

KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ DỊCH BỆNH COVID-19

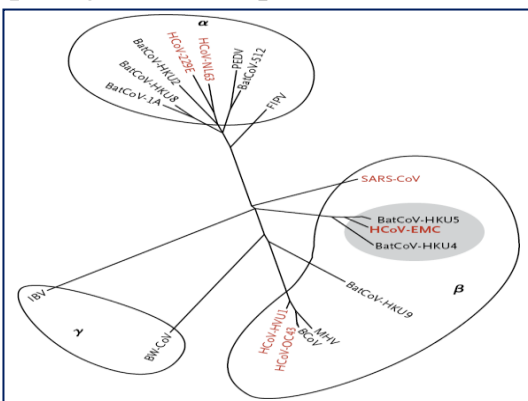
GS BS Trần Tịnh Hiền
Chuyên khoa Nhiễm

1. VIRUS SARS-COV-2

Từ khi virus SARS-CoV-2 gây ra dịch bệnh tại Vũ Hán (Trung Quốc) đến nay là khoảng 4 tháng. Ban đầu, những hiểu biết của chúng ta về thuộc tính của virus này là dựa trên kinh nghiệm với “họ hàng” của nó từ những dịch bệnh trước đây. Vậy ở thời điểm hiện tại, các nhà khoa học đã chắc chắn những điều gì về thuộc tính của virus SARS-CoV-2, thưa GS? SARS-CoV-2 là virus RNA, nó khác virus DNA như thế nào ạ? Loại nào khó đối phó hơn? GS có thể kể tên những loại virus RNA và virus DNA thường gây bệnh cho con người?

Coronaviruses là họ gồm các virus có bao, chứa RNA có cấu trúc di truyền khác nhau và gây nhiều bệnh cảnh cũng khác biệt nhau. Tên gọi corona là vì trên kính hiển vi điện tử virus hiện ra như quầng sáng quanh mặt trời (tiếng Latinh: corona). Coronavirus được tìm thấy nhiều ở loài dơi khắp trên thế giới nhưng cũng được tìm thấy ở những loài khác như chim, mèo, chó, heo, chuột, ngựa, cá voi và người.

Là tác nhân gây bệnh đường hô hấp, đường ruột, gan, thần kinh và mức độ trầm trọng tùy theo loài vật bị nhiễm. Thế kỷ 21 đã chứng kiến sự bùng phát của Coronavirus. Trước năm 2003 chỉ có 2 coronavirus gây bệnh trên người được biết đến là HCoV-229E và HCoV-OC43, cả hai đều được phát hiện vào năm 1960. Năm 2003 virus Corona gây dịch “Hội Chứng Hô Hấp Cấp Trầm Trọng SARS” có tên SARS-CoV được xác định sau khi gây tử vong cho hơn 800 người trên 30 quốc gia. Sau đó phát hiện thêm HCoV-NL63 và HCoV-HKU1.



RNA virus: Paramyxovirus (measles, mumps), picornavirus (Coxsackie), rhabdovirus (rabies), retrovirus (HIV), togavirus (rubella)

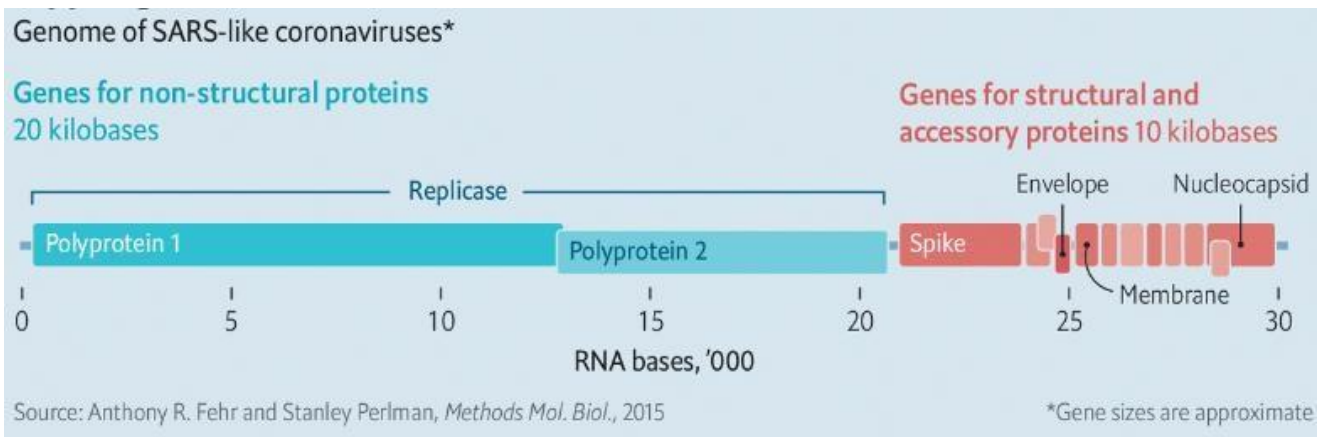
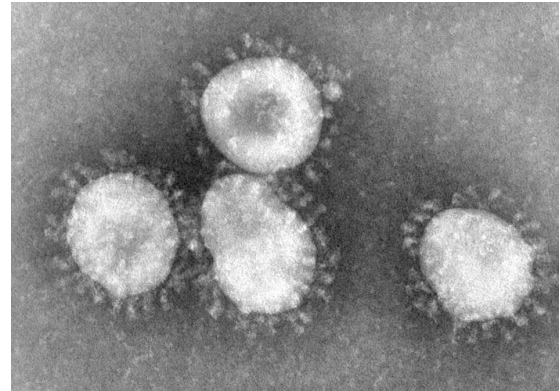
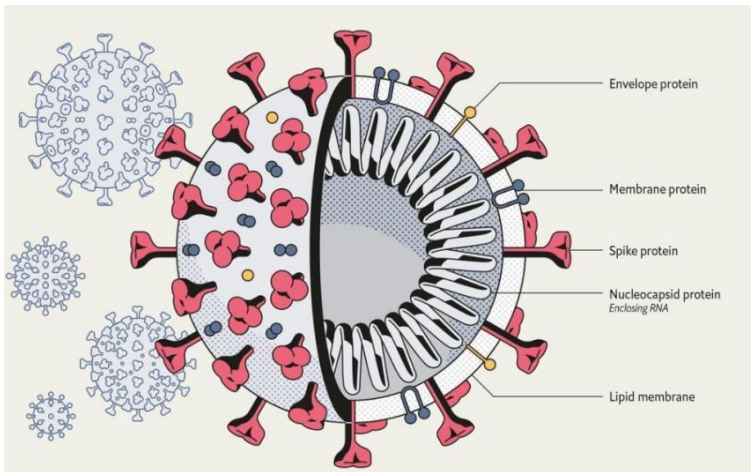
DNA viruses (“HAPPY”)

H = herpes virus (HSV, VZV, CMV, EBV); H = hepadnavirus (hepatitis B)

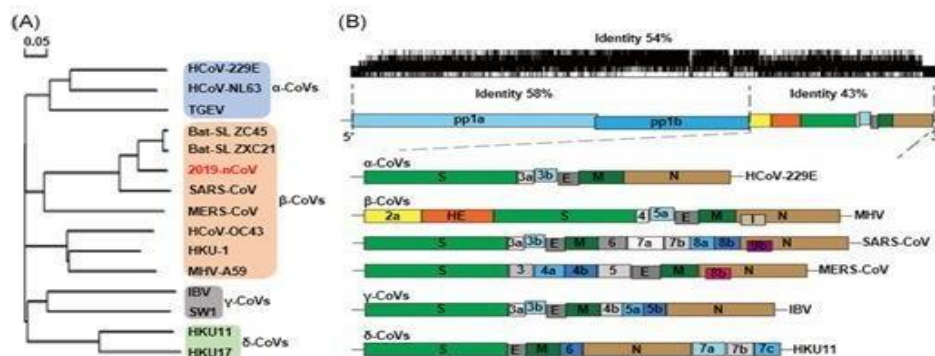
A = adenovirus

P = papovavirus (HPV)

P = poxvirus (molluscum, smallpox, Orf, milker’s nodule) P = parvovirus B19 (only single-stranded DNA virus): think “slap cheeks with one DNA” (single-stranded)



Corona virus có 3 nhóm chính : alpha-coronavirus, beta-coronavirus và gamma-coronavirus. Virus SARS và nCoV đều thuộc nhóm beta nhưng khác nhau (xem hình cây phả hệ). Người ta đã so sánh cấu trúc di truyền của nCoV và hai virus được phát hiện trước là HKU4 và HKU5 nhưng mức độ tương đồng chỉ <80% nên có thể kết luận đây là virus corona mới hoàn toàn.



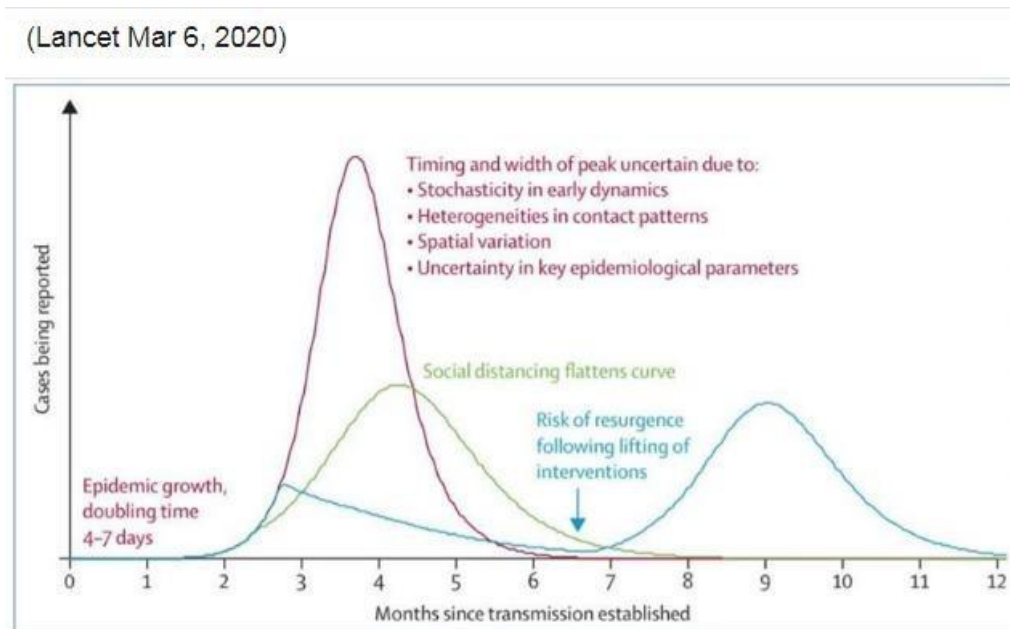
Vấn đề cây virus là bình thường cho các labo khảo sát nghiên cứu virus:

Theo quy định của BHYT chỉ có Viện NIHE được thực hiện nuôi cấy

2. DỊCH TỄ HỌC

- R_0 (reproduction number), là một chỉ số rất hữu ích cho phòng chống dịch nhưng khó giải thích cho công chúng. R_0 là trung bình (mean) của số người sẽ bị nhiễm từ một người đã bị nhiễm, trong một **cộng đồng** chưa bao giờ tiếp xúc với tác nhân đó.

- R_0 tùy thuộc vào: cộng đồng miễn cảm (S), tốc độ người miễn cảm bị nhiễm (S) và tốc độ hồi phục (R).



3. MIỄN DỊCH CỘNG ĐỒNG (*Herd immunity*)

Là quan niệm cho rằng khi một số đông thích hợp gồm các cá nhân có miễn dịch với một bệnh nhiễm mới nào đó thì có thể làm chậm lại hay chặn đứng sự lây truyền của bệnh đó. Bao nhiêu cá nhân có miễn dịch thì tạo được miễn dịch cộng đồng?

- trong trường hợp tạo miễn dịch bằng vắc-xin thì cần tỷ lệ tiêm chủng đạt 83-90%. Nên nhớ từ xưa đến nay chỉ có đậu mùa là được khống chế thành công bằng tiêm chủng

- Trong trường hợp không có -xin thì tỷ lệ nhiễm để có thể đạt miễn dịch cộng đồng tùy theo R_0 ; $R_0=4$ tỷ lệ tiêm chủng phải là 75% nếu $R_0=1.5$ thì tỷ lệ tiêm chủng chỉ cần 33%.

Kinh nghiệm từ nước Anh cho thấy với COVID-19 mà $R_0=3.8$ thì phải có đến 70% dân số nước Anh bị nhiễm có nghĩa là 47 triệu người. Với tỷ lệ CFR chỉ là 0.5% thì ít nhất 240,000 người tử vong! Đó là lý do tại sao Chính phủ Anh phải từ bỏ kế hoạch tạo miễn dịch cộng đồng!

4. MIỄN DỊCH CHÉO VỚI BCG (BACILLE CALMETTE-GUERIN)

Hiện nay có khoảng hơn 10 bài báo về BCG và COVID-19 tuy nhiên vẫn chưa kết luận về vai trò của BCG ảnh hưởng lên COVID-19.

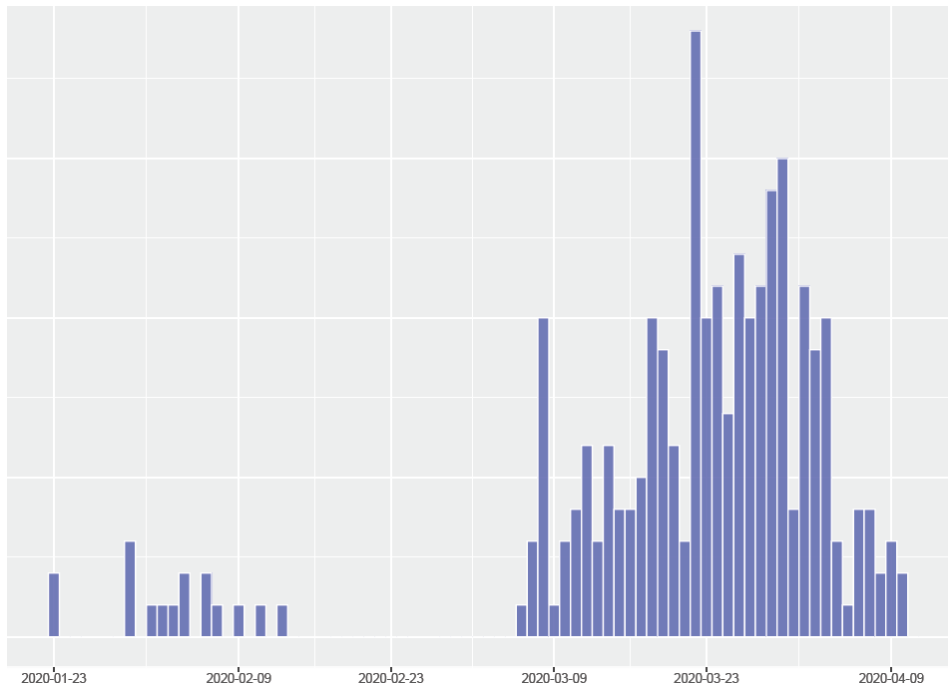
Mặc dù có hai nghiên cứu để đánh giá tác động có thể có của BCG trong phòng chống Covid-19 WHO đã tuyên bố không có bằng chứng rõ ràng về việc này và không khuyến cáo sử dụng BCG như là phương tiện phòng Covid-19.

5. ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỆT ĐỘ VÀ THỜI TIẾT

Theo nghiên cứu của Indonesia nhiệt độ trung bình ($^{\circ}\text{C}$) có liên quan có ý nghĩa với đại dịch covid-19 ($r = 0.392$; $p < .01$). Sci Total Environ 2020 April 9

Ở một nghiên cứu khác của Trung Quốc, nhiệt độ thấp vào ban ngày và độ ẩm thấp tạo thuận lợi cho sự lan truyền. Sci Total Environ 2020 Apr. 9

6. ĐỈNH DỊCH VÀ DỊCH SẼ DIỄN TIẾN NHƯ THẾ NÀO?



Dịch sẽ chấm dứt khi có miễn dịch cộng đồng. Có hai cách: dùng vắc-xin hoặc khi số nhiễm đạt mức nào đó như nói trên.

Chúng ta làm gì: để đỉnh dịch xuống để không làm quá tải hệ thống y tế bằng: cách ly bệnh, giãn cách xã hội hay lockdown

Cho đến khi nào? 2-3 tháng, 6 tháng hay 1 năm?

Testing: xem bao nhiêu người bị nhiễm bao gồm không triệu chứng; thử IgM/IgG Có thể virus

biến mất rồi trở lại sau vài tháng.

7. CUỘC SỐNG VÀ SINH HOẠT SAU DỊCH

sẽ trở lại bình thường hay từ nay đánh dấu một sự thay đổi lớn trong cách sinh hoạt như việc đeo khẩu trang, rửa tay vẫn nên áp dụng sau dịch, để phòng nguy cơ cho dịch tái phát?

Cần thời gian để biết nhưng thay đổi này nhưng trong tương lai gần khi chưa có miễn dịch cộng đồng thì đây là những biện pháp quan trọng cần cho phòng ngừa nhiễm bệnh.

8. ĐỘNG VẬT NHIỄM:

Vài trường hợp động vật dương tính với SARS-CoV-2 như một hổ trong vườn thú ở New York, chó và mèo tại Hồng Kông, ở Bỉ. Như vậy, liệu có xảy ra khả năng lây nhiễm virus này từ người qua vật nuôi hay ngược lại không?

Corona virus là một họ virus khá lớn một số gây bệnh cho người một số gây bệnh cho động vật. Có nhưng virus gây bệnh cho động vật rồi có thể lây sang người. SARS-CoV-2 được cho là từ động vật (dơi?) truyền sang người.

Hiện không có bằng chứng cho thấy virus từ động vật gần người như chó mèo lây sang người. Tuy vậy cũng cần bảo vệ các con thú này khỏi lây nhiễm từ người bệnh.

9. THUỐC ĐẶC TRỊ COVID-19

Các thuốc kháng virus trước nay tác động lên virus theo những cơ chế nào ? Đến nay thì thuốc kháng virus nào tỏ ra hiệu quả nhất trong việc điều trị các bệnh gây ra do virus? Vì sao việc chế tạo thuốc đặc trị virus SARS-CoV-2 khó khăn, mất nhiều thời gian vậy ạ?

Thừa hưởng những thành quả nghiên cứu từ SARS-COV và MERS-CoV nhắm vào các “mục tiêu” là những bước mà virus xâm nhập rồi phát triển trong tế bào cơ thể

- Nucleotide analog (chất tương đồng)
- Protease inhibitors: ritonavir / lopinavir (Kaletra)
- Receptor blocking agent: flavipiravir
 - Chloroquine: ức chế xâm nhập tế bào và giảm khả năng phát triển nội bào của virus do thay đổi độ acid của bộ Golgi
- Ivermectin

Các loại thuốc đang dùng dùng bao gồm:

9.1. Remdesivir

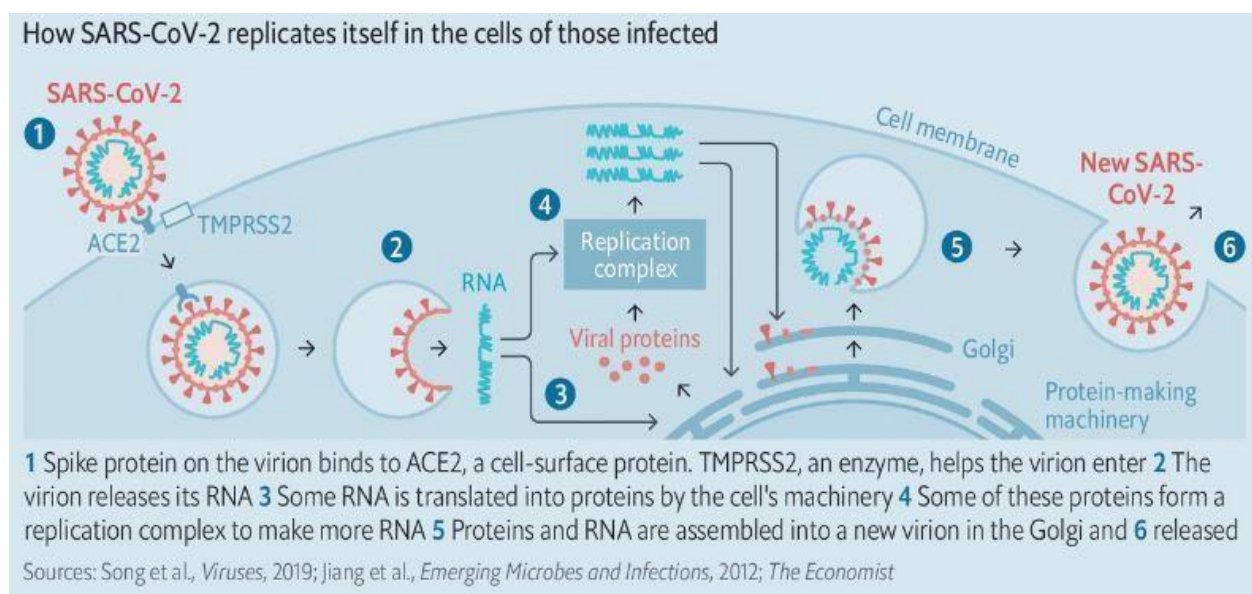
Remdesivir với mã số nghiên cứu GS-5734 là một thuốc kháng virus dạng adenosine analogue (cấu trúc gồm adenosine, một phân tử đường và 3 nhóm phosphate). Là một tiền chất (pro-drug); sau khi vào cơ thể mới chuyển hoá thành dạng hoạt động GS -441524, sẽ gắn vào chuỗi RNA mới tổng hợp, can thiệp vào tác dụng của men RNA polymerase (RNA- Dependent RNA polymerase) và tránh quy trình sửa mã proofreading với men exorinonuclease (ExoN) do đó

làm giảm sự phát triển của virus.

Remdesivir được Công ty Gilead Sciences tổng hợp để điều trị bệnh do virus Ebola và Marburg; thuốc cũng có tác dụng lên các virus có chuỗi đơn RNA như Lassa, Nipad, Hendra và Corona virus gồm SARS, MERS -CoV và gần đây là SARS-CoV-2.

Remdesivir là một tiền chất (pro-drug); sau khi vào cơ thể mới chuyển hoá thành dạng hoạt động GS -441524, can thiệp vào tác dụng của men RNA polymerase

(RNA-Dependent RNA polymerase) và tránh quy trình sửa mã proofreading với men exorinonuclease(ExoN) do đó làm giảm sự phát triển của virus COVID-19. Thuốc được sử dụng điều trị bệnh nhân đầu tiên tại Mỹ ở Snohomish County, Washington vào tháng 01/2020 dưới dạng nhân đạo vì chưa hoàn tất nghiên cứu. Bệnh nhân có diễn tiến nặng vào viêm phổi sử dụng Remdesivir đã thuyên giảm khả quan vào ngày hôm sau! Thuốc cũng được gửi qua Vũ Hán để tiến hành một nghiên cứu RCT khác.



Ngày 18/3/2020 WHO thông báo tiến hành nghiên cứu đa quốc gia SOLIDARITY gồm 4 nhánh Remdesivir, Ritonavir/lopinavir, chloroquine/dihydrochloroquine và Ritonavir/lopinavir và Interferon beta.

9.2. Chloroquine

Đã được nhắc đến từ SARS 2003. Đã được sử dụng 70 năm trong điều trị bệnh sốt rét. Rẻ tiền và có sẵn ở khắp nơi. Tuy nhiên, thuốc có các tác dụng phụ đáng chú ý là trên tim: liều tác dụng gần liều độc: N1, N2:1000mg (600mg base); sau đó N3: 500mg (300mg base). Nếu uống 1 lần có thể ngưng tim tử vong.

9.3. Favipiravir

Favipiravir là sản phẩm của Fujifilm Toyama Chemical's (Tokyo, Japan). Trong những thuốc

kháng virus Favipiravir (T-705) là một thuốc có phổ rất rộng đối với các loại RNA virus như influenza (cúm), rhinovirus (cảm), respiratory syncytial virus (hợp bào hô hấp. Favilavir ức chế men RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) của các RNA virus.

10. VẮC-XIN NGỪA COVID-19

Hiện nay có khoảng trên 100 loại vắc-xin đang được phát triển trong đó mới có đang được đưa vào thử nghiệm lâm sàng: 5 loại ở phase I và 2 ở phase II. Theo tổ chức CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) có 10 nền tảng kỹ thuật đang được phát triển, một vài thí dụ:

COVID-19: candidate vaccines in Phase I-II trials				
Vaccine candidate (developer/sponsor)	Technology	Phase of trial (participants)	Location	Duration
Ad5-nCoV (CanSino Biologics, Institute of Biotechnology of the Academy of Military Medical Sciences)	recombinant adenovirus type 5 vector	Phase II interventional trial for dosing and side effects (500)	Wuhan, China	March 2020 to December 2020
Ad5-nCoV (CanSino Biologics, Institute of Biotechnology of the Academy of Military Medical Sciences)	recombinant adenovirus type 5 vector	Phase I (108)	Wuhan, China	March 2020 to December 2020
ChAdOx1 nCoV-19 (University of Oxford)	adenovirus vector	Phase III, randomized, placebo-controlled, multiple sites (510)	England, United Kingdom	April 2020 to May 2021
mRNA-1273 (Moderna, US National Institute of Allergy and Infectious Diseases)	lipid nanoparticle dispersion containing messenger RNA	Phase I (45)	United States	March 2020 to Spring-Summer 2021
Covid-19/aAPC (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute)	lentiviral vector, pathogen-specific artificial antigen presenting dendritic cells	Phase I (100)	Shenzhen, China	March 2020 to 2023
LV-SMENP-DC (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute)	lentiviral minigene vaccine, dendritic cells modified with lentiviral vector	Phase I (100)	Shenzhen, China	March 2020 to 2023
INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals, CEPI)	DNA plasmid delivered by electroporation	Phase I (40)	United States	April 2020 to November 2020

- Nucleic Acid (DNA and RNA) (Phase I developer and vaccine candidate: Moderna, mRNA-1273): hứa hẹn nhất
- Viral vector (Phase I developer and vaccine candidate: CanSino Biologics, adenovirus type 5 vector).
- Virus-like particle involved in DNA replication (Phase I developer and vaccine candidate: Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, LV-SMENP).
- Peptides, recombinant proteins, live attenuated viruses, and inactivated viruses.

11. NHẬN XÉT VỀ CHỐNG DỊCH Ở VIỆT NAM

Việt Nam nằm giáp Trung Quốc, nơi dịch COVID-19 bùng phát đầu tiên, nhưng đến nay mới có 268 ca nhiễm và chưa trường hợp nào tử vong, trong khi các láng giềng khác ghi nhận hàng nghìn bệnh nhân. Đánh giá của cá nhân ông, đâu là điểm sáng trong chống dịch tại Việt Nam, chúng ta còn cần ưu tiên vào các biện pháp nào tiếp tục?

Việt Nam là một nước chống dịch hiệu quả do có các thuận lợi:

- Chủ trương thống nhất từ đầu “tất cả cho sức khỏe của dân” có thể hy sinh phát triển kinh tế; tập trung toàn bộ hệ thống chính trị, kiên quyết thực hiện các biện pháp cứng rắn nhưng được người dân chấp nhận khá tốt.
- Không chủ quan vì có kinh nghiệm qua SARS, MERS-CoV, H1N1 2009, H7N9 về tổ chức hệ thống y tế tận cơ sở, trang thiết bị, nhân viên có tay nghề.
- Đời sống văn hóa, tập quán khác phương Tây: không có thói quen bắt tay, ôm hôn khi gặp gỡ. Tụ tập trong các quán bar giảm mạnh sau khi cấm rượu.
- Giao thông trong các thành phố lớn chủ yếu bằng phương tiện cá nhân.
- Khảo sát sơ khởi cho thấy $R_0=0.9-1.2$ Hầu hết là do nhập từ nước ngoài về đợt 16 ca kéo dài 20 ngày mới có thêm do từ Châu Âu.
- Về điều trị, vì ít nên không bị tràn ngập. 267 ca đều không triệu chứng hay rất nhẹ; có 4 nặng trong đó 3 thở máy + ECMO.
- Nếu hết bệnh nhân sẽ xây dựng lộ trình mở cửa lại, tăng cường testing./.