 Apr 25:S1198-743X(20)30234-2. PubMed: https://pubmed.gov/32344167 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026

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

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

Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. **Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients**. Diabetes Metab. 2020 May 21:S1262-3636(20)30082-3. PubMed: https://pubmed.gov/32447102 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.005

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. 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. PubMed:

https://pubmed.gov/32241792. Full-text: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442

Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. **Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy**. Eur J Intern Med. 2020 May 21:S0953-6205(20)30196-5. PubMed: https://pubmed.gov/32448770 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011

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

NIH. **NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19**. Press release. https://www.niaid.nih.gov/. Full-text: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19

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 A, Iwasaki A. T**ype I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. Cell Host Microbe 2020, May 27**. Full-text: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312820302900

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

PR Press release. **Favipiravir**. https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html

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

Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. **Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis.** Lancet Respir Med. 2020 Apr 28:S2213-2600(20)30217-4. PubMed: https://pubmed.gov/32444269. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30217-4

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

Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State**. JAMA. 2020 May 11. PubMed: https://pubmed.gov/32392282 . Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630

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

Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. **Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma**. Am J Pathol. 2020 May 27:S0002-9440(20)30257-1. PubMed: https://pubmed.gov/32473109 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.014

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

Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. **Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Ann Intern Med. 2020 May 12. PubMed: https://pubmed.gov/32422065 . Full-text: https://doi.org/10.7326/M20-1550

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). 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. 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. 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

Tang W, Cao Z, Han M, et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** BMJ. 2020 May 14;369:m1849. PubMed: https://pubmed.gov/32409561. Full-text: https://doi.org/10.1136/bmj.m1849

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

Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection**. Nat Commun. 2020 May 4;11(1):2251. PubMed: https://pubmed.gov/32366817 . Full-text: https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y

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 Y, Zhang D, Du G, et al. **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial**. April 29, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext

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. 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. 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

Wu Y, Wang F, Shen C, et al. **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2**. Science 13 May 2020. eabc2241. Full-text: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc2241?rss=1

Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1

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. PubMed: https://pubmed.gov/32150618. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237

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. PubMed: https://pubmed.gov/32125362. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204

Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients**. J Infect Dis. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32348485 . Full-text: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228

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. 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. 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

9. COVID nặng

Chương này đề cập về việc quản lý bệnh nhân COVID-19 nặng tại bệnh viện/ đơn vị hồi sức tích cực (ICU) sẽ sớm được công bố. Trong thời gian này, vui lòng xem qua các khuyến cáo và bài báo chính bên dưới.

Bảng kiểm cho bệnh viện

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients**. ECDC: Stockholm; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf

Bệnh nhân chuyển 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. Fulltext: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227

Quản lý bệnh nhân ốm nặng

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus 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

Outstanding update for anesthesiologists and those working in intensive care.

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

Khuyến nghị thực hành chi tiết, dựa trên kinh nghiệm ở Ý. Các yếu tố chính của quản lý lâm sàng, kiểm soát đường thở, đồ bảo hộ cá nhân và các khía cạnh phi kỹ thuật.

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

Các khuyến nghị ngắn, được thực hiện bởi Surviving Sepsis Campaign.

Thêm đánh giá, các tổng quan cụ thể về các vấn đề của bệnh nhân nặng

Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. **Severe Covid-19**. May 15, 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009575?query=featured_home

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19**. Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. PubMed: https://pubmed.gov/32203709. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2

Moore JB, June CH. **Cytokine release syndrome in severe COVID-19**. Science 17 Apr 2020: eabb8925. DOI: 10.1126/science.abb8925. Fulltext: https://science.sciencemag.org/content/early /2020/04/16/science.abb8925

Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, et al. **Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19**. Cardiol J. 2020 Apr 14. PubMed: https://pubmed.gov/32285929. Full-text: https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0053.

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.

Telias I, Katira BH, Brochard L, et al. **Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19**? JAMA. Published online May 15, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8539.

Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al. **A rampage through the bod**y. Science 24 Apr 2020: Vol. 368, Issue 6489, pp. 356-360. DOI: 10.1126/science.368.6489.356. Full-text: https://science.sciencemag.org/content/368/6489/356

Đặt nội khí quản, nội soi phế quản, kiểm soát đường thở và an toàn cho nhân viên y tế

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. Fulltext: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9

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

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.

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

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.

Marini JJ, Gattinoni L. **Management of COVID-19 Respiratory Distress**. JAMA. 2020 Apr 24. pii: 2765302. PubMed: https://pubmed.gov/32329799. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825

Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. **Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. A Living Systematic Review of Multiple**

Streams of Evidence. Ann Int Med 2020, May 22. https://doi.org/10.7326/M20-2306. Full-text: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2306

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 coronavirus (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 thực hành 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 nhằm phòng ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 tại 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/10.4414/smw.2020.20247

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. Full-text: https://doi.org/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. 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.

10. Bệnh kèm

Có hàng trăm bài báo đã được công bố trong những tuần qua, cho thấy những nỗ lực đầy ý nghĩa để xác định liệu những bệnh nhân có bệnh kèm dễ bị nhiễm SARS-CoV-2 hơn hay có nguy cơ mắc bệnh nặng hơn hay không. Cơn bão công bố các ấn phẩm khoa học đã dẫn đến nhiều điều không chắc chắn trên toàn thế giới. Vì nhiều lý do, nhiều nghiên cứu phải được giải thích hết sức thận trọng.

Đầu tiên, trong nhiều bài báo, số lượng bệnh nhân có bệnh kèm cụ thể rất thấp. Cỡ mẫu nhỏ đã làm giảm sự so sánh chính xác của nguy cơ COVID-19 giữa những bệnh nhân này và các bệnh nhân khác nói chung. Họ cũng có thể đánh giá quá cao tỷ lệ tử vong, đặc biệt nếu các quan sát được thực hiện tại bệnh viện (sai số báo cáo). Hơn nữa, các biểu hiện lâm sàng và sự liên quan với một bệnh có thể không đồng nhất. Ví dụ tăng huyết áp được hay không được điều trị? Giai đoạn nào của COPD, chỉ nhẹ hay rất nặng với nồng độ oxy trong máu thấp? "Bệnh ung thư" có thể được chữa khỏi, không được điều trị hay được điều trị tích cực? Chúng ta có đang nói về u tinh bào tinh hoàn được chữa khỏi bằng phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn nhiều năm trước hoặc chăm sóc giảm nhẹ cho ung thư tuyến tụy? Người đã từng hút thuốc là gì: một số người quyết định bỏ thuốc cách đây 20 năm sau vài tháng sử dụng trong thời niên thiếu hoặc một số người hút 40 gói/ ngày trong 1 năm đã dừng lại trước khi ghép phổi? Liệu "HIV" có nghĩa là một bệnh nhiễm trùng được quản lý tốt trong khi điều trị bằng thuốc kháng virút thành công lâu dài hoặc một trường hợp AIDS không được điều trị? Thật đáng tiếc, nhiều nhà nghiên cứu có xu hướng kết hợp các trường hợp này để có được cỡ mẫu lớn hơn nhằm công bố bài báo của họ.

Thứ hai, có nhiều yếu tố gây nhiễu cần được xem xét. Trong một số nghiên cứu loạt bệnh, chỉ các bệnh nhân có triệu chứng được mô tả, ở nghiên cứu khác lại chỉ có những người nhập viện (và những người có nguy cơ mắc bệnh nặng cao hơn). Ở một số quốc gia, mọi bệnh nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 sẽ phải nhập viện, thì ở những nước khác chỉ có những người có yếu tố nguy cơ hoặc mắc COVID-19 nặng mới được nhập viện. Chính sách xét nghiệm thay đổi khác nhau giữa các quốc gia. Nhóm chứng (có hoặc không có bệnh kèm) không phải lúc nào cũng được xác định rõ. Mẫu có thể không đại diện, hoặc các yếu tố nguy cơ không được tính chính xác. Đôi khi, không có thông tin đầy đủ về phân bố tuổi, chủng tộc, bệnh kèm, hút thuốc, sử dụng thuốc và giới tính (có một số bằng chứng cho thấy, ở bệnh nhân nữ, tình trạng hôn nhân không có hoặc ít ảnh hưởng đến quá trình của bệnh so với nam giới

(Meng 2020). Tất cả những vấn đề này đều có những hạn chế quan trọng và chỉ có một vài nghiên cứu giải được chúng.

Thứ ba, các báo cáo về bệnh kèm đã dẫn đến tình trạng quá tải thông tin. Tất nhiên, hầu như mỗi ngành y tế và mỗi chuyên gia đều phải đối phó với đại dịch hiện nay. Và mọi người đều phải cảnh giác những ngày này, kể cả bác sĩ tâm thần cũng như bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ. Hàng trăm hướng dẫn hoặc khuyến cáo đã được xuất bản trong những tuần gần đây, hãy cố gắng cân bằng một cách thận trọng nỗi sợ COVID-19 nhằm ngăn chặn hậu quả thảm khốc của việc không điều trị hiệu quả và kịp thời các bệnh nền khác – ngay cả khi bị thiếu thông tin. Vào ngày 15 tháng 5, tìm kiếm trên PubMed đã đưa ra 530 hướng dẫn hoặc bản xem xét về các bệnh lý cụ thể trong bối cảnh COVID-19, trong số đó có các bệnh u thần kinh đệm độ IV (Bernhardt 2020, điểm mấu chốt: không trì hoãn điều trị), nhưng cũng có chứng khó nuốt và phục hồi giọng nói (Mattei 2020: không được trì hoãn), u máu ở trẻ sơ sinh (Frieden 2020: áp dụng điều trị từ xa), dị ứng mắt (Leonardi 2020: còn nhiều tranh cãi), nội soi phân giải cao (Mistrangelo 2020: còn nhiều tranh cãi), kiểm soát đau nửa đầu (Szperka 2020: áp dụng điều trị từ xa) and phục hình vú (Salgarello 2020: hoãn lại "bất cứ khi nào có thể") và các bệnh khác.

Những khuyến cáo này thường không hữu ích. Chúng chỉ áp dụng được trong một vài tuần, trong các viễn cảnh khủng hoảng sức khỏe cấp tính như đã thấy trong các hệ thống chăm sóc sức khỏe quá tải ở Vũ Hán, Bergamo, Madrid hoặc New York. Ở các thành phố khác hoặc thậm chí vài tuần sau đó, các phương pháp được đề xuất đã lỗi thời. Và không ai cần một khuyến cáo dài 60 trang chỉ để kết luận rằng "việc đánh giá và đưa ra quyết định lâm sàng nên được thực hiện trên cơ sở từng trường hợp. Một số bài báo không cần thiết đã được xuất bản trong những tháng vừa qua, tuy nhiên cũng có một số báo cáo có dữ liệu rất hữu ích hỗ trợ quản lý bệnh nhân có bệnh kèm. Sau đây, chúng tôi sẽ tóm gọn những điều này.

Tăng huyết áp và bệnh lý tim mạch

Từ khi bắt đầu đại dịch, tăng huyết áp và/hoặc bệnh tim mạch (CVD) đã được xác định là yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đối với bệnh nặng và tử vong (ít nhất hai nghiên cứu đã thực hiện phân tích đa biến (Bảng 1)). Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đều là hồi cứu, chỉ bao gồm các bệnh nhân nhập viện và không phân biệt giữa tăng huyết áp không được kiểm soát và được kiểm soát hoặc sử dụng các định nghĩa khác nhau cho CVD. Các phân tích đa biến có hiệu chỉnh cho các yếu tố nhiễu chỉ được thực hiện trong một vài nghiên cứu. Hơn nữa, các kết quả và nhóm bệnh nhân khác nhau cũng đã được phân tích.

Theo một số chuyên gia, dữ liệu hiện tại không nhất thiết phải chỉ ra rằng có mối quan hệ nhân quả giữa tăng huyết áp và mức độ nặng của COVID-19. Người ta cũng chưa rõ liệu huyết áp không được kiểm soát có phải là một yếu tố nguy cơ mắc phải COVID-19 hay không, hoặc việc kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp có phải là một yếu tố nguy cơ hay không (Schiffrin 2020). Điều tương tự cũng áp dụng cho CVD, với sự khác biệt là các con số ở đây thậm chí còn thấp hơn.

Tuy nhiên, theo quan điểm cơ học, có vẻ hợp lý khi bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và có các tổn thương mạch máu trước đó như xơ cứng động mạch có thể có nguy cơ mắc COVID nặng cao hơn. Trong những tuần gần đây, ngày càng rõ rằng SARS-CoV-2 có thể tấn công trực tiếp hoặc gián tiếp vào tim, thận và mạch máu.

Bảng 1. Tăng huyết áp trong các nghiên cứu đoàn hệ lớn hơn, tỷ lệ và kết quả

Nghiên cứu	Địa điểm	Tăng huyết áp hiện tại	Đa biến, tỉ số rủi ro và tỷ suất chênh (95% CI) cho điểm cuối
Wang 2020	344 bệnh nhân tại ICU, Tongji, China	Sống sót với tử vong: 34% với 52%	Chưa hoàn thành
Grasselli 2020	521 bệnh nhân tại ICU, 72 bệnh viện ở Ý	Xuất viện từ ICU so với tử vong tại ICU: 40 so với 63%	Chưa hoàn thành
Guan 2020	1.099 bệnh nhân nhập viện, 522 bệnh viện tại Trung Quốc	Bệnh không nặng so với nặng: 13 với 24%	Chưa hoàn thành
Zhou 2020	191 bệnh nhân nhập viện từ Jinyintan và Vũ Hán	Sống sót với tử vong: 23 với 48%	Chưa hoàn thành
Shi 2020	487 bệnh nhân nhập viện ở tỉnh Muffing	Bệnh không nặng lúc nhập viện so với nặng: 17 so với 53%	OR 2.7 (1.3-5.6) cho bệnh nặng lúc nhập viện
Guan 2020	1.590 bệnh nhân nhập viện, 575 bệnh viện tại Trung Quốc	Bệnh không nặng với nặng: 13 so với 33%	HR 1.6 (1.1-2.3) cho bệnh nhân nặng (ICU, IMV, tử vong)
Goyal 2020	393 bệnh nhân nhập viện, 2 bệnh viện ở New York	Không có IMV so với IMV trong thời gian lưu trú: 48 so với 54%	Chưa hoàn thành

IMV: thở máy xâm lấn, ICU: đơn vị hồi sức tích cực

Các biểu hiện tim mạch khác nhau của COVID-19 hiện tại thường xảy ra ở nhiều bệnh nhân (xem chương Biểu hiện lâm sàng). Nhiễm trùng có thể dẫn đến tổn thương cơ tim, co thắt mạch máu và tăng nồng độ các cytokine gây viêm. Những tác dụng phụ trực tiếp và gián tiếp của virus có thể đặc biệt nguy hiểm ở những người có tiền sử mắc bệnh tim. Trong những tháng tiếp theo, chúng ta sẽ tìm hiểu nhiều hơn về vai trò và đóng góp của bệnh xơ cứng động mạch trong sinh bệnh học của COVID-19.

Điều trị tăng huyết áp trong đại dịch

Hầu như không có chủ đề nào trong những tháng vừa qua khiến các bác sĩ và bệnh nhân của họ bận rộn như câu hỏi liệu thuốc hạ huyết áp (thuốc ức chế men chuyển (ACEI) hay thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ARB)) có gây cho hại bệnh nhân mắc COVID-19 hay không. Các quan sát không đối chứng về việc gia tăng nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp, CVD (xem ở trên) và bệnh đái tháo đường làm dấy lên mối lo ngại. Những bệnh cảnh này cùng với cơ chế sinh lý bệnh hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có thể là có ý nghĩa lâm sàng sâu sắc. Đặc biệt, rối loạn điều hòa hoạt động của enzyme chuyển angiotensin 2 (ACE2) (tăng) trong bệnh tim mạch (Vaduganathan 2020). Vì sự xâm nhập tế bào cả SARS-CoV-2 phụ thuộc vào ACE2 (Hoffmann 2020), nên gia tăng nồng độ ACE2 có thể làm tăng độc lực của vi-rút có trong phổi và tim.

ACEIs hoặc ARB có thể làm thay đổi ACE2 và sự thay đổi biểu hiện của ACE2 một phần có thể do độc lực của bệnh. Tuy nhiên, nghiên cứu quan trọng đầu tiên kiểm tra mối liên quan giữa nồng độ ACE2 trong huyết tương và việc sử dụng ACEI/ARB không ủng hộ giả thuyết này: trong hai đoàn hệ lớn từ thời kỳ tiền COVID-19, nồng độ ACE2 trong huyết tương cao hơn rõ rệt ở nam giới so với phụ nữ, nhưng không sử dụng ACEI/ARB (Sama 2020). Một đánh giá gần đây về 12 nghiên cứu trên động vật và 12 nghiên cứu trên người hoàn toàn cho thấy việc sử dụng cả hai nhóm thuốc không làm tăng biểu hiện của ACE2 (Sriram 2020).

Tuy nhiên, một số lo ngại về tác dụng phụ vẫn còn và một số kênh truyền thông và thậm chí các bài báo khoa học đã kêu gọi ngừng sử dụng các loại thuốc này. Điều này rất đáng chú ý vì dữ liệu lâm sàng lại cho thấy hướng ngược lại. Một số nghiên cứu hồi cứu nhỏ từ Trung Quốc cho thấy không có tác dụng tiêu cực (Meng 2020, Yang 2020). Trong nghiên cứu lớn nhất, 188 bệnh nhân có sử dụng ACEI/ARB đã được so sánh với 940 bệnh nhân không sử dụng các thuốc này. Đáng chú ý, tỷ lệ tử vong chưa điều chỉnh thấp hơn

trong nhóm ACEI/ARB (3,7% so với 9,8%) và nguy cơ thấp hơn cũng được thấy trong mô hình Cox đa biến (Zhang 2020).

Đến đầu tháng 5, hai nghiên cứu lớn đã được công bố trên NEJM (một trong số chúng sau đó đã được rút lại). Mặc dù cả hai nghiên cứu đều là quan sát (có nguy cơ gây nhiễu), nhưng kết quả của họ là nhất quán - không cho thấy bất kỳ bằng chứng gây hại nào (Jarcho 2020). Một nghiên cứu đã phân tích 2.573 bệnh nhân COVID-19 bị tăng huyết áp từ thành phố New York, trong đó có 25% mắc bệnh nặng (Reynolds 2020). Sau khi xem xét các nhóm thuốc hạ huyết áp khác nhau - thuốc ức chế men chuyển, ARBs, thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh canxi và thuốc lợi tiểu thiazide, các tác giả đã loại trừ bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào về khả năng mắc COVID-19 nặng, với ít nhất sự chắc chắn 97,5% cho tất cả các loại thuốc.

Nghiên cứu thứ hai xem xét mối quan hệ độc lập có thể có giữa ACEI/ARB và tính mẫn cảm với COVID-19 (Mancia 2020). Các tác giả đã kết hợp 6.272 trường hợp tại Ý (dương tính với SARS-CoV-2) với 30.759 người có quyền lợi từ Dịch vụ Y tế Khu vực (nhóm chứng) theo giới tính, tuổi tác và nơi cư trú. Không có bằng chứng cho thấy các thuốc ức chế men chuyển hoặc ARB làm thay đổi tính mẫn cảm với COVID-19. Kết quả áp dụng cho cả hai giới cũng như người trẻ và người già.

Tóm lại, không nên ngưng thuốc ức chế men chuyển và/hoặc ARB (Bavishi 2020, Sriram 2020, Vaduganathan 2020). Ít nhất 4 thử nghiệm ngẫu nhiên đã đăng ký có kế hoạch đánh giá ACEI và ARB để điều trị COVID-19 (Mackey 2020). Theo một tổng quan ngắn gọn, điều trị bổ trợ và tiếp tục điều trị bằng statin từ trước có thể cải thiện quá trình lâm sàng của bệnh nhân COVID-19, bằng việc điều hòa miễn dịch hoặc ngăn ngừa tổn thương tim mạch (Castiglion 2020).

Điều trị bệnh tim mạch trong đại dịch

Tổn thương cơ tim, được chứng minh bằng các chỉ điểm sinh học tim tăng, đã được ghi nhận trong số các trường hợp đầu tiên và có nhồi máu cơ tim (STEMI hoặc NIUSI) và có thể là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của COVID-19 (bài tổng quan: Bonow 2020, Valente 2020). Đáng lưu ý, nguyên nhân gây ra tổn thương thường không thể được xác định bằng chụp động mạch vành. Trong một nghiên cứu trên 28 bệnh nhân mắc STEMI, tỷ lệ này chiếm 39% (Stefanini 2020). Theo các tác giả, quá trình chẩn đoán xác định nên được mô tả cho bệnh nhân COVID-19 bị STEMI, nhằm mục đích giảm thiểu nguy cơ liên quan đến quá trình và nguy cơ lây nhiễm của nhân viên y tế. Hiện đã có các báo cáo sơ bộ về sự sụt giảm đáng kể 32% số lượng các can thiệp mạch vành qua da

đối với các hội chứng mạch vành cấp tính (Piccolo 2020). Các tác giả khác đã đề xuất rằng, ở những nơi có nguồn lực hạn chế để bảo vệ lực lượng lao động, các liệu pháp tiêu sợi huyết có thể được ưa thích hơn các can thiệp mạch vành qua da (Daniels 2020).

Đáng chú ý, một số nghiên cứu đã tìm thấy sự sụt giảm đáng kể đối với STEMI trong thời kỳ đỉnh dịch. Ở Pháp, mức giảm mạnh 25% đã được thấy ở cả biểu hiện STEMI cấp tính (<24 giờ) và muộn (> 24 giờ) (Rangé 2020). Các quan sát tương tự đã được thực hiện ở Ý (De Filippo 2020) và tại Anh (Solomon 2020). Nguyên nhân của hiện tượng này có thể là nỗi sợ của bệnh nhân khi đến bệnh viện hoặc sợ làm phiền những nhân viên y tế bận rộn, đặc biệt trong trường hợp xuất hiện lâm sàng STEMI nhẹ. Các giả thuyết khác là do giảm ô nhiễm không khí, tuân thủ điều trị tốt hơn, hoạt động thể chất hạn chế hoặc không có căng thẳng nghề nghiệp khi bị phong tỏa. Tuy nhiên, có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ thấp hơn không phản ánh sự suy giảm thực sự mà chỉ là một thiệt hại tài sản thế chấp nữa của đại dịch. Ví dụ, các nhà nghiên cứu Ý đã tìm thấy sự gia tăng 58% các vụ ngừng tim ngoại viện vào tháng 3 năm 2020 so với cùng kỳ trong năm 2019 (Baldi 2020).

Tài liệu tham khảo

Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. **Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy**. N Engl J Med. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32348640 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418

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

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

Castiglion V, Chiriacò M, Emdin M, et al. **Statin therapy in COVID-19 infection**. European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy, 2020, 29 April. Full-text: https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042

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

De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. **Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy**. NEJM, April 28, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166

Frieden IJ, Puttgen KB, Drolet BA, et al. **Management of Infantile Hemangiomas during the COVID Pandemic**. Pediatr Dermatol. 2020 Apr 16. PubMed: https://pubmed.gov/32298480 . Full-text: https://doi.org/10.1111/pde.14196

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

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy**. JAMA. 2020 Apr 6. pii: 2764365. PubMed: https://pubmed.gov/32250385 . Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394

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. 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

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. PubMed: https://pubmed.gov/32142651 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D´Agostino RB Sr, Harrington DP. **Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: https://pubmed.gov/32356625 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMe2012924

Leonardi A, Fauquert JL, Doan S, et al. **Managing ocular allergy in the time of COVID-19**. Allergy. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32402114 . Full-text: https://doi.org/10.1111/all.14361 32332004

Mackey K, King VJ, Gurley S. **Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults. A Living Systematic Review**. Annals Internal Medicine 2020, May 15. Full-text: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1515

Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: https://pubmed.gov/32356627 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923

Mattei A, Amy de la Breteque B, Crestani S, et al. **Guidelines of clinical practice for the management of swallowing disorders and recent dysphonia in the context of the COVID-19 pandemic**. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020 Apr 20. PubMed: https://pubmed.gov/32332004 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.04.011 32389541

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

Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients**. PLOS Pathogens 2020, April 28, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520

Mistrangelo M, Naldini G, Morino M. **Do we really need guidelines for HRA during COVID-19 pandemic**? Colorectal Dis. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32379928 . Full-text: https://doi.org/10.1111/codi.15116

Piccolo R, Bruzzese D, Mauro C, et al. **Population Trends in Rates of Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes Associated with the COVID-19 Out-**

break. Circulation. 2020 Apr 30. PubMed: https://pubmed.gov/32352318 . Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047457

Rangé G, Hakim R, Motreff P. **Where have the STEMIs gone during COVID-19 lockdown**? European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, April 29, 2020. Full-text: https://academic.oup.com/ehjqcco/advance-article/doi/10.1093/ehjqcco/qcaa034/5826997

Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: https://pubmed.gov/32356628 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975

Salgarello M, Adesi LB, Visconti G, Pagliara DM, Mangialardi ML. **Considerations for performing immediate breast reconstruction during the COVID-19 pandemic**. Breast J. 2020 May 7. PubMed: https://pubmed.gov/32383321 . Full-text: https://doi.org/10.1111/tbj.13876

Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. **Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors**. European Heart Journal 2020, May 10. Full-text: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa373/5834647

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

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

Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. **The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction**. NEJM 2020, May 19. DOI: 10.1056/NEJMc2015630 . Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2015630?query=featured_coronavirus

Sriram K, Insel PA. **Risks of ACE inhibitor and ARB usage in COVID-19: evaluating the evidence**. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 22. PubMed: https://pubmed.gov/32320478 . Full-text: https://doi.org/10.1002/cpt.1863

Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. **ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes**. Circulation. 2020 Apr 30. PubMed: https://pubmed.gov/32352306 . Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525

Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. **Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers**. Headache. 2020 May;60(5):833-842. PubMed: https://pubmed.gov/32227596 . Full-text: https://doi.org/10.1111/head.13810

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

Valente S, Anselmi F, Cameli M. **Acute coronary syndromes during COVID-19**. Eur Heart J. 2020 May 25:ehaa457. PubMed: https://pubmed.gov/32449762 . Full-text: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa457

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

Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. **Effects Of ARBs And ACEIs On Virus Infection, Inflammatory Status And Clinical Outcomes In COVID-19 Patients With Hypertension: A Single Center Retrospective Study**. Hypertension. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32348166 . Full-text: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143

Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. **Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19**. Circ Res. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32302265 . Full-text: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134

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. PubMed: https://pubmed.gov/32171076 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Đái tháo đường

Đái tháo đường là một tình trạng viêm mãn tính được đặc trưng bởi một số bất thường vĩ mạch và vi mạch. Cũng như tăng huyết áp và CVD, nhiều nghiên cứu được trích dẫn ở trên cũng tiết lộ rằng bệnh nhân đái tháo đường được mô tả quá mức trong số các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng nhất và những người tử vong. Dữ liệu hiện tại cho thấy đái tháo đường ở bệnh nhân mắc COVID-19 có liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ tử vong cũng như mức độ nặng của COVID-19 gấp 2 lần so với người không mắc bệnh đái tháo đường. Trong một phân tích tổng hợp của 33 nghiên cứu và 16.003 bệnh nhân (Kumar 2020), đái tháo đường có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong của COVID-19 với tỷ suất chênh là 1,90 (95% CI: 1,37-2,64). Đái tháo đường cũng liên quan đến bệnh COVID-19 nặng với tỷ suất chênh tổng hợp là 2,75 (95% CI: 2,09-3,62). Tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường tổng hợp ở bệnh nhân COVID-19 là 9,8% (95% CI: 8,7%-10,9%). Tuy nhiên, vẫn còn quá sớm để kết luận đái tháo đường có vai trò là yếu tố độc lập chịu trách nhiệm cho mức độ nặng và tử vong của COVID hay nó chỉ là một yếu tố gây nhiễu.

Nghiên cứu hồi cứu lớn nhất từ trước đến nay về tác động của đái tháo đường typ 2 (T2D) đã phân tích chi tiết 7.337 người mắc COVID-19 tại tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc, trong đó có 952 người đã mắc T2D từ trước (Zhu 2020). Các tác giả nhận thấy rằng các đối tượng mắc T2D cần can thiệp y tế nhiều hơn và có tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể (7,8% so với 2,7%; tỷ lệ nguy cơ điều chỉnh, 1,49) và tổn thương nhiều cơ quan hơn so với người không mắc bệnh đái tháo đường. Đáng chú ý, kiểm soát đường máu tốt có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn rõ rệt (tỷ lệ tử vong tại bệnh viện 1,1% so với 11,0%) so với những người không kiểm soát tốt đường máu.

Một đánh giá gần đây đã đưa ra một số gợi ý về các cơ chế sinh lý bệnh có thể có về mối liên hệ giữa đái tháo đường và COVID-19, cũng như kiểm soát đường máu (Hussain 2020). Theo dõi chặt chẽ glucose và xem xét cẩn thận các tác dụng phụ của thuốc có thể làm giảm triệu chứng và các kết quả bất lợi. Một số chiến lược điều trị COVID-19 như steroid và lopinavir/r mang lại nguy cơ tăng đường máu. Mặt khác, hydroxychloroquine có thể cải thiện việc kiểm soát đường máu ở bệnh nhân tiểu đường trong giai đoạn mất bù, không điều trị được nữa (Gerstein 2002, Rekedal 2010). Tuy nhiên, vẫn chưa rõ các phác đồ điều trị COVID-19 nào là hiệu quả nhất và liệu có sự khác biệt nào trong việc điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường so với bệnh nhân không mắc đái tháo đường. Người ta cũng không rõ liệu các loại thuốc điều trị đái tháo đường cụ thể như thuốc ức chế DPP4 có làm tăng hoặc giảm mức độ nặng hay nhạy cảm đối với SARS-CoV-2.

Tài liệu tham khảo

Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. **The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial**. Diabetes Res Clin Pract. 2002 Mar;55(3):209-19. PubMed: https://pubmed.gov/11850097 . Full-text: https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00325-4

Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. **COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress**. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr;162:108142. PubMed: https://pubmed.gov/32278764 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.10814

Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. **Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis**. Diabetes Metab Syndr. 2020 May 6;14(4):535-545. PubMed: https://pubmed.gov/32408118 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044

Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. **Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases**. Arthritis Rheum. 2010 Dec;62(12):3569-73. PubMed: https://pubmed.gov/20722019 . Full-text: https://doi.org/10.1002/art.27703

Zhu L, She ZG, Cheng X. **Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes**. Cell Metabolism, April 30, 2020. Full-text: https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30238-2

COPD và hút thuốc lá

Bệnh Phổi Tắc Nghẽn Mãn Tính (COPD) là một rối loạn chức năng phổ biến và có thể phòng ngừa được ở phổi liên quan đến giới hạn luồng khí. Đây là một bệnh phức tạp liên quan đến sự bất thường của đường thở và/hoặc phế nang, nguyên nhân chủ yếu là do tiếp xúc với các khí và hạt độc hại trong một thời gian dài. Một phân tích tổng hợp gồm 15 nghiên cứu, bao gồm 2.473 ca COVID-19 cho thấy bệnh nhân COPD có nguy cơ mắc bệnh nặng hơn (RR= 1,88) và tỷ lệ tử vong cao hơn 60% (Alqahtani 2020). Thật không may, những con số này là rất nhỏ và chỉ có 58 người (2,3%) bị COPD.

Một phân tích tổng hợp 5 nghiên cứu đầu tiên bao gồm 1.399 bệnh nhân chỉ quan sát xu hướng nhưng không có mối liên quan đáng kể nào giữa hút thuốc lá 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 giữa mức độ nặng của COVID-19 với tình trạng hút thuốc lá (Berlin 2020). Trong một đánh giá gần đây hơn, những người đang hút thuốc có nguy cơ bị biến chứng nặng gấp 1,45 lần so với người đã từng hút và chưa hút bao giờ. Những người đang hút thuốc cũng có tỷ lệ tử vong cao hơn (Alqahtani 2020).

Đã từng hút thuốc lá làm gia tăng đáng kể biểu hiện của ACE2 ở phổi lên đến 25% (Cai 2020). Ảnh hưởng đáng kể của hút thuốc lá lên biểu hiện của ACE2 ở phổi có thể gợi ý sự gia tăng nguy cơ kết hợp với virus và sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào phổi ở những người hút thuốc. Khói thuốc lá kích hoạt sự gia tăng các tế bào dương tính với ACE2 bằng cách thúc đẩy sự mở rộng tế bào tiết (Smith 2020). Sự dư thừa quá mức của ACE2 ở phổi của những người hút thuốc lá có thể giải thích phần nào tổn thương nặng hơn ở những người này.

Tuy nhiên, điều đó thật không dễ dàng gì – cả việc bỏ hút thuốc và tìm mối tương quan lâm sàng với các thử nghiệm trên tế bào. Trong mạng lưới trung tâm giám sát chăm sóc ban đầu, các mô hình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để xác định các yếu tố nguy cơ đối với những người có xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính (Lusignan 2020). Đáng chú ý, hút thuốc lá chủ động có liên quan đến giảm tỷ lệ (vâng, giảm: OR hiệu chỉnh 0,49, 95% CI 0,34–0,71). Theo các tác giả, những phát hiện của họ không nên được sử dụng để kết luận hút thuốc lá có thể ngăn chặn nhiễm SARS-CoV-2, hoặc khuyến khích tiếp tục hút thuốc. Một số giải thích được đưa ra, chẳng hạn như sai số lựa chọn (những người hút thuốc có khả năng bị ho nhiều hơn, xét nghiệm thường xuyên hơn có thể làm tăng tỷ lệ người hút thuốc có kết quả âm tính). Hút thuốc lá chủ động cũng có thể ảnh hưởng đến độ nhạy của xét nghiệm RT-PCR.

Tài liệu tham khảo

Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. **Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis**. PLoS One. 2020 May 11;15(5):e0233147. PubMed: https://pubmed.gov/32392262 . Full-text: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147

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

Cai G, Bosse Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. **Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2**. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32329629 . Full-text: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE

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

Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study**. Lancet Inf Dis 2020, May 15. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6

Smith JC, Sauswille EL, Girish V, et al. **Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract**. Development Cell, May 16, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012

Nhiễm HIV

Nhiễm HIV là mối quan tâm hang đầu trong cuộc khủng hoảng hiện nay. Thứ nhất, nhiều bệnh nhân sử dụng các liệu pháp kháng vi-rút được cho là có tác dụng chống lại SARS-CoV-2. Thứ hai, HIV đóng vai trò là một mô hình suy giảm miễn dịch tế bào. Thứ ba, và là điểm quan trọng nhất, thiệt hại thế chấp do COVID-19 gây ra trong quần thể HIV có thể cao hơn nhiều so với COVID-19.

Không thể giải thích vì thông tin về quần thể HIV vẫn còn khan hiếm. Tuy nhiên, dữ liệu sơ bộ cho thấy không có sự gia tăng tỷ lệ mắc COVID-19. Trong 5.700 bệnh nhân đến từ New York, chỉ có 43 (0,8%) người dương tính với HIV (Richardson 2020). Những phát hiện tương tự đã được báo cáo ở Chicago (Ridgeway 2020). Ở Barcelona, địa phương có chính sách xét nghiệm huyết thanh học HIV cho tất cả bệnh nhân COVID-19 nhập viện, 32/2102 (1,5%) người bị nhiễm HIV, trong số đó chỉ có một chẩn đoán HIV mới mắc (Miro 2020). Với thực tế là bệnh nhân HIV+ có thể có nguy cơ cao mắc các bệnh truyền nhiễm khác như STDs, những tỷ lệ này thấp đến mức một số chuyên gia đã suy đoán về các yếu tố “bảo vệ” tiềm năng (ví dụ, liệu pháp chống vi-rút hoặc kích hoạt miễn dịch). Hơn nữa, khiếm khuyết khả năng miễn dịch tế bào có thể là sự bảo vệ nghịch lý cho rối loạn điều hòa cytokine nặng, ngăn

chặn bão cytokine được quan sát thấy trong các trường hợp mắc COVID-19 nặng.

Hiện vẫn còn thiếu các nghiên cứu được thiết kế tốt và có độ mạnh phù hợp để đưa ra kết luận về tác động của COVID-19. Tuy nhiên, phân tích hồi cứu của chính chúng tôi về 33 trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 trong khoảng thời gian từ ngày 11 đến 17 tháng 4 với sự tham gia của 12 trung tâm HIV ở Đức cho thấy không có bệnh tật hoặc tử vong quá cao (Haerter 2020). Ghi nhận các ca lâm sàng nhẹ ở 25 trường hợp (76%), nặng ở 2/33 trường hợp (6%) và nguy kịch ở 6/33 trường hợp (18%). Ở lần theo dõi cuối cùng, 29/32 (90%) bệnh nhân có kết quả được ghi lại đã hồi phục. Ba trong số 32 bệnh nhân đã chết. Một bệnh nhân đã 82 tuổi, một bệnh nhân có số lượng tế bào T CD4 là 69/µl và một bệnh nhân mắc một số bệnh kèm. Một quan sát tương tự đã được thực hiện tại Milan, Ý, nơi 45/47 bệnh nhân nhiễm HIV và COVID-19 (chỉ có 28 trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận) đã hồi phục (Gervasoni 2020). Trong một nghiên cứu khác của một trung tâm từ Madrid trên 51 bệnh nhân HIV mắc COVID-19 (35 trường hợp được xác nhận), 6 bệnh nhân bị bệnh nặng và 2 người đã chết (Vizcarra 2020).

Trong các nghiên cứu này, như trong nghiên cứu đoàn hệ của chúng tôi, suy giảm miễn dịch nặng là rất hiếm. Số lượng CD4 trung vị cuối cùng là 670/µl (trong khoảng từ 69 đến 1715) và trong 30/32 trường hợp trong đoàn hệ của chúng tôi, RNA HIV mới nhất là dưới 50 bản sao/mL (Härter 2020). Vẫn còn phải xem liệu bệnh nhân HIV+ có vi-rút trong máu không được kiểm soát và/hoặc tế bào CD4 thấp có nguy cơ mắc bệnh nặng hay không. Người ta cũng chưa rõ liệu miễn dịch sau khi mắc bệnh có bị suy yếu hay không. Tuy nhiên, có những báo cáo ca bệnh về phản ứng kháng thể chậm ở các bệnh nhân HIV+ (Zhao 2020).

Một vấn đề khác làm cho bệnh nhân HIV dương tính trở thành nhóm bệnh cần chú ý là tác động tiềm tàng của các liệu pháp kháng vi-rút chống lại SARS-CoV-2. Đối với lopinavir/r, có một số báo cáo về tác dụng có lợi ở bệnh nhân SARS, MERS và COVID-19, nhưng các bằng chứng vẫn còn nghèo nàn. Một số nghiên cứu về lopinavir vẫn đang được tiến hành (xem chương Điều trị). Theo tuyên bố của DHHS và EACS Hoa Kỳ, không nên thay đổi chế độ điều trị ARV bao gồm cả PI để ngăn ngừa hoặc điều trị COVID-19 (EACS 2020, US 2020). Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4/33 (12%) bệnh nhân đã dùng darunavir khi họ phát triển các triệu chứng COVID-19. Tại Milan, tỷ lệ bệnh nhân mắc PI là 11% (Gervasoni 2020). Cả hai nghiên cứu đều chỉ ra rằng PI không bảo vệ cơ thể khỏi SARS-CoV-2. Bên cạnh PI, chúng tôi không tìm thấy bất kỳ bằng chứng rõ ràng nào về tác dụng bảo vệ của tenofovir. Tenofovir alafenamide có một số điểm tương đồng hóa học với remdesivir và đã được

chứng minh là liên kết với RNA polymerase (RdRp) của SARS-CoV-2 với các năng lượng liên kết tương đương với nucleotides tự nhiên, tương tự như remdesivir. Do đó, tenofovir gần đây đã được đề xuất như là một phương pháp điều trị tiềm năng cho COVID-19 (Elfiky 2020). In Tây Ban Nha, một nghiên cứu giả dược ngẫu nhiên lớn pha III (EPICOS, NCT04334928) so sánh việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, hydroxychloroquine hoặc kết hợp cả hai loại thuốc với giả dược trong dự phòng COVID-19 cho nhân viên y tế. Quan sát của chúng tôi cho thấy đa số (22/33) bệnh nhân HIV+ mắc COVID-19 được điều trị với tenofovir, bao gồm cả bệnh nhân nặng và nguy kích, đã chỉ ra không có tác động lâm sàng tối thiểu nào chống lại SARS-CoV-2 (Härter 2020). Trong các nghiên cứu từ Milan và Madrid, không có bằng chứng cho thấy bất kỳ loại thuốc kháng vi-rút đặc hiệu nào (như tenofovir hoặc PI) ảnh hưởng đến tính nhạy cảm hoặc mức độ nặng của COVID-19 (Gervasoni 2020, Vizcarra 2020).

Tuy nhiên, mối quan tâm nghiêm trọng nhất liên quan đến HIV là thiệt hại kinh tế do COVID-19 gây ra. Ở các nước phương Tây, có rất ít báo cáo về bệnh nhân HIV+ gặp vấn đề trong việc tiếp cận với thuốc điều trị HIV hoặc gặp khó khăn khi sử dụng chúng do COVID-19 hoặc các kế hoạch quản lý nó (Sanchez 2020). Ngược lại, sự gián đoạn trong việc cung cấp dịch vụ chăm sóc y tế ở khu vực châu Phi cận Sahara cũng có thể dẫn đến những hậu quả xấu ngoài những tác hại từ chính COVID-19. Phong tỏa, hạn chế di chuyển và nỗi sợ lây nhiễm vi-rút corona đã dẫn đến sự sụt giảm nghiêm trọng việc tiếp cận thuốc ở bệnh nhân HIV và TB tại một số quốc gia châu Phi (Adepoju 2020). Sử dụng năm mô hình toán học khác nhau về các chương trình can thiệp và dịch tễ học HIV ở châu Phi cận Sahara, các nghiên cứu đã ước tính tác động của các gián đoạn khác nhau đối với các dịch vụ phòng ngừa và điều trị HIV. Dự đoán sự vượt quá tương đối trung bình trong các trường hợp tử vong liên quan đến HIV và nhiễm HIV mới mắc (gây ra bởi RNA HIV không bị ức chế trong thời gian gián đoạn điều trị) mỗi năm trong giai đoạn 2020-2024 tại các quốc gia ở châu Phi cận Sahara sẽ dẫn đến 3 tháng gián đoạn các dịch vụ đặc thù cho HIV, lần lượt là 1,20-1,27 cho tử vong và 1,02-1,33 cho các bệnh mới. Việc ngừng điều trị ARV kéo dài 6 tháng sẽ dẫn đến hơn 500.000 ca tử vong do HIV ở châu Phi cận Sahara (khoảng ước tính 471.000 - 673.000). Các dịch vụ bị gián đoạn cũng có thể gây tăng tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con. Theo WHO, rõ ràng cần có những nỗ lực khẩn cấp để đảm bảo tính liên tục của các dịch vụ HIV và ngăn chặn sự gián đoạn điều trị do hạn chế của COVID-19 ở châu Phi cận Sahara.

Tài liệu tham khảo

Adepoju P. **Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19**. Lancet HIV. 2020 May;7(5):e319-e320. PubMed: https://pubmed.gov/32277870. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0

EACS & BHIVA. **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH)**. https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html

Elfiky AA. **Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study**. Life Sci. 2020 Mar 25;253:117592. PubMed: https://pubmed.gov/32222463. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592

Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. **Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019**. Clin Infect Dis. 2020 May 14:ciaa579. PubMed: https://pubmed.gov/32407467. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579

Härter G, Spinner CD, Roider J, at al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients**. Infection 2020, May 11. https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z. Full-text: https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01438-z

Jewell B, Mudimu E, Stover J, et al. **Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple models**. Pre-print, https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12279914.v1 + https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12279932.v1

Miró JM, Ambrosioni J, Blanco JL. **COVID-19 in patients with HIV - Authors' reply**. Lancet HIV. 2020 May 14:S2352-3018(20)30140-5. PubMed: https://pubmed.gov/32416770. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30140-5

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area**. JAMA. 2020 Apr 22:e206775. PubMed: https://pubmed.gov/32320003. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775

Ridgway JP, Schmitt J, Friedman E, et al. **HIV Care Continuum and COVID-19 Outcomes Among People Living with HIV During the COVID-19 Pandemic, Chicago, IL**. AIDS Behav. 2020 May 7:1-3. PubMed: https://pubmed.gov/32382823. Full-text: https://doi.org/10.1007/s10461-020-02905-2

Sanchez TH, Zlotorzynska M, Rai M, Baral SD. **Characterizing the Impact of COVID-19 on Men Who Have Sex with Men Across the United States in April, 2020**. AIDS Behav. 2020 Apr 29:1-9. PubMed: https://pubmed.gov/32350773. Full-text: https://doi.org/10.1007/s10461-020-02894-2

Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. **Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort.** Lancet HIV. 2020 May 28:S2352-3018(20)30164-8. PubMed: https://pubmed.gov/32473657. Full-text: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8

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

Zhao J, Liao X, Wang H, et al. **Early virus clearance and delayed antibody response in a case of COVID-19 with a history of co-infection with HIV-1 and HCV.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9:ciaa408. PubMed: https://pubmed.gov/32270178. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa408

Ức chế miễn dịch (khác HIV)

Ức chế miễn dịch có thể làm tăng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 và bệnh COVID-19 nặng. Nhưng câu chuyện không chỉ đơn giản ở đó. Chúng ta không biết được rằng ức chế miễn dịch thực sự có nghĩa là gì, cũng như những dữ liệu có sẵn không đủ để đưa ra bất kỳ kết luận nào. Tuy nhiên, một số tác giả đang thổi phồng quá mức thông tin có sự gia tang nguy cơ. Đó là một ví dụ xấu? Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp gồm 8 nghiên cứu và 4.007 bệnh nhân đã đưa ra kết luận rằng, "ức chế miễn dịch và suy giảm miễn dịch có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc COVID-19 nặng, mặc dù không có sự khác biệt về mặt thống kê" (Gao 2020). Các tác giả cũng nói rằng, "để đối phó với đại dịch COVID-19, cần cung cấp các biện pháp phòng ngừa và bảo vệ đặc biệt". Và cũng không có bằng chứng cho tuyên bố ấn tượng này. Tổng số bệnh nhân bị ức chế miễn dịch trong nghiên cứu là 39 (không có HIV: 11!), có 6/8 nghiên cứu mô tả ít hơn 4 bệnh nhân với các loại ức chế miễn dịch khác nhau.

Mặc dù thiếu vắng những dữ liệu lớn, nhiều quan điểm và hướng dẫn đã được công bố về cách quản lý bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, những người có thể dễ mắc COVID-19 và phát triển các triệu chứng lâm sàng nặng. Có khuyến cáo về sử dụng corticosteroid đường mũi trong viêm mũi dị ứng (Bousquet 2020), ức chế miễn dịch cho bệnh vẩy nến và các bệnh về da khác (Conforti 2020, Torres 2020), bệnh thấp khớp (Favalli 2020, Figueroa-Parra 2020) hoặc bệnh viêm ruột (Kennedy 2020, Pasha 2020). Điểm mấu chốt của những nỗ lực cấp bách này là để cân bằng nguy cơ của các thuốc điều hòa miễn dịch với nguy cơ liên quan đến bệnh đang hoạt động: những gì cần thiết phải được thực hiện (hoặc phải tiếp tục). Dự phòng phơi nhiễm là việc hết sức quan trọng.

Tuy nhiên, hai nghiên cứu đã thực sự tìm ra bằng chứng về tác dụng có hại của glucocorticoids, kết quả chỉ ra rằng những thuốc này nên được sử dụng đặc biệt thận trọng trong thời điểm này. Nghiên cứu lớn nhất được công bố cho đến nay, đã phân tích 525 bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột (IBD) từ 33 quốc gia (Brenner 2020). Có 37 bệnh nhân (7%) bị COVID-19 nặng, và 16 bệnh nhân tử vong (tỷ lệ tử vong 3%). Các yếu tố nguy cơ mắc COVID-19 nặng ở các bệnh nhân IBD bao gồm cao tuổi, có ≥ 2 bệnh nền, sử dụng corticosteroid đường toàn thân (tỷ lệ chênh hiệu chỉnh 6,9, 95% CI 2,3-20,5) và sử dụng sulfasalazine hoặc 5-aminosalicylate (aOR 3,1, 95% CI 1,3- 7,7). Đáng chú ý, điều trị đối kháng TNF không liên quan đến COVID-19 nặng. Một nghiên cứu loạt

bệnh lớn hơn đã xem xét 86 bệnh nhân mắc bệnh viêm qua trung gian miễn dịch và COVID-19 có triệu chứng, trong đó có 62 bệnh nhân dùng thuốc ức chế sinh học hoặc Janus kinase (JAK) (Haberman 2020). Trong số những bệnh nhân cấp cứu, tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc sinh học hoặc thuốc ức chế JAK cơ bản cao hơn so với các bệnh nhân nhập viện. Ngược lại, tỷ lệ nhập viện cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoids uống, hydroxychloroquine và methotrexate.

Tài liệu tham khảo

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

Brenner Ej, Ungaro RC, Gearry RB, et al. **Corticosteroids, but Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry**. Gastroenterology 2020 May 18. Full-text: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032

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. Fulltext: https://doi.org/10.1111/dth.13298

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

Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. **Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. J Infect. 2020 May 14:S0163-4453(20)30294-2. PubMed: https://pubmed.gov/32417309 . Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017

Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al. **Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York**. N Engl J Med. 2020 Apr 29. PubMed: https://pubmed.gov/32348641 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567

Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. **British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic**. Gut. 2020 Apr 17. PubMed: https://pubmed.gov/32303607 . Full-text: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321244

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.

Cấy ghép tạng

Trong một cuộc khủng hoảng sức khỏe như đại dịch COVID, điều quan trọng là phải cân bằng cẩn thận chi phí và lợi ích trong việc thực hiện cấy ghép (Andrea 2020). Không có nghi ngờ tình hình hiện tại đã ảnh hưởng sâu sắc đến việc hiến tạng và điều này cho thấy thiệt hại về kinh tế nghiêm trọng của đại dịch. Tất cả các quốc gia Eurotransplant đều thực hiện chính sách sàng lọc dự phòng cho những người hiến nội tạng tiềm năng. Để biết thông tin chi tiết về chính sách quốc gia, vui lòng truy cập https://www.eurotransplant.org/2020/04/07/covid-19-and-organ-donation/. Dữ liệu sơ bộ cho thấy tỷ lệ cấy ghép giảm đáng kể ngay cả ở những khu vực có số ca mắc COVID-19 thấp, gợi ý ảnh hưởng toàn cầu và quốc gia vượt quá tỷ lệ nhiễm COVID-19 tại địa phương (Loupy 2020). Trong tháng 3 và tháng 4, mức giảm chung của các ca ghép tạng đã chết kể từ khi dịch COVID-19 lần lượt là 91% ở Pháp và 51% ở Mỹ. Ở cả Pháp và Hoa Kỳ, sự sụt giảm này chủ yếu là do ghép thận, nhưng ghép tim, phổi và gan cũng có ảnh hưởng đáng kể, tất cả đều mang lại sự cải thiện có ý nghĩa trong khả năng sống còn.

Những người nhận ghép tạng đặc thường có nguy cơ cao bị biến chứng nhiễm virus đường hô hấp (đặc biệt là cúm), do hệ thống ức chế miễn dịch mãn tính của họ, và điều này có thể đặc biệt phù hợp với nhiễm SARS-CoV-2. Nghiên cứu đoàn hệ lớn hơn đầu tiên về COVID-19 ở những người nhận ghép tạng từ Hoa Kỳ đã chỉ ra sự thực rằng, những người nhận ghép tạng dường như có kết cục nặng nề hơn (Pereira 2020). Trong số 90 bệnh nhân (tuổi trung vị là 57), 46 người là nhận thận, 17 phổi, 13 gan, 9 tim và 5 ca ghép hai tạng cùng lúc. Mười sáu bệnh nhân đã chết (18% tổng thể, 24% nhập viện, 52% ICU). Hiện vẫn chưa rõ liệu tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh cao là do sai số báo cáo hay sai số lựa chọn. Tuy nhiên, một nghiêm cứu đơn trung tâm với 36 người nhận ghép thận cho thấy tỷ lệ còn cao hơn. Sau 21 ngày, 10/36 bệnh nhân đã chết (Akalin 2020). Bệnh nhân dường như ít sốt hơn như là triệu chứng ban đầu, số lượng tế bào CD3/4/8 thấp hơn và tiến triển lâm sàng nhanh hơn. Trong một nghiên cứu loạt bệnh gồm 28 bệnh nhân được ghép tim tại một trung tâm học thuật lớn ở New York, 22 bệnh nhân (79%) phải nhập viện. Kết thúc quá trình theo dõi, 4 người vẫn nằm viện và 7 người (25%) đã chết (Latif 2020).

Tuy nhiên, dữ liệu sơ bộ từ Thụy Sĩ, có nhiều hy vọng hơn (Tschopp 2020). Nhìn chung, 21 bệnh nhân được bao gồm với tuổi trung vị là 56 (10 thận, 5 gan, 1 tuyến tụy, 1 phổi, 1 tim và 3 ca ghép phối hợp). Tương ứng có chín mươi lăm phần trăm và 24% bệnh nhân cần nhập viện và chuyển vào ICU. Sau

trung vị 33 ngày theo dõi, 16 bệnh nhân đã được xuất viện, 3 người vẫn đang nằm viện và chỉ có 2 người tử vong.

Tài liệu tham khảo

Akalin E, Azzi Y, Bartash B. **Covid-19 and Kidney Transplantation**. N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32329975 . Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117

Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus 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

Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. **Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019**. JAMA Cardiol. Published online May 13, 2020. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159

Loupy A, Aubert O, Reese PP, et al. **Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic**. Lancet May 11, 2020. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31040-0/fulltext

Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. **COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter**. Am J Transplant. 2020 Apr 24. PubMed: https://pubmed.gov/32330343 . Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.15941

Tschopp J, L´Huillier AG, Mombelli M, et al. **First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study.** Am J Transplant 2020 May 15. PubMed: https://pubmed.gov/32412159. Full-text: https://doi.org/10.1111/ajt.16062

Các bệnh nền khác

Cuối cùng, tình hình hiện tại có thể dẫn đến những thay đổi đáng kể về cách thức nghiên cứu và thực hành y khoa trong tương lai. Đại dịch SARS-CoV-2 đã dẫn đến những vấn đề nan giải lớn trong hầu hết các lĩnh vực chăm sóc sức khỏe. Các hoạt động theo lịch trình, các loại điều trị và chỉ định đã bị hủy bỏ trên toàn thế giới hoặc hoãn lại để ưu tiên giường bệnh và chăm sóc cho những người mắc COVID-19 nặng. Trên khắp thế giới, các hệ thống y tế đã phải xem xét thay đổi nhanh chóng cách phản ứng trong khi chỉ dựa vào những thông tin còn chưa đầy đủ. Trong một số tình huống như nhiễm HIV hoặc lao, ung thư hoặc ghép tạng, những thiệt hại tài sản thế chấp này có thể lớn hơn cả thiệt hại do chính COVID-19 gây ra. Sự gián đoạn điều trị, chuỗi cung ứng thuốc và tình trạng thiếu thuốc men có thể làm trầm trọng thêm vấn đề này. Trong những tháng tiếp theo, chúng tôi sẽ tìm hiểu và cung cấp thêm thông tin về hậu quả của cuộc khủng hoảng này đối với các bệnh khác nhau. Trong thời gian chờ đợi, vui lòng tham khảo bài báo chính được liệt kê dưới đây.

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. Fulltext: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286

Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. **Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study.** Lancet. 2020 May 28:S0140-6736(20)31187-9. PubMed: https://pubmed.gov/32473681. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9

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

Paul S, Rausch CR, Jain N, et al. **Treating Leukemia in the Time of COVID-19.** Acta Haematol. 2020 May 11:1-13. PubMed: https://pubmed.gov/32392559. Full-text: https://doi.org/10.1159/000508199

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

Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. **Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study.** Lancet Oncol. 2020 May 29:S1470-2045(20)30309-0. PubMed: https://pubmed.gov/32479790. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0

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. PubMed: https://pubmed.gov/32197238. Full-text: https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7560

Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for patients with cancer.** Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):e180. PubMed: https://pubmed.gov/32142622. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9

Lọc máu

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

Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. J Am Soc Nephrol. 2020 May 8. PubMed: https://pubmed.gov/32385130 . Full-text: https://doi.org/10.1681/ASN.2020030354

Các bệnh kèm khác

Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic**. Lancet. 2020 Apr 3. PubMed: https://pubmed.gov/32251619 . Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0

French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. **Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic**. Neurology. 2020 Apr 23. PubMed: https://pubmed.gov/32327490 . Full-text: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009632

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

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

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

11. 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** (Heinrich Heine Universität Düsseldorf) đã hiệu đính.

Nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em

Các nghiên cứu về nguy cơ mắc phải SARS-CoV-2 ở trẻ em so với người lớn đã cho thấy các kết quả trái ngược nhau (Mehta 2020, Gudbjartsson 2020, Bi 2020). Vai trò xác định trẻ em trong quá trình lây nhiễm SARS-CoV-2 chưa được hiểu đầy đủ. Các nghiên cứu dựa trên quần thể được thực hiện cho đến nay, cho thấy trẻ em có thể không phải là yếu tố chính trong việc lan truyền bệnh COVID-19 (Gudbjartsson 2020). Vẫn đang thiếu các bằng chứng từ các nghiên cứu về huyết thanh học.

Diễn tiến COVID-19 ở trẻ em thường không có triệu chứng hoặc ít nghiêm trọng hơn so với người lớn (Zimmermann 2020, Parri 2020, Ludvigsson 2020). Về vấn đề này, COVID khác biệt đáng kể so với các bệnh hô hấp do virus khác mà có thể gây tử vong (ví dụ RVS ở trẻ sơ sinh). Đại dịch SARS-CoV-2 gây ra một tổn hại lớn ngoài ý muốn với trẻ em khi phải xa môi trường giáo dục (nhà giữ trẻ, trường học,...) và vì cha mẹ lo lắng về Covid 19 tìm kiếm phương thức dự phòng mà quên các nhu cầu y tế khác như tiêm phòng (Bramer 2020) hoặc ngay cả khi con cái của họ cần được cấp cứu (Lazzerini 2020).

Các chủng virus corona lưu hành phổ biến ở trẻ em: ái tính, thời gian ủ bệnh và lây lan

Hội thảo về Virus Corona Quốc Tế đầu tiên được tổ chức bởi Volker Termeulen tại Würzburg / Đức vào năm 1980. Vào thời điểm đó, chỉ có một loài virus corona ở người là HcoV2229E, được biết có liên quan đến cảm lạnh thông thường (Weiss 2020). Các virus corona 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 chủng virus corona lưu hành ở người là: α-Coronaviruses HCoV2-229e, -HKU1; β-Coronaviruses HCoV2-NL63, -OC43; MERS-CoV, SARS-CoV and SARS-

CoV-2, trong đó chúng bắt nguồn từ loài dơi (NL63, 229e, SARS-CoV), lạc đà một bướu (229e, MERS-CoV), gia súc (OC43), tê tê (SARS-CoV-2) (Zimmermann 2020). Dường như có sự tái nhiễm với các virus corona phổ biến đã được mô tả trước đó mặc dù thực tế hầu hết các cá thể có sự chuyển đổi huyết thanh đối với virus corona ở người. Ở nhiều trẻ em có sự đồng nhiễm với các loại virus khác như virus Adeno-, Boca-, Rhino-, RSV-, Influenza- hoặc Parainfluenza. Có vẻ tồn tại một mô hình tuần hoàn với các đợt dịch theo mùa, từ tháng Mười hai đến tháng Năm hoặc từ tháng Ba đến tháng Mười một ở nam bán cầu.

Một đặc điểm chuỗi đơn RNA của virus corona là khả năng đột biến và tái tổ hợp nhanh chóng tạo ra các chủng virus corona mới có thể lây lan từ động vật sang người. Chúng đã gây ra các vụ dịch có 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 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, đối với SARS-CoV-2, một 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 ca bệnh lây cho 22 (SARS) hoặc thậm chí 30 người khác (MERS), đặc biệt là trong các ổ dịch tại bệnh viện. Với 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 chỉ 2 trường hợp tử vong (Zimmermann 2020).

Dịch tễ học COVID-19 ở trẻ em

Vào ngày 6 tháng 4, CDC Mỹ đã báo cáo có 2.572 (1,7%) trẻ em dưới 18 tuổi mắc COVID-19 trong số 149.082 ca nhiễm 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 mô tả triệu chứng, 13% dữ liệu về các bệnh kèm, 33% đề cập liệu trẻ có phải nhập viện hay không). Ba trường hợp tử vong đã được báo cáo cho CDC nhưng không bao gồm các thông tin cụ thể. Độ tuổi trung vị là 11 và 57% là trẻ trai. 15 trẻ em phải chuyển 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 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 vào ngày 20 tháng 3 đã báo cáo rằng 6,3% trong tổng số các trường hợp mắc COVID-19 là trẻ em dưới 19 tuổi; bên cạnh đó, trẻ em được ghi nhận là chỉ mắc bệnh 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 tổng số 22.512 trường hợp mắc COVID-19; không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận trong nghiên cứu này và cả nghiên cứu đoàn hệ ở Madrid, Tây Ban Nha (ngày 2 đến 16 tháng 3) (Livingstone 2020, Tagarro 2020).

Hệ thống giám sát Châu Âu (TESSy) thu thập dữ liệu từ các quốc gia Châu Âu và Vương quốc Anh về các ca nhiễm COVID-19 được xác nhận bởi phòng thí nghiệm. Trong số 576.024 ca nhiễm COVID-19 được xác nhận bởi phòng thí nghiệm, 0.7% ca nhiễm từ 0-4 tuổi, 0.6% từ 5-9 tuổi, 0.9% từ 10-14 tuổi (https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu).

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

Thời gian ủ bệnh được cho là từ 3-7 ngày (trong khoảng 1-14 ngày) (She 2020), khởi phát lâm sàng từ 5-8 ngày sau khi nhiễm virus. Trẻ em thường không có triệu chứng hoặc bệnh ít nặng hơn so với người lớn (Zimmermann P 2020, Parri 2020). Trong tổng số 100 trẻ nhiễm SARS-CoV-2 ở Ý, 21% không có triệu chứng, 58% bệnh nhẹ, 19% bệnh nặng và 1% ở trong tình trạng nguy kịch (Parri 2020).

Tại thời điểm 10 ngày sau khi khởi phát triệu chứng, phản ứng viêm quá mức có thể xuất hiện gây bệnh nặng hơn và có khả năng gây tử vong, đặc biệt ở các nhóm nguy cơ cao. Biểu hiện lâm sàng có thể kéo dài trong 1-2 tuần, nhưng sẽ kéo dài hơn ở những trường hợp có biến chứng. Vì dữ liệu còn hạn chế, nên vẫn chưa rõ nhóm trẻ nào có nguy cơ cao mắc biến chứng, ví dụ: trẻ em có các bệnh nền như bệnh phổi hoặc tim mạch, suy giảm thần kinh nặng, suy giảm miễn dịch hoặc trẻ 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 gồm 10.000 trẻ em mắc ung thư có nguy cơ nhiễm COVID-19 và 200 trẻ được xét nghiệm, chỉ có 9 trẻ dương tính với SARS-CoV-2. Trẻ em thường mắc bệnh không triệu chứng hoặc bị bệnh nhẹ (Hrusak 2020).

Trong hệ thống giám sát Châu Âu (TESSy), tử vong ở trẻ em dưới 15 tuổi là rất hiếm, 4 trong số 44.695 trẻ 0.009%) được báo cáo. Tỷ lệ nhập viện cao hơn ở trẻ em dưới năm tuổi, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh so với người từ 5-29 tuổi. Điều

đó khẳng định rằng trẻ nhỏ ít nhập viện hơn. Ở các trẻ nhỏ hơn, bệnh nặng cần chuyển vào ICU thường không nhiều. Khả năng nhập viện cao hơn ở trẻ có bệnh nền, hiếm gặp diễn tiến nặng. (https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu).

Một nghiên cứu cắt ngang bao gồm 48 trẻ mắc COVID-19 (trung bình 13 tuổi, được chuyển vào 46 Đơn vị hồi sức tích cực Nhi ở Bắc Mỹ từ ngày 14 tháng 3 đến 3 tháng 4 năm 2020), 40 bệnh nhi (83%) có bệnh kèm theo đáng kể và 18 bệnh nhân (38%) cần phải thở máy. Các liệu pháp trúng đích đã được sử dụng ở 28 bệnh nhân (61%, chủ yếu là HCQ). Hai bệnh nhân đã chết (4%) và 15 bệnh nhân (31%) vẫn tiếp tục nhập viện, 3 bệnh nhân vẫn cần hỗ trợ thở máy và một người phải điều trị bằng ECMO (Shekerdemian 2020).

Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu quan sát bao gồm 177 trẻ em và thanh niên có triệu chứng lâm sàng và được xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 bởi phòng thí nghiệm được điều trị trong khoảng thời gian từ ngày 15 tháng 3 đến 30 tháng 4 năm 2020 tại Bệnh viện Nhi Quốc Gia ở Washington, 44 trẻ phải nhập viện và 9 trẻ đang trong tình trạng nguy kịch. Trong đó, 6/9 là thanh thiếu niên và thanh niên >15 tuổi. Mặc dù hen suyễn là bệnh nền phổ biến nhất, nhưng lại không nhiều ở các bệnh nhân nặng (DeBiasi 2020).

Tính đến ngày 11 tháng 5, 74 trung tâm ở Đức đã báo cáo 137 trường hợp nhập viện Nhi khoa, 15% phải chuyển vào ICU, 55.6% bệnh nhân ở ICU có một bệnh nền, chủ yếu là các bệnh về phổi hoặc tim mạch (www.dgpi.de).

Sinh lý bệnh và miễn dịch học

Không rõ lý do tại sao ở trẻ em, COVID-19 liên quan ít hơn về tiến triển nặng của bệnh.

Mô hình biểu hiện mô của thụ thể CoV-2 angiotensin chuyển enzyme (ACE2) và serine protease xuyên màng TMPRSS2 (cần thiết cho sự xâm nhập tế bào của CoV-2) cũng như tính hướng mô của COV-2 ở trẻ em vẫn chưa được hiểu rõ. ACE2 có ở các tế bào đường thở, phổi, các tế bào niêm mạc (mi mắt, mí mắt, khoang mũi), ruột và trên các tế bào miễn dịch (bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho, bạch cầu trung tính) (Molloy 2020, bài tổng quan của Brodin 2020). Cần làm rõ liệu virus có tấn công các tế bào thần kinh hay không (ví dụ: ảnh hưởng đến não bộ đang phát triển của trẻ sơ sinh).

Cơ quan đích của virus SARS-CoV-2 là đường hô hấp. Nhiễm trùng đường hô hấp cực kỳ phổ biến ở trẻ em, người ta dự đoán rằng có những loại virus khác cùng tồn tại với virus corona trong đường hô hấp của trẻ, điều đó có thể hạn chế sự phát triển và tăng sinh của SARS-CoV-2. Các đo lường tải lượng hệ thống của các virus khác nhau trong đường hô hấp ở trẻ em đang được tiến

hành. Điểm mấu chốt trong các giai đoạn bệnh học miễn dịch muộn của 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 tính (ARDS), thường trong vòng 10-12 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Nhìn chung, hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) ở trẻ em khó xảy ra hơn so với người lớn khi có nhiễm trùng đường hô hấp. Trong đại dịch cúm H1N1 năm 2009, trẻ dưới 1 tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến bệnh nặng và ARDS (Bautista 2010). Vẫn chưa có lời giải thích rõ ràng tại sao ARDS ít phổ biến hơn ở trẻ em so với người lớn khi mắc COVID.

Liên quan đến trí nhớ miễn dịch, một lời giải thích về 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. Vẫn chưa rõ liệu mức độ nhiễm trùng trước đó với các loại virus corona không phải SARS có tạo ra các kháng thể bảo vệ phản ứng chéo hay không.

Trong phản ứng của hệ miễn dịch bẩm sinh, các tế bào phổi bị tổn thương do phản ứng viêm của đại thực bào và bạch cầu hạt. Dựa trên các mô hình động vật về bệnh cúm, đã có đề xuất tiêm vaccine BCG (được tiêm trong tuần đầu tiền sau sinh ở một số quốc gia để phòng bệnh Lao) 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 (cũng được gọi là miễn dịch được huấn luyện) (Moorlag 2019). Một nghiên cứu của BCG World Atlas và mối tương quan với dữ liệu các ca mắc và tử vong do COVID-19 ở mỗi quốc gia cho thấy rằng các quốc gia không có chính sách tiêm chủng BCG đại trà (Ý, Hà Lan, Hoa Kỳ) bị ảnh hưởng nặng nề hơn so với các quốc gia có chính sách BCG lâu đời và đại trà, tiêm phòng BCG cũng làm giảm số ca mắc COVID-19 được báo cáo trong một quốc gia (Miller 2020, Hauer 2020). Dữ liệu gần đây từ một nghiên cứu lớn dựa trên quần thể không cho thấy sự giảm tỷ lệ nhiễm bệnh ở người trưởng thành từ 35 đến 41 tuổi ở Israel đã được tiêm vắc-xin BCG trong thời thơ ấu so với những người không được tiêm vắc xin này. Dữ liệu về ảnh hưởng của tiêm phòng BCG đối với mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19 hiện vẫn chưa có (Hamiel 2020).

Trong đáp ứng thích nghi, tế bào T gây độc đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh phản ứng khi nhiễm virus và kiểm soát sự nhân lên của chúng. Trẻ em có thể được hưởng lợi khi chức năng gây độc của tế bào T CD8 trong nhiễm virus ở trẻ em có thể ít gây hại hơn so với người lớn. Rối loạn điều hòa miễn dịch với sự tiêu hao của các tế bào T đã được báo cáo ở người lớn mắc COVID-19. Liên quan đến miễn dịch bẩm sinh, kháng thể IgM của mẹ có thể truyền cho trẻ qua nhau thai và/hoặc IgA qua sữa mẹ. Nếu người mẹ chưa

từng nhiễm SARS-CoV-2 hoặc bị nhiễm ở cuối thai kì thì có thể không có sự truyền kháng thể SARS-CoV-2. Ở những bà mẹ mắc viêm phổi COVID-19, xét nghiệm SARS- CoV-2 cho trẻ từ huyết thanh và phết họng đều cho kết quả âm tính, tuy nhiên kháng thể đặc hiệu IgG chống lại virus đã được phát hiện (Zeng H 2020). Do đó, trẻ sơ sinh có thể được hưởng lợi khi các kháng thể đặc hiệu với virus được truyền qua nhau thai từ người mẹ đã bị phơi nhiễm. Giống với SARS CoV-1, một đứa trẻ mới nhiễm SARS CoV-2 sẽ tạo ra phản ứng miễn dịch dịch thể đáng kể cùng với các kháng thể trung hòa IgM (trong vài ngày) và kháng thể IgG (trong vòng 1-3 tuần) đối với một epitope (quyết định kháng nguyên) ưu thế, ví dụ các protein gai hình vương miệng là yếu tố quyết định tên của mỗi loại virus corona.

Dữ liệu về mức độ phổ biến huyết thanh IgG, IgM và chất lượng của đáp ứng miễn dịch ở trẻ em vẫn chưa đầy đủ. Chưa có bằng chứng về sự tái nhiễm ở người với CoV-2 nhưng nhìn chung, vẫn chưa rõ liệu trẻ em có đáp ứng miễn dịch bền vững với CoV-2 hay không?

Lây 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 nghiên cứu 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 trẻ, trong đó có 30 trẻ được xét nghiệm COVID-19 và tất cả đều âm tính (Schwartz 2020). Lây truyền qua sữa mẹ chưa được ghi nhận và không có trường hợp nào phát hiện được virus SARS- CoV-2 trong sữa mẹ.

SARS-CoV-2 ở trẻ em lây truyền qua các tiếp xúc với thành viên trong gia đình và chủ yếu qua các giọt bắn. Trong một nghiên cứu tại Pháp, bệnh lây truyền từ trẻ sang trẻ và từ trẻ sang người lớn dường như không phổ biến (Danis 2019). Phơi nhiễm kéo dài với nồng độ khí dung cao có thể tạo điều kiện cho sự lây nhiễm (She 2020).

SARS-CoV-2 cũng có thể được truyền qua đường tiêu hóa. ACE2 cũng được tìm thấy trong các tế bào thực quản và biểu mô đường tiêu hóa trên 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 cho rằng RNA của virus được phát hiện ở phân của trẻ với tỉ lệ cao (và có thể được bài tiết 2-4 tuần) (Cai 2020). Tuy nhiên, vẫn chưa có bằng chứng trực tiếp ghi nhận về việc lây truyền qua đường phân-miệng.

Chẩn đoán và phân loại

Việc xét nghiệm virus chỉ cần thiết ở những trẻ có nghi ngờ về mặt lâm sàng. Nếu kết quả ban đầu là âm tính, nên lặp lại xét nghiệm dịch mũi họng hoặc phết họng của mẫu bệnh phẩm đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới. Lấy mẫu bệnh phẩm từ đường hô hấp dưới (khạc 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 polymera-se khuếch đại gen bằng kỹ thuật RT-PCR trên dịch tiết đường hô hấp. Đối với SARS-CoV, MERS-CoV và SARS-CoV-2, tải lượng virus trong các mẫu bệnh phẩm từ đường hô hấp dưới cao hơn so với mẫu từ đường hô hấp trên.

Ở một số bệnh nhân, SARS-CoV-2 RNA âm tính trong các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp trên, trong khi mẫu phân vẫn dương tính cho thấy nhiễm trùng đường tiêu hóa do virus có thể kéo dài ngay cả khi đã loại bỏ virus trong đường hô hấp (Xiao 2020). Do đó xét nghiệm phân có thể có giá trị chuẩn đoán COVID-19 ở những bệnh nhân này.

Giống như các trường hợp nhiễm virus khác, chuyển đổi huyết thanh CoV-2 IgM và IgG sẽ xuất hiện sau vài ngày (IgM) đến 1-3 tuần (IgG) sau khi nhiễm bệnh và nó có hoặc không thể chỉ ra khả năng miễn dịch bảo vệ (vẫn được xác định). Điều thú vị là chuyển đổi huyết thanh không triệu chứng đã đưa ra giả thuyết ở một số ít nhân viên y tế (tuổi trung bình 40) đã phơi nhiễm với một đứa trẻ mắc COVID-19 tại một đơn vị lọc máu nhi khoa (Hains 2020).

Huyết thanh học có thể hữu ích ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng gợi ý cao về SARS-CoV-2 nhưng âm tính với xét nghiệm RNA, tức là ở trẻ mắc Hội Chứng Viêm Hệ Thống tạm thời liên quan đến SARS-CoV (PIMS-TS). Trong trường hợp huyết thanh học có khả năng miễn dịch bảo vệ, điều này sẽ cực kỳ quan trọng từ quan điểm y tế công cộng, ví dụ: điều này sẽ cho phép đội ngũ chiến lược trong chăm sóc y tế và đánh giá dịch tễ học CoV-2 (miễn dịch cộng đồng).

Bảng 1. Phân loại COVID ở trẻ em (Shen 2020)

1	Không triệu chứng, không có bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào
2	Sốt nhẹ, mệt mỏi, đau cơ và các triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính
3	Viêm phổi mức độ trung bình, sốt và ho, ho có đàm, khò khè, nhưng không có hạ oxy máu
4	Sốt cao, ho, thở nhanh, độ bão hoà oxy dưới 92%, lơ mơ
5	Tiến triển nhanh chóng nguy kịch đến hội chứng suy hô hấp cấp ARDS hoặc suy hô hấp

Kết quả xét nghiệm và hình ảnh học

Các nghiên cứu không cho thấy các kết quả về xét nghiệm và/hoặc hình ảnh học ở trẻ mắc COVID-19 thể nhẹ ngoại trú. Lúc 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 bão cytokine) thường có sự gia tăng bạch cầu trung tính và giảm tế bào lympho. Ở một số bệnh nhân, các thông số về tình trạng viêm như CRP và Procalcitonin có thể tăng nhẹ hoặc bình thường, trong khi đó tăng men gan, CK-MB và D-dimer ở một số bệnh nhân. LDH dường như sẽ tăng trong trường hợp bệnh nặng và có thể được dùng để theo dõi diễn tiến ở những bệnh nhân này.

X-quang ngực chỉ nên được thực hiện ở trẻ em mắc bệnh thể vừa hoặc nặng vì chụp CT gây ra nhiễm xạ rất cao 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 lớn. Trên X quang ngực có hình ảnh các đốm mờ đông đặc rải rác ở 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%) trẻ 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 cúm. Trong thử nghiệm lâm sàng lớn nhất với 171 trẻ 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 bổ sung 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 (28%) bệnh nhi 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%) nhiễm SARS-CoV-2 khởi phát sớm. Trong 3 trẻ này, có 2 trẻ có dấu hiệu viêm phổi trên hình ảnh học. Khi báo cáo được công bố (ngày 26/03/2020), một trẻ được mô tả bị đông máu nội mạch lan tỏa nhưng cuối cùng tất cả đều có dấu hiệu sinh tồn ổn định sau 3 tuần nhiễm bệnh (Zeng L 020). Trong một nghiên cứu đoàn hệ thứ hai, 9 trẻ sơ sinh từ 1 đến 9 tháng tuổi được mô tả không có bất kỳ biến chứng nghiêm trọng nào (Wei 2020). Liệu có biến chứng dài hạn do COVID-19 ở trẻ sơ sinh và nhũ nhi hay không? Tại thời điểm này, chúng ta chưa thể đánh giá được. Hiện tại, không nên tách trẻ mới sinh khỏe mạnh khỏi các bà mẹ nghi nhiễm COVID-19 (CDC-2 2020). Rõ ràng trẻ sinh non hoặc trẻ sơ sinh đã phơi nhiễm với SARS-CoV-2 cần được theo dõi kỹ càng tại 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 có ích trước ngày thứ 5 của bệnh vì còn trong giai đoạn ủ bệnh. Cần phải giữ vệ sinh tốt nhất có thể cho cả mẹ và con.

Hội chứng viêm hệ thống tạm thời ở trẻ em liên quan với SARS-CoV-2 (PIMS-TS) (hoặc hội chứng viêm đa hệ ở trẻ em (MIS-C) hoặc có triệu chứng tượng tự bệnh Kawasaki

Tháng 4 năm 2020, các nhà lâm sàng học từ Anh, Pháp, Ý, Tây Ban Nha và Hoa Kỳ đã báo cáo về các trẻ em mắc hội chứng viêm nặng có triệu chứng bệnh giống bệnh Kawasaki, một số trẻ có kết quả dương tính với CoV-2, số còn lại thì không. Trước đó, Jones đã mô tả một trường hợp về bé gái 6 tháng tuổi bị sốt, phát ban và sưng nề đặc trưng của một tình trạng viêm nhiễm hiếm gặp ở trẻ em, hội chứng Kawasaki (Jones 2020).

Tám bệnh nhân ở Anh và 10 bệnh nhân ở Bergamo, Ý có các triệu chứng của bệnh Kawasaki đã được công bố, bao gồm cả trường hợp tử vong của cậu bé 14 tuổi tại Anh trong đại dịch SARS-CoV-2 (Riphagen 2020, Verdoni 2020). Ở Bergamo, khu vực có tỷ lệ lây nhiễm cao nhất ở Ý, tỷ lệ mắc bệnh giống Kawasaki tăng khoảng 30 lần đã được báo cáo trong đại dịch SARS-CoV-2 (Verdoni 2020).

Hiện tại, mối liên quan về sinh lý bệnh giữa viêm nhiễm do COVID-19 và bệnh Kawasaki vẫn chưa rõ ràng, các đặc điểm được tóm tắt trong Bảng 2.

Bảng 2. Các đặc điểm của bệnh Kawasaki và hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em liên quan tạm thời với nhiễm SARS-CoV-2

	Kawasaki (Hedrich 2017, ECDC 2020) (trước đây gọi là hội chứng hạch bạch huyết niêm mạc)	**PIMS-TS** (hội chứng viêm đa hệ ở trẻ em liên quan tạm thời với SARS-CoV-2 hoặc **MIS-C** (hội chứng viêm đa hệ ở trẻ em) (Verdoni 2020; Riphagen 2020, https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/) **"Bệnh giống bệnh Kawasaki"**
Dịch tễ học	Tỷ lệ hiện mắc 5-19/100.000 < 5 tuổi (Châu Âu, Hoa Kỳ), ở Đông Bắc Á cao hơn, có sự gia tăng theo mùa, mùa đông/mùa xuân, địa lý, làn sóng lây lan theo địa lý của dịch bệnh (Rowley 2018)	Tỷ lệ hiện mắc chưa rõ. 230 trường hợp nghi ngờ liên quan tạm thời đến COVID-19 đã báo cáo với ECDC trước ngày 15 tháng 5 (EU/EEA, Anh). Phổ biến hơn ở người dân gốc Afro-caribbean, béo phì? (Riphagen 2020)
Tuổi, giới	Trẻ dưới 5 tuổi chiếm 90%, cao hơn ở nam giới	5-15 tuổi, chưa rõ sự phân bố giới tính
Nguyên nhân	Chưa rõ, giả thuyết: nhiễm trùng các mầm bệnh phổ biến, ví dụ như vi khuẩn, nấm và virus gây tổn thương qua trung gian miễn dịch (Dietz 2017) (Jordan-Villegas 2010, Kim 2012, Turnier 2015). Yếu tố di truyền (tần số tăng ở Châu Á và giữa các thành viên gia đình của 1 ca bệnh)	Chưa rõ, chưa có giả thuyết. Viêm quá mức hoặc sốc liên quan đến đáp ứng miễn dịch với SARS-CoV-2. Tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE) CoV-1: sự hiện diện của kháng thể có thể gây bất lợi, tạo điều kiện cho virus lây lan (chứng minh trong SARS-CoV)

Định nghĩa ca bệnh	Sốt ≥5 ngày, kết hợp ít nhất 4 trong 5 triệu chứng lâm sàng sau: 1.Viêm đỏ kết mạc 2 bên 2. Biến đổi màng nhầy ở miệng, bao gồm môi bị tiêm hoặc nứt nẻ, hầu họng bị tiêm, hoặc lưỡi đỏ dâu. 3. Thay đổi ở đầu chi, bao gồm ban đỏ ở lòng bàn tay hoặc chân, phù bàn tay, bàn chân (giai đoạn cấp) hoặc bong da xung quanh (giai đoạn hồi phục) 4. Ban đỏ đa dạng toàn thân 5. Sưng hạch cổ không hóa mủ (McCrindle 2017) Trẻ nghi ngờ mắc KD (Kawasaki disease) nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán có thể mắc KD dạng không hoàn toàn hoặc không điển hình (Cimaz 2009)	1. Sốt dai dẳng, viêm (bạch cầu trung tính, CRP tăng và giảm tế bào lympho), và rối loạn chức năng một hoặc nhiều cơ quan (sốc, tim, hô hấp, thận, rối loạn tiêu hóa hoặc thần kinh) với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng hoặc hình ảnh và ECG. Trẻ em có đẩy đủ hoặc một phần các tiêu chí của bệnh Kawasaki cũng có thể được bao gồm. 2. Loại trừ bất kỳ nguyên nhân vi khuẩn nào khác, bao gồm nhiễm trùng huyết do vi khuẩn, hội chứng sốc tụ cầu hoặc liên cầu, nhiễm trùng liên quan đến viêm cơ tim như enterovirus 3. Xét nghiệm PCR SARS-CoV-2 dương tính hoặc âm tính (Royal College of Paediatrics and Child Health)
Tình trạng CoV-2 trong đa số trường hợp	CoV-2 Ag (PCR); Abs (Elisa) âm tính	CoV-2 Ag (PCR) âm tính và Abs (Elisa) dương tính
Xét nghiệm điển hình	Đánh dấu sự tăng lên của các chất phản ứng pha cấp (ví dụ, protein phản ứng C [CRP] hoặc tốc độ lắng máu [ESR] Tăng tiểu cầu (sau ngày thứ 7 của bệnh) Tăng bạch cầu, chuyển trái (bạch cầu trung tính tăng)	Đánh dấu sự tăng lên của các chất phản ứng pha cấp CRP, ESR Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu Giảm tế bào lympho Tăng cholesterol máu Các chỉ điểm viêm cơ tim tăng Troponin, pro-BNP

Các biến chứng cấp tính	Hội chứng sốc Kawasaki (KDSS) (hiếm), đặc điểm của hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) (hiếm), bất thường động mạch vành, hở van hai lá, rối loạn chức năng cơ tim tiến triển, đông máu rải rác trong lòng mạch (Kanegđaye 2009) Biến chứng đường tiêu hóa (viêm ruột, nôn đau bụng) hiếm gặp	Sốc (phổ biến), đặc điểm của hội chứng hoạt hóa đại thực bào (phổ biến), liên quan đến cơ tim được chứng minh bởi sự tăng lên của các enzym tim tăng (phổ biến), nhồi máu cơ tim, phình động mạch, đông máu nội mạch lan tỏa Biến chứng đường tiêu hóa (viêm ruột, nôn, đau bụng) rất phổ biến
Biến chứng mãn tính	Bất thường động mạch (phình động mạch vành trung bình, phình động mạch vành khổng lồ CAAs)	Chưa xác định; phình động mạch?
Quản lý bệnh nhân	Điều trị ban đầu bằng Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch liều cao (IVIG) (2g/kg); có ích trong việc giảm nguy cơ mắc bệnh mạch vành khi dùng trong 10 ngày kể từ khi phát sốt. Ngoài ra, axit acetylsalicylic, glucocorticoid và kháng thể đơn dòng anti-TNF đã được sử dụng	Cho đến nay, hầu hết các bệnh nhân đã được điều trị bằng IVIG liều cao, glucocorticoids, ASS (Verdoni 2020, Riphagen 2020) Điều trị kháng IVIG kèm Steroid rất phổ biến (Verdoni 2020) Chăm sóc bệnh nhân tại các đơn vị hồi sức tích cực nhi khoa là cần thiết: tiến triển đến sốc mạch máu là phổi biển Hỗ trợ huyết động, điều trị bằng noradrenaline và milrinone, thường phải thở máy (Riphagen 2020)
Tiên lượng	Viêm mạch tự giới hạn kéo dài trung bình 12 ngày mà không cần điều trị. Nếu không được điều trị kịp thời, CAAs và đặc biệt là chứng phình động mạch có thể xảy ra ở 25% trẻ em	Tiên lượng chung chưa rõ ràng. Nặng hơn KD Có khả năng gây tử vọng trong một số ca bệnh

Quản lý bệnh nhân

Kiểm soát nhiễm trùng

Phát hiện sớm COVID-19 và bắt buộc thực hiện cách ly. 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 có vai trò trong sự lây truyền COVID-19. Do đó, chỉ nên cho trẻ mắc COVID-19 nhập viện nếu bác sĩ nhi khoa có kinh nghiệm cảm thấy cần thiết (ví dụ như thở nhanh, khó thở, mức bão hòa oxy dưới 92%). Tại bệnh viện, trẻ mắc COVID-19 hoặc nghi ngờ mắc cần được cách ly trong phòng riêng hoặc chuyển vào một khoa riêng biệt dành để điều trị COVID-19 với các nhân viên y tế chuyên biệt cho khoa này (ví dụ không làm việc/không trực thêm ở các khoa khác). Cần thiết có sự có mặt của phụ huynh trong việc chăm sóc trẻ bị bệnh, cả về tình cảm cũng như nuôi dưỡng trẻ.

Trong giai đoạn đỉnh điểm của đại 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 cẩn thận, 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 chăm sóc cho bệnh nhân COVID-19 hoặc nghi ngờ mắc COVID-19 (Wang 2020). Trong các đơn vị hồi sức tích cực trẻ sơ sinh (NICU), lý tưởng cần có phòng cách ly áp lực âm và lọc không khí (Lu Q 2020). Nên sử dụng mặt nạ có hệ thống tuần hoàn và bộ lọc kín. Các thủ thuật tạo ra 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. Cung cấp oxy qua ống thông mũi sẽ rất quan trọng đối với trẻ vì nó sẽ làm tăng thông khí 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 rõ ràng về việc sử dụng và tính an toàn của các thuốc dạng hít trên lâm sàng. Trong 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 cách điều trị này cho trẻ em mắc COVID-19.

Một cuộc tranh cãi lớn xảy ra về mức độ sử dụng thuốc hạ sốt ở trẻ em. Nhưng nếu trẻ mắc COVID-19 bị sốt cao, paraceta- mol hoặc ibuprofen có thể có ích. Không hạn chế 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 gây hại ở trẻ em mắc COVID-19 (Day 2020).

Việc phân biệt viêm phổi do virus SARS-CoV-2 với 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. Bội nhiễm vi khuẩn sẽ được điều trị theo các hướng dẫn điều trị của quốc tế và quốc gia (Mathur 2018).

Dịch bệnh virus gây căng thẳng tâm lý cho cha mẹ và gia đình cũng như nhân viên y tế, do đó, các 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 thay thế surfactant phổi liều cao, thở khí NO, và thông khí tần số cao có thể đem lại hiệu quả. Ở những trẻ sơ sinh mắc bệnh nặng, lọc máu liên tục và oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (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 có đối chứng, vì vậy hiện tại không có sẵn bằng chứng đáng tin cậy nào hỗ trợ cho việc sử dụng bất kỳ loại thuốc nào để 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 dùng thuốc này hay không. Nếu quyết định bắt đầu điều trị bằng thuốc, trẻ nên được đưa vào thử nghiệm lâm sàng (https://www.clinicaltrialsregister.eu) nếu có thể. Tuy nhiên, rất ít các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em.

Khi nào điều trị bằng thuốc

Dưới sự chỉ đạo của Hiệp hội Truyền Nhiễm Nhi ở Đức (DGPI), một hội đồng chuyên gia đã đề xuất một đồng thuận về thời điểm bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus hoặc thuốc điều hòa miễn dịch ở trẻ em. (Bảng 3,

https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoese-behandlung-von-kindern-

mit-covid-19/).

Một nhóm các bác sĩ truyền nhiễm nhi khoa và dược sĩ từ các viện Bắc Mỹ đã công bố một hướng dẫn về việc sử dụng thuốc chống virus cho trẻ nhiễm SARS. Nên hạn chế điều trị bằng liệu pháp kháng virus cho trẻ mà có khả năng mang lại lợi ích cao hơn nguy cơ nhiễm độc và remdesvir là thuốc được ưa chuộng (Chiotos 2020).

Bảng 3: Đồng thuận về điều trị bằng thuốc kháng virus hoặc điều hòa miễn dịch ở trẻ em

Độ nặng của bệnh	**Can thiệp**
Bệnh nhẹ hoặc vừa pCAP, nhiễm trùng đường hô hấp trên, không cần thở oxy	Điều trị triệu chứng Không cần thuốc kháng virus hoặc điều hòa miễn dịch
Bệnh nặng và các nhóm nguy cơ* pCAP, cần thở oxy	Điều trị triệu chứng Cân nhắc thuốc kháng virus
Nguy kịch cần chuyển vào ICU	Điều trị triệu chứng Cân nhắc thuốc kháng virus Cân nhắc thuốc điều hòa miễn dịch
Hội chứng thực bào máu thứ phát HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis)	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.

Các chất ức chế tổng hợp RNA của virus

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 tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong vòng 9 ngày.
- ≥ 40kg: liều tải: 200 mg sau đó 100mg mỗi ngày trong vòng 9 ngày.

Remdesivir là một adenosine nucleotide tương tự với các thuốc kháng virus phổ rộng chống lại các virus RNA khác nhau. Hợp chất trải qua quá trình chuyển hóa, kích hoạt các chất chuyển hóa nucleotide triphosphate để ức chế RNA polymerases của virus. Remdesivir đã chứng minh hoạt tính ở *in vitro* và *in vivo* trên mô hình động vật để kháng lại MERS và SARS-CoV. Remdesivir có khả năng dung nạp tốt và có tác động tiềm năng đến việc giảm tải lượng virus và tỷ lệ tử vong do 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)

Lopinavir/r (LPV/r, Kaletra®) là một công thức phối hợp của lopinavir và ritonavir, trong đó ritonavir có tác dụng như một chất làm tăng dược động học (tăng cường). 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 retrovirus hoạt tính cao (PENTA Group, 2015). Trong dịch SARS, LPV/r đã được khuyến cáo như là một lựa chọn điều trị. Một nghiên cứu gần đây ở bệnh nhân COVID-19 trưởng thành không cho thấy ảnh hưởng đến kết cục chính trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Mặc dù đã có nhiều kinh nghiệm sử dụng LPV/r trong HIV, không nên sử dụng cho trẻ em mắc COVID-19 vì có vẻ không có hiệu quả (Xem chương Điều trị, trang 233)

Ức chế sự xâm nhập của virus

Hydroxychloroquine (HCQ, Quensyl®), Chloroquine (CQ, Resochin junior®, Resochin®) Kinh nghiệm của các bác sĩ nhi khoa với HCQ/CQ (trừ bác sĩ nhi khoa điều trị cho 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 với COVID-19 (https://mailchi.mp/clintox/aact-acmt-aapcc-joint- statement). Không nên sử dụng HCQ hoặc CQ ở trẻ em nhiễm COVID vì dường như cả hai loại thuốc đều không có hiệu quả (xem chương Điều trị, trang 233).

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 cyto- kine") và sự tiêu hao của các tế bào T điều hòa dẫn đến tổn thương nhu mô phổi như đã báo cáo ở các bệnh nhân nặng.

Chẹn IL-1 hoặc IL-6 có thể thành công ở trẻ em mắc bệnh (tự) viêm (đánh giá Niehues 2019). Tuy nhiên, cả hai interleukin này cũng là chìa khóa cho đáp ứng miễn dịch sinh lý và các tác dụng phụ nặng nề của thuốc điều hòa miễn dịch đã được báo cáo. Ở người lớn mắc COVID-19, việc dùng thuốc chẹn interleukin-1/6 có thể có ích (xem chương Điều trị). Trong tình huống hiếm gặp, tình trạng của trẻ xấu đi do phản ứng viêm quá mức và đề 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 ít có tác dụng phụ. 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 (ARDS) do virus corona vẫn còn nhiều tranh cãi (Lee 2004, Arabi 2018, Russell 2020). Sự suy giảm miễn dịch chống lại virus do corticosteroid gây ra (ví dụ: để loại bỏ virus SARS-CoV-2) có thể bất lợi ở những bệnh nhân mắc COVID-19. Sử dụng hydrocortisone liều thấp có thể có lợi ở người lớn biểu hiện ARDS, trong khi vẫn còn nhiều tranh cãi khi dùng cho trẻ có ARDS. Hầu hết các bệnh nhân mắc Hội Chứng Viêm Đa Hệ Thống tạm thời Ở Trẻ Em liên quan đến SARS-CoV-2 (PIMS-TS) được công bố cho đến nay được điều trị bằng IVIG và methylprednisolone (Verdoni 2020, Riphagen 2020). Ở những bệnh nhân này, các đặc điểm của hội chứng hoạt hóa đại thực bào và kháng IVIG là phổ biến, cần điều trị steroid bổ trợ (Verdoni 2020).

Tocilizumab (Roactemra®) có sẵn dưới dạng 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 hoặc nhiễm trùng cơ hội nặng, rối loạn miễn dịch (phản ứng phản vệ, kích hoạt đại thực bào đe dọa tính mạng), bệnh vẩy nến, viêm mạch máu, tràn khí màng phổi, tăng áp động mạch phổi đe dọa tính mạng, suy tim, xuất huyết tiêu hóa, viêm túi thừa, thủng đường tiêu hóa (đánh giá 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/ ngày khi 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 khuẩn hoặc nhiễm trùng cơ hội nặng, viêm cơ tim đe dọa 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 gai của CoV 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 tạo khả năng bảo vệ nhưng hiện chưa sẵn có.

Interferon α dạng hít đã được dùng ở trẻ em mắc COVID-19 trong các nghiên cứu 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 khả năng miễn dịch chống virus. Khi virus corona (hoặc các loại virus khác) xâm nhập vào vật chủ, axit nucleic của virus kích hoạt các yếu tố điều hòa interferon như IRF3 và IRF7 thúc đẩy quá trình tổng hợp interferon type-I (IFNs).

PIMS/MIS-C/Bệnh giống như Kawasaki

Dựa trên các thông tin được công bố cho đến nay, hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng Immunglobulin liều cao (xem Bảng 2) và corticosteroid (Verdoni 2020). Cần thêm dữ liệu để xác định các phác đồ điều trị tối ưu cho bệnh nhân mắc MIS-C.

DOI: Tim Niehues đã nhận phí bản quyền tác giả từ uptodate.com (Wellesley, Massachusetts, Mỹ) và hoàn trả chi phí đi lại trong quá trình tư vấn cho Cơ Quan Quản Lý Thuốc Châu Âu (EMA), các 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

Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27:S1473-3099(20)30287-5. PubMed: https://pubmed.gov/32353347. Full-text: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5

Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, et al. **Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 22;69(20):630-631. PubMed: https://pubmed.gov/32437340. Full-text: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e1.

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

Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. **Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2.** J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Apr 22:piaa045. PubMed: https://pubmed.gov/32318706. Full-text: https://doi.org/10.1093/jpids/piaa045

Cimaz R, Sundel R. **Atypical and incomplete Kawasaki disease.** Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Oct;23(5):689-97. PubMed: https://pubmed.gov/19853833. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.010.

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

Danis K Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, Clin Infect Dis.Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. **Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 11:ciaa424. PubMed: https://pubmed.gov/32277759. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424

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

DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. **Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region.** J Pediatr. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32405091. Full-text: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007

Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. **Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review.** Eur J Pediatr. 2017 Aug;176(8):995-1009. PubMed: https://pubmed.gov/28656474. Full-text: https://doi.org/10.1007/s00431-017-2937-5

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

European Centre for Disease Prevention and Control**. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children** – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Full-text: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-SARS-CoV-2-rapid-risk-assessment

Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. **Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020.** Euro Surveill. 2020 May;25(18):2000600. PubMed: https://pubmed.gov/32400362. Full-text: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600.

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

Hains DS, Schwaderer AL, Carroll AE, et al. **Asymptomatic Seroconversion of Immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a Pediatric Dialysis Unit.** JAMA. 2020 May 14:e208438. PubMed: https://pubmed.gov/32407440. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8438

Hamiel U, Kozer E, Youngster I. **SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults.** JAMA. 2020 May 13:e208189. PubMed: https://pubmed.gov/32401274. Full-text: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8189

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

Hauer J, Fischer U, Auer F, Borkhardt A. **Regional BCG vaccination policy in former East- and West-Germany may impact on both severity of SARS-CoV-2 and incidence of childhood leukemia**. Full-text: https://www.gpoh.de/fileadmin/user_upload/J._Hauer_et_al__Leukemia_2020__PrePrint.pdf

Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. **Kawasaki Disease.** Front Pediatr. 2018 Jul 10;6:198. PubMed: https://pubmed.gov/30042935. Full-text: https://doi.org/10.3389/fped.2018.00198. eCollection 2018.

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

Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. **COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case.** Hosp Pediatr. 2020 Apr 7:hpeds.2020-0123. PubMed: https://pubmed.gov/32265235. Full-text: https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123

Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Mejías A. **Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease.** Pediatr Infect Dis J. 2010 Aug;29(8):770-2. PubMed: https://pubmed.gov/20354462. Full-text: https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181dba70b.

Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. **Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome.** Pediatrics. 2009 May;123(5):e783-9. PubMed: https://pubmed.gov/19403470. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871.

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

Ludvigsson JF. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.** Acta Paediatr. 2020 Jun;109(6):1088-1095. PubMed: https://pubmed.gov/32202343. Full-text: https://doi.org/10.1111/apa.15270

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

McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association.** Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. PubMed: https://pubmed.gov/28356445. Full-text: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484

Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. **SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review.** Clin Infect Dis. 2020 May 11:ciaa556. PubMed: https://pubmed.gov/32392337. Full-text: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556

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

Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. **Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy.** N Engl J Med. 2020 May 1:NEJMc2007617. PubMed: https://pubmed.gov/32356945. Full-text: https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617

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

Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. **Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.** Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. PubMed: https://pubmed.gov/32386565. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1

Rowley AH, Shulman ST. **The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease.** Front Pediatr. 2018 Dec 11;6:374. PubMed: https://pubmed.gov/30619784. Full-text: https://doi.org/10.3389/fped.2018.00374. eCollection 2018.

Royal College of Paediatrics and Child Health, editor. **Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.** UK: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020. Full-text: https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19

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

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

Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. **Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units.** JAMA Pediatr. 2020 May 11. PubMed: https://pubmed.gov/32392288. Full-text: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948

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

Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. **Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease.** Pediatrics. 2015 Sep;136(3):e609-14. PubMed: https://pubmed.gov/26304824. Full-text: https://doi.org/10.1542/peds.2015-0950

Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.** Lancet. 2020 May 13. PubMed: https://pubmed.gov/32410760. Full-text: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X

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

Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. **Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2.** Gastroenterology. 2020 May;158(6):1831-1833.e3. PubMed: https://pubmed.gov/32142773. Full-text: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055

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: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J. 2020 May;39(5):355-368. PubMed: https://pubmed.gov/32310621. Full-text: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660

12. Timeline

Chủ nhật, ngày 01 tháng 12, 2019

Theo một nghiên cứu hồi cứu được đăng trên The Lancet vào ngày 24 tháng 01 năm 2020[2] , ca mắc COVID-19 đầu tiên được xác nhận bằng xét nghiệm ở Vũ Hán là một người đàn ông xuất hiện triệu chứng vào ngày 01 tháng 12 năm 2019. Không tìm thấy mối liên hệ dịch tễ với những ca mắc ban đầu khác. Không có ai trong gia đình ông ta bị bệnh.

Thứ năm, ngày 12 tháng 12, 2019

Tại **Vũ Hán**, các cơ quan y tế bắt đầu điều tra về cụm các bệnh nhân viêm phổi do virus. 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

Lý Văn Lượng (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 bảy 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 virus 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 phim chụp X quang phổi cho thấy **tổn thương thâm nhiễm phổi hai bên**. Báo cáo nói rằng "bệnh dịch này có thể phòng ngừa và kiểm soát được". WHO đã được thông báo về đợt bùng phát dịch.

---

[2] Huang, Chaolin et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China January 24, 2020 https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext#%20

Thứ năm, ngày 1 tháng 01, 2020

Chợ hải sản đầu mối Hoa Nam bị phong toả.

Thứ sáu, ngày 3 tháng 01, 2020

Trong quá trình đánh giá dịch rửa phế quản được của những bệnh nhân nằm viện từ ngày 24 đến 29 tháng 12, các nhà khoa học Trung Quốc tại Viện kiểm soát và ngăn ngừa bệnh do virus quốc gia đã loại trừ khả năng nhiễm 26 virus gây bệnh đường hô hấp thường gặp, xác định trình tự gen của một chủng beta corona virus mới (đặt tên là '2019-nCoV') và nhận diện ra ba chủng phân biệt.[3]

Lý Văn Lượng 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.

Chủ nhật, ngày 5 tháng 01, 2020

WHO đưa ra 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 01, 2020

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

[3] Notes from the Field: An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020, China CDC Weekly, 2020, 2(5): 79-80

thể người; chúng gây cảm lạnh, đôi khi kèm sốt và đau họng, chủ yếu vào mùa đông và đầu mùa xuân. Hai loại coronavirus cũng gây ra những đợt bùng dịch ở người là SARS và MERS. Những virus 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.

Thứ 6, ngày 10 tháng 01, 2020

Dữ liệu trình tự gen về loại virus mới được đăng trên Virological.org bởi những nhà nghiên cứu Đại học Fudan, Thượng Hải. Ba trình tự khác cũng đã được đăng trên cổng thông tin Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID).

Ngày 10 tháng 01 năm 2020, Lý Văn Lượng, người cảnh cáo về coronavirus, bắt đầu có triệu chứng ho khan. Hai ngày sau, Lý Văn Lượng bắt đầu sốt và được nhập viện vào ngày 14 tháng 01 năm 2020. Ba mẹ của anh ta cũng bị nhiễm coronavirus và được nhập viện cùng với anh ấy. Lý Văn Lượng xét nghiệm âm tính vài lần cho đến ngày 30 tháng 01 năm 2020 thì anh ta có kết quả dương tính với coronavirus.

Chủ nhật, ngày 12 tháng 01, 2020

Sử dụng trình tự gen của coronavirus mới đã được cung cấp cho WHO, nhiều phòng thí nghiệm từ các 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 virus dễ dàng lây truyền từ người sang người.)

Thứ hai, ngày 13 tháng 01, 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, Việt Nam, Đài Loan và Hàn Quốc báo cáo các trường hợp nhiễm trong 10 ngày sau đó.

Thứ ba, ngày 14 tháng 01, 2020

WHO đã đăng trên Twitter rằng "điều tra sơ bộ của chính quyền Trung Quốc không tìm thấy bằng chứng rõ ràng về việc lây truyền từ người sang người của dòng coronavirus mới (2019-nCoV) được phát hiện tại Vũ Hán, Trung Quốc". Trong cùng ngày, viên chức của WHO - Maria Van Kerkhove đã cho rằng có "sự lây truyền giới hạn từ người sang người" của coronavirus, chủ

yếu là các cụm dịch nhỏ trong các gia đình, thêm vào đó "rất rõ ràng hiện tại chúng ta không có sự lây truyền bền vững từ người sang người". [4]

Thứ bảy, ngày 18 tháng 01, 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, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, 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 01, 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.

Sau khi 2 nhân viên y tế nhiễm bệnh tại tỉnh Quảng Đông, nhóm nghiên cứu từ Uỷ ban Sức khoẻ Quốc gia Trung Quốc mới xác nhận lần đầu tiên coronavirus có thể lây lan từ người sang người. [5]

Thứ 4, ngày 22 tháng 01, 2020

Một đội ngũ tại văn phòng Trung Quốc của WHO tới Vũ Hán đã đưa ra một tuyên bố rằng đã có bằng chứng về sự lây truyền từ người sang người tại Vũ Hán, nhưng cần có thêm nhiều nghiên cứu để hiểu đầy đủ về cơ chế lây truyền. [6]

Thứ năm, ngày 23 tháng 01, 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.

---

4 WHO says new China coronavirus could spread, warns hospitals worldwide". Reuters. 14 January 2020.

5 https://www.theguardian.com/world/2020/jan/20/coronavirus-spreads-to-beijing-as-china-confirms-new-cases

6 https://www.who.int/china/news/detail/22-01-2020-field-visit-wuhan-china-jan-2020

Ủy ban khẩn cấp IHR (2005) của WHO đã triệu tập cuộc họp vào ngày 22-23 tháng 01 thừa nhận rằng lây truyền từ người sang người đã xảy ra với ước tính sơ bộ R0 là 1,4-2,5 và 25% số ca nhiễm đã xác nhận được báo cáo là nghiêm trọng. Tuy nhiên, Uỷ ban vẫn cảm thấy rằng sự lây nhiễm có giới hạn và "không có bằng chứng" về sự phát tán virus ở mức độ cộng đồng ngoài Trung Quốc. Do các thành viên không thể đạt được sự đồng thuận, ủy ban đã quyết định rằng vẫn còn quá sớm để tuyên bố tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng (PHEIC) và đồng ý đánh giá lại sau khoảng mười ngày. [7]

Một bài viết khoa học chưa bình duyệt từ Viện Virus học Vũ Hán, sau đó được xuất bản trên tạp chí Nature, thông báo rằng một chủng virus từ dơi ở động Vân Nam với mức tương đồng 96% đã được giải trình tự vào năm 2013. Trình tự được đăng vào ngày hôm sau trên cơ sở dữ liệu công cộng[8]. Người ta xác nhận rằng coronavirus mới sử dụng cùng một thụ thể để xâm nhập tế bào như SARS-CoV.

Thứ sáu, ngày 24 tháng 01, 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.

Bằng chứng được xác nhận đầu tiên về lây truyền từ người sang người ngoài Trung Quốc được báo cáo bởi WHO tại Việt Nam. [9]

Pháp báo cáo về ba ca nhiễm đầu tiên, là sự xuất hiện lần đầu tại châu Âu. [10]

Zhu và cộng sự công bố báo cáo chi tiết về việc phân lập một chủng coronavirus 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 virus trong các mẫu bệnh phẩm.

Huang và cộng sự công bố trên The Lancet các **đặc điểm lâm sàng** của 41 bệnh nhân (toàn văn: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9). Báo cáo đề cập về nguy cơ lây nhiễm mà không có các triệu chứng báo hiệu trong thời kỳ ủ bệnh và gợi ý nguy cơ đại dịch tiềm tàng của chủng virus mới này.

---

[7] https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)

8 Zhou, Peng et al. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin". Nature. 579 (7798): 270–273 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095418/

9 "Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 4" WHO 24 January 2020.

10 "Coronavirus : un troisième cas d'infection confirmé en France". Le Monde.fr (in French). 24 January 2020.

Chan và cộng sự mô tả **một cụm dịch viêm phổi tại gia đình** liên quan đến virus corona chủng mới năm 2019 chỉ ra sự lây truyền từ người sang người (toàn văn: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).

Thứ bảy, ngày 25 tháng 01, 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 hai, ngày 27 tháng 01, 2020

Tại Đức, ổ dịch đầu tiên có lây truyền người sang người từ bệnh nhân không triệu chứng tại Châu Âu được báo cáo. Nguồn nhiễm là một người đến từ Thượng Hải ghé thăm một công ty ở Bavaria[11]. Cô ấy bắt đầu xuất hiện những triệu chứng trên đường trở lại Trung Quốc. Những người tiếp xúc tại công ty đã được làm xét nghiệm và sự lây truyền được xác nhận bởi tiếp xúc với người nhiễm không triệu chứng nhưng đồng thời ở những người không tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân. Tác giả cho rằng "Sự thật là những người nhiễm không có triệu chứng là nguồn lây nhiễm tiềm tàng, điều này có thể khiến chúng ta cần phải đánh giá lại sự lây truyền của đợt bùng phát dịch hiện tại." [12]

Thứ ba, ngày 28 tháng 01, 2020

Tổng giám đốc của WHO, bác sĩ Tedros Adhanom Ghebreyesus gặp Chủ tịch nước Trung Quốc Tập Cận Bình tại Bắc Kinh. Họ chia sẻ những thông tin mới nhất về đợt bùng phát dịch và cam kết kiểm soát được dịch. WHO vô cùng cảm kích trước những hành động của Trung Quốc trong việc triển khai các phản ứng về đợt bùng phát dịch, về tốc độ trong việc nhận diện virus và sự cởi mở trong việc chia sẻ những thông tin với WHO và các nước khác. [13]

Thứ năm, ngày 30 tháng 01, 2020

---

[11] Böhmer MM, Buchholz U, Cormann VM: **Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series.** Published online May 15, 2020. Full-text: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30314-5/fulltext

[12] 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

[13] https://www.who.int/news-room/detail/28-01-2020-who-china-leaders-discuss-next-steps-in-battle-against-coronavirus-outbreak

Với khuyến cáo từ Uỷ ban khẩn cấp IHR, Tổng giám đốc WHO tuyên bố Tình trạng khẩn cấp y tế toàn cầu và khuyến cáo "tất cả các quốc gia nên chuẩn bị các biện pháp kiểm soát dịch bệnh, bao gồm giám sát tích cực, phát hiện sớm, cô lập và kiểm soát ca bệnh, truy vết và ngăn chặn sự phát tán nhiễm 2019-nCoV, và chia sẻ toàn bộ dữ liệu với WHO." WHO đã nhận các báo cáo về 83 ca mắc tại 18 quốc gia ngoài Trung Quốc và đã có bằng chứng về lây truyền từ người sang người tại 3 quốc gia.

Trung Quốc báo cáo 7.711 ca bệnh và 170 người chết. Virus hiện đã lan sang tất cả các tỉnh của Trung Quốc.

Giuseppe Conte, Thủ tướng Ý, đã xác nhận 2 ca nhiễm COVID-19 ngoại nhập đầu tiên tại Ý.

Thứ sáu, ngày 31 tháng 01, 2020

Lý Văn Lượng chia sẻ 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 02, 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 02, 2020

Lý Văn Lượng, người đã bị phạt vì cố gắng cảnh báo về virus 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-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang.

Thứ sáu, ngày 7 tháng 02, 2020

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

Chủ nhật, ngày 08 tháng 02, 2020

Bộ trưởng Bộ Y tế Pháp đã xác nhận cụm dịch 5 ca nhiễm COVID-19 được phát hiện tại một khu nghỉ dưỡng trượt tuyết ở French Alps. Bệnh nhân đầu tiên là một công dân Anh đã du lịch đến Singapore từ ngày 20 đến 23 tháng 01 sau đó ở lại 4 ngày (24-28 tháng 01) tại một căn nhà gỗ ở Contamines-Montjoie, Haute-Savoie. Ông ta đã xét nghiệm dương tính trên đường trở về Anh. Bốn

người tiếp xúc trong cùng ngôi nhà gỗ đều cho kết quả dương tính, bao gồm một cậu bé 9 tuổi đang theo học tại một trường học địa phương. Không ai tiếp xúc với đứa bé tại trường hay tại nhà bị lây nhiễm.

Thứ hai, ngày 10 tháng 02, 2020

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

Thứ ba, ngày 11 tháng 02, 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 coronavirus 2019) và virus mới này sẽ được gọi là SARS-CoV-2.

Thứ tư, ngày 12 tháng 02, 2020

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

Thứ năm, ngày 13 tháng 02, 2020

Trung Quốc đổi định nghĩa ca bệnh COVID-19, chỉ cần có chẩn đoán lâm sàng (hình ảnh học) đối với những bệnh nhân không có xét nghiệm xác định. Kết quả là, tỉnh Hồ Bắc báo cáo 14 840 ca mới, nhiều hơn gần gấp 10 lần so với ngày hôm trước, trong khi đó số ca tử vong nhiều hơn gấp đôi, lên đến 242. WHO cho rằng để đảm bảo tính nhất quán, họ chỉ báo cáo số lượng những ca được xác nhận bằng xét nghiệm. [14]

Thứ tư, ngày 19 tháng 02, 2020

Iran báo cáo hai trường hợp tử vong do coronavirus.

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" coronavirus.

---

[14] https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200213-sitrep-24-covid-19.pdf

Thứ năm, ngày 20 tháng 02, 2020

Một bệnh nhân ở độ tuổi 30 xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 và đã được đưa vào khoa Hồi sức tích cực (ICU) tại Bệnh viện **Codogno** (Lodi, Lombardy, Italy). Bệnh nhân có triệu chứng này đã đến bệnh viện hôm trước đó nhưng lại không được xét nghiệm vì anh ta không đủ tiêu chuẩn dịch tễ ca nghi nhiễm (không liên quan đến Trung Quốc). Vợ anh ta, 5 nhân viên bệnh viện, 3 bệnh nhân và những người tiếp xúc khác với bệnh nhân trên cũng đều xét nghiệm dương tính với COVID-19. 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. Trường hợp tử vong đầu tiên được ghi nhận là một người đàn ông 78 tuổi. Đó là sự khởi đầu của **dịch bệnh tại Ý**. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188

Thứ bảy, ngày 22 tháng 02, 2020

Hàn Quốc báo cáo tăng đột biến 20 ca nhiễm coronavirus mới, làm dấy lên mối lo ngại về mối nguy của người siêu phát tán, người đã lây nhiễm cho 14 người khác tại một nhà thờ ở Đông Nam Daegu.

Chủ nhật, ngày 23 tháng 02, 2020

Ý xác nhận 73 ca nhiễm mới, nâng tổng số ca nhiễm lên là 152, và ca tử vong thứ 3, khiến Ý trở thành nước có tổng số ca nhiễm nhiều thứ 3 trên thế giới, sau Trung Quốc và Hàn Quốc. Một "vùng nguy hiểm" quanh Codogno được tạo ra, cô lập 11 khu vực thành thị. Các trường học phải đóng cửa.

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

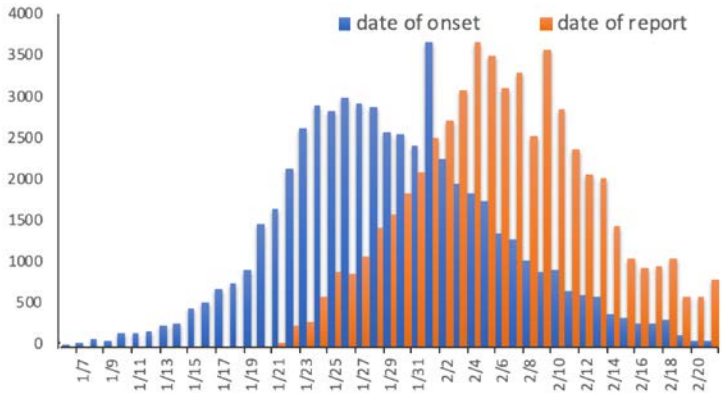
Thứ hai, ngày 24 tháng 02, 2020

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

Thứ ba, ngày 25 tháng 02, 2020

Một báo cáo của đội ngũ WHO 25 chuyên gia quốc tế và Trung Quốc được công bố 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-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Đây là dấu hiệu đầu tiên cho thấy việc **cách ly 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 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 16-24 tháng 2 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the- who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Thứ tư, ngày 26 tháng 02, 2020

Một tổng thống, lo sợ về cơ hội tái cử, đã hạ thấp mối đe dọa từ đại dịch coronavirus, đã tweet: "Tin giả rẻ tiền... đang làm mọi thứ có thể để làm cho [bệnh] Caronavirus 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."

Chú thích: vào ngày 28 tháng 03, The Guardian sẽ hỏi tại sao người này lại thất bại trong bài kiểm tra lớn nhất trong đời ông ta.

Thứ sáu, ngày 28 tháng 02, 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.

Thứ bảy, ngày 7 tháng 03, 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 03, 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 03, 2020

Một tổng thống đã chia sẻ trên Twitter: "Trong năm vừa rồi, 37 000 người Mỹ chết vì cúm thông thường. Trung bình vào khoảng giữa 27 000 và 70 000 mỗi năm. Không có gì phải dừng hoạt động, cuộc sống và kinh tế vẫn tiếp tục. Tại thời điểm này, có 546 ca nhiễm coronavirus được xác nhận, với 22 trường hợp tử vong. Hãy nghĩ về điều này xem!" (The Guardian).

Iran thả 70.000 tù nhân vì dịch coronavirus ở nước này.

Thứ ba, 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 tư, ngày 11 tháng 03, 2020

Với hơn 118 000 ca nhiễm COVID-19 ở 114 quốc gia và 4 291 ca tử vong, Tổng giám đốc 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 năm, 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 đồng nghiệp của ông ấy lẽ ra cũng đã nên lắng nghe.

Thứ sáu, ngày 13 tháng 03, 2020

Thủ tướng của một **cựu thành viên** trong Liên minh Châu Âu đã giới thiệu một khái niệm "miễn dịch cộng đồng" như là một giải pháp cho các đợt bùng phát dịch virus Corona lặp lại trong tương lai. Giải pháp gây sốc: chấp nhận rằng 60% dân số sẽ nhiễm virus, sau đó tạo được miễn dịch và tránh được những đợt bùng phát dịch virus 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".

Chú thích: 5 tuần sau, The Guardian vẫn đặt ra câu hỏi "Làm thế nào mà nước Anh lại có phản ứng với coronavirus sai lầm đến vậy?"

Thứ bảy, 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 hai, 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, 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 virus. 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 ba, 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 năm, ngày 19 tháng 03, 2020

Lần đầu tiên kể từ khi bắt đầu bùng phát dịch virus 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 sáu, 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 virus Corona giảm tỉ lệ tội phạm 50%.

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

Chủ nhật, ngày 22 tháng 03, 2020

Byung-Chul Han đã xuất bản *La emergencia viral y el mundo de mañana* (El País): "Các nước Châu Á đang kiểm soát cuộc khủng hoảng này tốt hơn các nước phương Tây. Trong khi ở đó các bạn làm việc với các dữ liệu và khẩu trang, ở đây các bạn lại phản ứng chậm và đường biên giới thì vẫn được mở."

Thứ hai, ngày 23 háng 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 virus Corona.

Thứ ba, 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 tư, 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 dụng AliPay.

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

Thứ năm, ngày 26 tháng 03, 2020

America First: Hiện tại, Mỹ là quốc gia có số ca mắc virus Corona được biết nhiều nhất trên thế giới.

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

Thứ sáu, 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 virus 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 và Boston Globe đặt ra câu hỏi rằng liệu ai là người thật sự mang bàn tay nhuốm máu trong đại dịch hiện tại. Sự phát triển của dịch bệnh tại Mỹ được mô tả như là thất bại tình báo nặng nề nhất trong lịch sử nước Mỹ.

Thứ hai, 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). 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%).

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 thư 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 tư, ngày 01 tháng 04, 2020

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

Thứ năm, 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 sáu, ngày 03 tháng 04, 2020

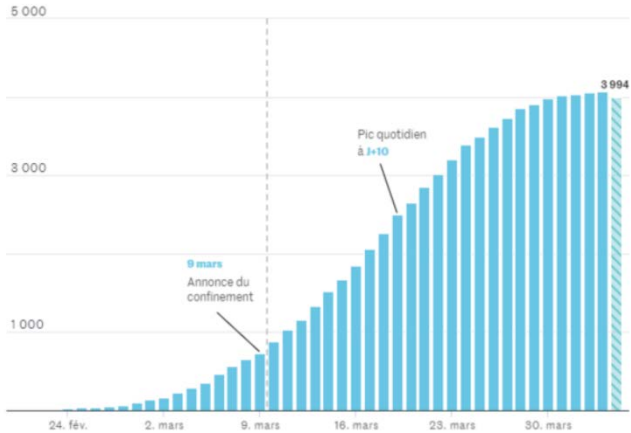
Một số nhà kinh tế đã cảnh báo về nạn thất nghiệp có thể vượt mức cuộc Đại Khủng hoảng vào những năm 1930. Tin tốt là: hầu hết tất cả các chính phủ đều đánh giá việc cứu vài chục hay vài trăm nghìn sinh mạng quan trọng hơn việc tránh một cuộc suy thoái kinh tế trầm trọng. Phải chăng nhân loại đã mang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



Hình 2. Số bệnh nhân được điều trị tại đơn vị hồi sức 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

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).

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.

The Guardian phát hành tài liệu về các mốc thời gian được thu thập kĩ lưỡng:"Coronavirus và 100 ngày thay đổi thế giới."

Thứ năm, 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 virus 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.

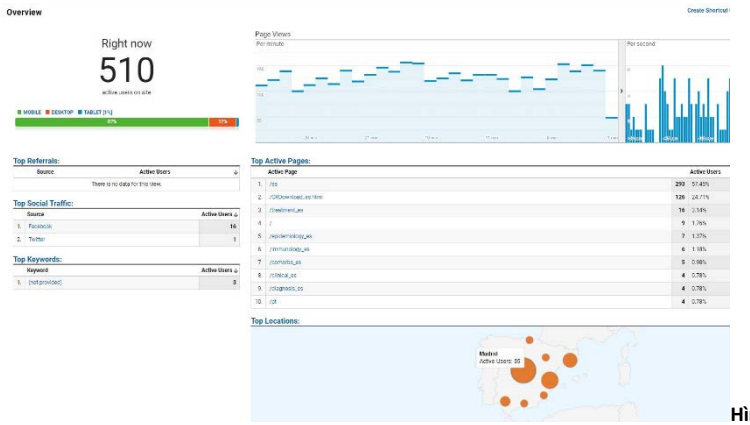
Thứ sáu, ngày 10 tháng 04, 2020

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.

Tin nhắn từ điện thoại của bạn: "Bạn đã tiếp xúc ai đó dương tính với virus Corona." Google và Apple tuyên bố họ đang **xây dựng một hệ thống theo dõi virus 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 đồng 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 không?



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.

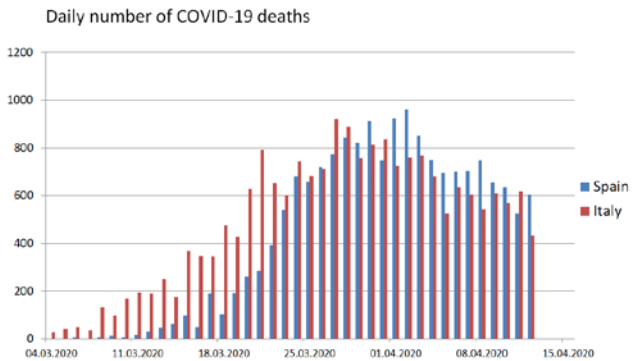
Thứ bảy, ngày 11 tháng 04, 2020

Hơn **400 trong tổng số 700 đơn vị chăm sóc dài hạn** (*EHPAD* in French, *EtAblissement d'Hébergement pour Personnes Agées 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.



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

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.

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: Cơ quan kiểm soát 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!

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 virus 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 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.

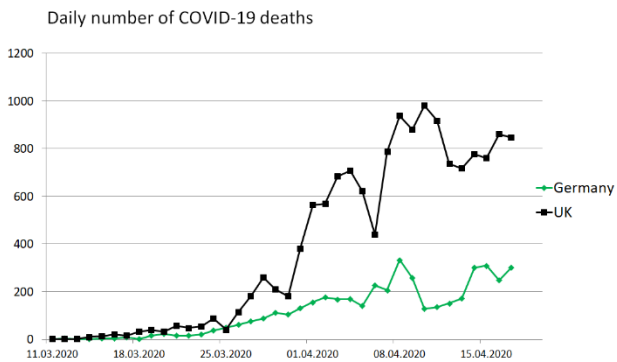
Thứ bảy, ngày 18 tháng 04, 2020

Thủ tướng Angela Merkel diễn thuyết trên tivi, là lần đầu tiên sau 14 năm làm việc ở văn phòng. Bà ấy mô tả cuộc khủng hoảng coronavirus "như là một thử thách lớn nhất kể từ sau Thế Chiến thứ 2" và kêu gọi người Đức:"Đây là việc hệ trọng. Hãy đối phó một cách nghiêm túc."

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.

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 (xanh lá) và Anh (đen)

Giao thông hàng không tại Châu Âu đã giảm mạnh hơn 95% như được thể hiện trong video sau bởi The Guardian: https://www.youtube.com/watch?v=lOVP2o3c4Gw

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.

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 triệu 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.

Thứ ba, ngày 21 tháng 04, 2020

Báo Tây Ban Nha El País xuất bản một bài báo tổng quát về cuộc chiến giữa SARS-CoV-2 và cơ thể con người: "Así es la lucha entre el sistema inmune y el coronavirus."¡Fantástico!

Cơ quan Nghiên cứu Ung Thư Anh Quốc báo cáo rằng cứ mỗi tuần, sẽ có 2 300 người với các triệu chứng ung thư không được đánh giá nữa. Khám sàng lọc ung thư vú và tử cung hơn 200 000 phụ nữ mỗi tuần đã bị huỷ. Theo Hội Tim mạch Anh, số người nghi có cơn đau thắt ngực đến phòng cấp cứu bệnh viện trong tháng 3 giảm 50%. Sụt giảm 50% đồng nghĩa với xấp xỉ 5 000 người so với số người được dự tính mỗi tháng, hoặc hơn 1 100 người mỗi tuần, có thể có các triệu chứng của nhồi máu cơ tim không đến khám tại Khoa Cấp cứu." Liệu chúng ta có tìm ra được số liệu bệnh tật và tử vong ẩn sau dịch COVID-19 với hàng triệu người không thật sự tử vong vì coronavirus, mà vì những nguyên nhân khác - những bệnh có thể điều trị được?

Thứ năm, ngày 23 tháng 04, 2020

Chuyện hài đại dịch, khi một tổng thống được biết đến với thành tích khoa học nghèo nàn, phỏng đoán trong lo lắng về việc "tiêm" "chất khử trùng" để chữa COVID-19.

Chủ nhật, ngày 26 tháng 04, 2020

Thành phố Vũ Hán tuyên bố tất cả các ca nhiễm COVID-19 đều đã được xuất viện.

Thứ hai, ngày 27 tháng 04, 2020

Liệu gen có quyết định đến các triệu chứng nhiễm coronavirus? Sau nghiên cứu 2 633 các cặp anh chị em sinh đôi đã được chẩn đoán nhiễm COVID-19, một nhóm từ Đại học King tại London báo cáo rằng triệu chứng của COVID-19 khoảng 50% liên quan đến yếu tố di truyền (sốt, tiêu chảy, mê sảng, mất vị - khứu giác[15]). Hiện tại vẫn chưa rõ mối quan hệ và mức độ liên quan của các ca tử vong trong nhóm sinh đôi cùng trứng có thể liên quan đến yếu tố di truyền .

Thứ Sáu, ngày 01 tháng 05, 2020

Một xét nghiệm SARS-CoV-2 mới có thể xác định được người mang virus trước khi họ có khả năng lây nhiễm, theo báo cáo của The Guardian. Xét nghiệm máu này sẽ có thể phát hiện sự hiện diện của virus sớm nhất trong vòng 24 giờ sau khi nhiễm bệnh - trước khi mọi người xuất hiện các triệu chứng và vài ngày trước khi người mang mầm bệnh được coi là có khả năng lây truyền sang người khác.

Chủ nhật, ngày 03 tháng 05, 2020

Roche được Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ phê duyệt sử dụng khẩn cấp cho xét nghiệm kháng thể, **Elecsys** Anti-SARS-CoV-2, có độ đặc hiệu khoảng 99,8% và độ nhạy 100%.

Thứ hai, ngày 04 tháng 05, 2020

Ý đang thận trọng nới lỏng các biện pháp phong tỏa. Người dân có thể đi chạy bộ nhưng không được đi biển; họ có thể lướt sóng nhưng được bơi; và họ có thể thăm họ hàng học lớp 6, nhưng được thăm bạn bè, người yêu hay tình nhân.

Một bệnh viện ở Pháp đã kiểm tra lại các mẫu bệnh phẩm cũ từ bệnh nhân viêm phổi phát hiện ra rằng họ đã điều trị cho một người đàn ông bị nhiễm coronavirus vào ngày 27 tháng 12, một tháng trước khi chính phủ Pháp xác nhận các trường hợp đầu tiên.

---

[15] Williams FMK et al. **Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable.** MedRxiv 27 April (accessed 8 May 2020). Abstract: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.20072124v2

Các nhà nghiên cứu từ Đại học Bonn, Đức, báo cáo một nghiên cứu dịch tễ học gồm 919 người từ Gangelt, một thị trấn nhỏ của Đức đã trải qua một sự kiện siêu lây nhiễm (lễ hội Carnival). 15,5% bị nhiễm, với tỷ lệ tử vong vì nhiễm trùng ước tính là 0,36%. 22% người nhiễm bệnh không có triệu chứng.

Thứ ba, ngày 05 tháng 05, 2020

Neil Ferguson, nhà dịch tễ học tại Đại học Hoàng gia, từ bỏ tư cách là thành viên của Nhóm tư vấn khoa học về tình trạng khẩn cấp (SAGE) của chính phủ Anh vì "một sai lầm trong nhận định". Một tờ báo đã báo cáo rằng anh ta không tôn trọng các quy tắc kiểm soát dịch bệnh (mà chính anh ta đã góp phần thiết lập!) thể hiện qua việc ít nhất hai lần qua lại với một phụ nữ 38 tuổi tại nhà của anh ta.

Anthony Fauci, giám đốc Viện Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Quốc gia Hoa Kỳ, nói rằng không có bằng chứng khoa học nào chứng minh lý thuyết rằng coronavirus được tạo ra trong phòng thí nghiệm Trung Quốc hoặc bị rò rỉ từ phòng thí nghiệm sau khi được thu thập từ tự nhiên (CGTN).

Thứ tư, ngày 06 tháng 05, 2020

Số người chết chính thức COVID-19 ở Anh vượt quá 30.000.

Thứ năm, ngày 07 tháng 05, 2020

Theo dữ liệu do Bộ Lao động Hoa Kỳ công bố, hơn 33 triệu người Mỹ đã nộp đơn xin trợ cấp thất nghiệp lần đầu. Điều này tương ứng với gần 21% tổng lượng người lao động trong tháng ba.

Chỉ có 15 quốc gia trên thế giới chưa chính thức báo cáo trường hợp COVID-19 cho WHO, cụ thể là: Bắc Triều Tiên, Turkmenistan, Kiribati, Quần đảo Marshall, Micronesia, Samoa, Đảo Salomon, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Đảo Cook, Nauru, Niue , Palau và Lesotho. (Chúng tôi biết rằng Bắc Triều Tiên đang gian lận, và Turkmenistan và Lesoto không thể phủ nhận lâu dài. Nó là một đại dịch thực sự!)

Theo số liệu của Văn phòng Thống kê Quốc gia, người da đen có nguy cơ tử vong vì COVID-19 cao gấp bốn lần so với người da trắng.

Thứ sáu, ngày 08 tháng 05, 2020

Sau những ý nghĩ viễn vông (tiếng Đức: Hirngespinste; tiếng Pháp: élucubations; tiếng Ý: Visioni; tiếng Tây Ban Nha: fantasías) về hydroxychloroqine và tiêm thuốc khử trùng, hôm nay là ngày COVID-19 sẽ

"biến mất mà không cần vắc-xin". Những diễn biến đáng buồn của đại dịch coronavirus hiện đã tích lũy đủ bằng chứng cho thấy cá nhân đó không tin vào những gì anh ta nói. Các cách nói phi ngôn ngữ được sắp xếp cẩn thận và căn thời điểm hợp lý chỉ nhằm một mục đích tối thượng: tiếp tục câu sự chú ý của truyền thông. Than ôi, có một khía cạnh thậm chí còn bi thảm hơn của vở kịch: Tại sao trên thế giới, truyền thông thế giới lại khăng khăng nói về cá nhân này? Tại sao chúng ta không thể đọc tin tức mà không thấy mặt anh ấy mỗi ngày? Tại sao chúng ta không thể đơn giản là làm hắn totschweigen? (Totschweigen là một động từ tuyệt vời của Đức: 1. tot dead; 2. schweigen im lặng; 3. totschweigen làm cho ai đó im lặng như chết - tiếng Anh: to hush up; tiếng Pháp: passer sous silence; tiếng Ý: fare come se non esistesse, tiếng Tây Ban Nha : não falar em alguém)

Hôm nay, chúng tôi thực hiện một lời hứa vui vẻ: chúng tôi sẽ không bao giờ nói về cá nhân đó nữa, ngay cả vào ngày anh ấy chết.

Chủ nhật, ngày 10 tháng 05, 2020

Người Ý đang kinh hoàng trước phản ứng với coronavirus của Vương quốc Anh, The Guardian cho biết. Chẳng phải ngẫu nhiên khi Anh và Mỹ là các nước thất bại thảm hại nhất trước coronavirus?

Tất cả mọi thứ bạn luôn muốn biết về âm tính giả và dương tính giả * (* nhưng ngại hỏi) hiện được tóm tắt trong 10 bước tìm hiểu về kháng thể COVID-19. Các màu sắc sẽ giúp bạn ghi nhớ dương thật, dương giả cũng như âm thật và âm giả.

Tờ báo hay nhất Tây Ban Nha El País xuất bản 'ccu ccg ccg gca - 12 chữ cái đã thay đổi thế giới. (Nếu bạn biết tiếng Tây Ban Nha, hãy đọc thử.)

Thứ hai, ngày 11 tháng 05, 2020

Pháp nới lỏng các biện pháp phong tỏa dẫu cho cảm giác không chắc chắn vẫn còn. Tờ báo Le Monde báo cáo rằng theo số liệu chính thức 8 674 xét nghiệm dương tính mới đối với SARS-CoV-2 đã được ghi nhận từ ngày 1 đến ngày 9 tháng 5. Nhà dịch tễ học Daniel Lévy-Bruhl, người đứng đầu đơn vị nhiễm trùng đường hô hấp của Santé Publique France (Viện Y tế công cộng Pháp) ước tính con số thực tế có thể cao gấp hai hoặc ba lần (3.000 đến 4.000 ca nhiễm mới mỗi ngày) - bất chấp các biện pháp kiểm soát dịch bệnh, giãn cách xã hội và cách ly tập trung.

Thứ ba, ngày 12 tháng 05, 2020

MMWR xuất bản một báo cáo về tỷ suất tấn công cao của SARS-CoV-2 sau tiếp xúc, tại một ca đoàn.

Thứ tư, ngày 13 tháng 05, 2020

Có bằng chứng cho thấy **Trung Quốc đang kiểm duyệt COVID Reference**. Dữ liệu Google Analytics của hai chục trang web, cả y tế (Amedeo, Free Medical Journals, FreeBooks4Doctors) và phi y tế (TheWordBrain, Ear2Memory, GigaSardinian, GigaMartinique, SardoXSardi, Polish Yiddish and ItalianWithElisa, cùng các trang khác) cho thấy số lượt truy cập, Trung Quốc luôn nằm trong số 10 quốc gia dẫn đầu, tạo ra từ 3,3% đến 14,8% lượng truy cập trang web (xem https://covidreference.com/censorship).

Nhưng với COVID Reference thì không. Sáu tuần sau khi ra mắt COVID Reference, Trung Quốc đứng thứ 27, sau Paraguay, chiếm 0,39% lượng truy cập toàn cầu. Có ai đó đang đứng giữa COVID Reference và Trung Quốc (Hình 6) phải không?

25.	Costa Rica	790	(0.42%)
26.	Paraguay	744	(0.40%)
27.	China	727	(0.39%)
28.	Netherlands	716	(0.38%)
29.	Russia	613	(0.33%)

Hình 6. Dữ liệu Google Analytics cho www.CovidReference.com vào ngày 13 tháng 5. Sáu tuần sau khi ra mắt COVID Reference, Trung Quốc đứng thứ 27, sau Paraguay và ngay trên Hà Lan và Nga.

Thứ sáu, ngày 15 tháng 05, 2020

Trong một bài blog đáng nhớ trên Tạp chí Y học Anh, Paul Garner, giáo sư bệnh truyền nhiễm tại Trường Y học Nhiệt đới Liverpool, đã thảo luận về trải nghiệm COVID-19 của mình khi "trải qua những thăng trầm về bệnh tật, cảm xúc tột cùng và kiệt sức cực độ"

Một thí nghiệm video sử dụng ánh sáng đen và chất huỳnh quang cho thấy vi khuẩn có thể lây lan nhanh như thế nào trong các môi trường như nhà hàng và tàu du lịch: www.youtube.com/watch?v=kGQEuuv9R6E.

Thứ bảy, ngày 16 tháng 05, 2020

Một loại virus mới có khả năng lây nhiễm cao và có khả năng gây tử vong cao được phát hiện ở Đức: **SADS**, Hội chứng mất trí nhớ cấp tính nặng. Hội chứng

mới biểu hiện như một mong muốn không thể dập tắt để phớt lờ sự nguy hiểm của COVID-19. Tại nhiều thành phố của Đức, một liên minh không tưởng tràn ra đường phố - những kẻ cực đoan cánh tả và cánh hữu, những kẻ bài Do Thái, những người theo thuyết âm mưu và những kẻ chống vắc xin – đòi quyền được sống và được chết mà không phải giãn cách xã hội và đeo khẩu trang. Chính phủ Đức ngay lập tức thông báo cho WHO.

Thứ hai, ngày 18 tháng 05, 2020

Merkel và Macron công bố kế hoạch viện trợ 500 tỉ euro cho việc tái thiết châu Âu (El País).

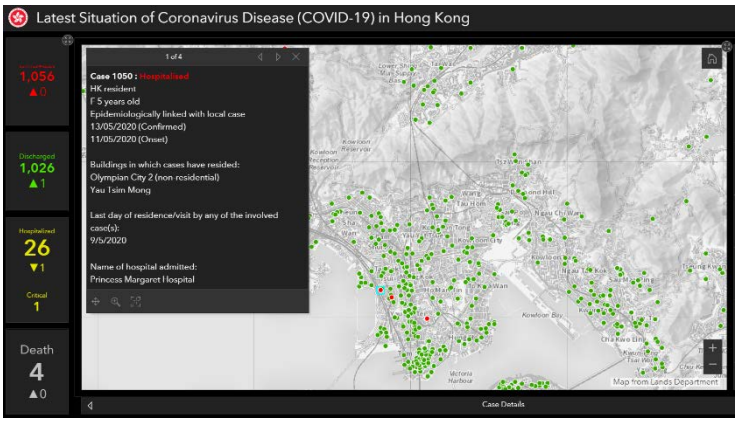
Moderna thông báo rằng vắc xin thử nghiệm mRNA-1273 đã tạo ra kháng thể ở tám tình nguyện viên khỏe mạnh từ 18 đến 55 tuổi. Mức độ kháng thể trung hòa phù hợp hoặc vượt mức tìm thấy ở những bệnh nhân đã hồi phục sau nhiễm SARS-CoV-2 (The Guardian).

Thứ tư, ngày 20 tháng 05, 2020

Sau một ổ dịch coronavirus bùng phát, chính quyền Trung Quốc đã phong tỏa thành phố Thư Lan, với gần 700.000 dân sát biên giới Nga, áp dụng các biện pháp tương tự như các biện pháp được sử dụng ở Vũ Hán (The Guardian).

Google và Apple phát hành Hệ thống Thông báo phơi nhiễm để thông báo cho người dùng về tình trạng phơi nhiễm coronavirus: https://www.google.com/covid19/exposurenotifications.

Chúng tôi phát hiện ra một trang web cập nhật liên tục những người nhiễm bệnh ở Hồng Kông đang ở đâu: https://chp-dashboard.geodata.gov.hk/covid-19/en.html (Hình 7). Không nghi ngờ gì khi bạn kiểm soát người nhiễm bệnh càng chặt chẽ, bạn càng đỡ phải hạn chế người không bị nhiễm bệnh hơn. Ở châu Âu, các biện pháp nghiêm ngặt như được áp dụng ở Hồng Kông và Hàn Quốc hiện không phù hợp với luật pháp hiện hành về quyền riêng tư.



Hình 7. Ảnh chụp màn hình của "Tình hình mới nhất về bệnh coronavirus (COVID-19) tại Hồng Kông", https://chp-dashboard.geodata.gov.hk/covid-19/en.html.

Thứ năm, ngày 21 tháng 05, 2020

Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) thông báo rằng chuột dựa vào thực phẩm và chất thải do các nhà hàng và các cơ sở thương mại khác tạo ra, việc đóng cửa đã dẫn đến tình trạng thiếu lương thực giữa các loài gặm nhấm, đặc biệt là ở các khu vực thương mại sầm uất. CDC cảnh báo về hành vi bất thường hoặc hung hăng ở các loài gặm nhấm.

SARS-CoV-2 sẽ kết liễu số phận của Airbus A380? Air France chọn cách chấm dứt hoạt động của máy bay, được đánh giá là quá tốn kém, quá ô nhiễm và không mang về đủ lợi nhuận (Le Monde).

Thứ sáu, ngày 22 tháng 05, 2020

Zhu và cộng sự công bố tính an toàn, khả năng dung nạp và khả năng tạo miễn dịch của một loại vắc xin cho COVID-19 từ Vector Adenovirus tái tổ hợp tuýp 5.

Fafi-Kremer 2020 và cộng sự công bố một ấn phẩm chưa qua bình duyệt *Đáp ứng huyết thanh của nhiễm SARS-CoV-2 trên nhân viên bệnh viện, mắc bệnh nhẹ tại miền đông nước Pháp*, báo cáo rằng các kháng thể trung hòa chống lại SARS-CoV-2 đã được phát hiện trong hầu hết các nhân viên bệnh viện (n = 160) được lấy mẫu từ 13 ngày sau khi khởi phát các triệu chứng COVID-19 (xem thêm Le Monde).

Thứ bảy, ngày 23 tháng 05, 2020

Tại Lower Saxony, Đức, 50 người đang được cách ly sau khi dịch bệnh bùng phát tại một nhà hàng (Der Spiegel).

Tại Frankfurt, Đức, các nhà chức trách báo cáo hơn 40 người bị nhiễm SARS-CoV-2 sau một buổi lễ tôn giáo (Der Spiegel).

Thứ tư, ngày 27 tháng 05, 2020

Các nhà thiết kế Colombia chuẩn bị giường cho bệnh viện bằng bìa cứng, có thể gấp đôi lại thành quan tài (The Guardian).

Andrzej Krauze xuất bản một phim hoạt hình về hậu quả của đại dịch COVID-19.

Chủ nhật, ngày 31 tháng 05, 2020

Hơn 50 triệu người trên khắp Hoa Kỳ có thể bị đói nếu không có sự trợ giúp từ các ngân hàng thực phẩm hoặc cơ sở viện trợ khác (Feeding America).

Thứ tư, ngày 03 tháng 06, 2020

Với hy vọng cứu ngành công nghiệp du lịch của mình, Ý mở lại biên giới.

Thứ ba, ngày 04 tháng 06, 2020

The Lancet tạo nên một trong những pha rút lại bài đăng lớn nhất trong lịch sử hiện đại (The Guardian).

Thứ sáu, ngày 05 tháng 06, 2020

Các Nghiên cứu viên chính của thử nghiệm RECOVERY báo cáo không có lợi ích lâm sàng từ việc sử dụng hydroxychloroquine ở bệnh nhân nhập viện vì COVID-19.

Thứ bảy, ngày 06 tháng 06, 2020

The Guardian báo cáo rằng gần 600 nhân viên y tế Hoa Kỳ đã chết vì COVID-19.

Chủ nhật, ngày 07 tháng 06, 2020

Ba sự kiện siêu lây nhiễm trong một văn phòng, một nhà hàng và một xe buýt cho thấy SARS-CoV-2 có thể dễ dàng lan truyền trong khoảng cách hơn 1 mét. Bài báo của El País rất đáng để xem, ngay cả khi bạn không hiểu tiếng Tây Ban Nha: https://elpais.com/ciencia/2020-06-06/radiografia-de-tres-brotes-asi-se-contagiaron- y-asi-podemos-evitarlo.html.

COVID Reference VNM 004

Notes

Notes

Notes