

Kamps - Hoffmann

Bệnh dịch SARS

(Tham khảo về SARS 10/2003

Nhà xuất bản Flying)

Người dịch: Bs Nguyễn Bùi Đức - Bs Nguyễn Quốc Thái

Người hiệu đính: GS Bùi Đại

Adapted from
www.SARSReference.com
by Kamps-Hoffmann et al.

Câu chuyện lịch sử là minh chứng cho tất cả những người,
*khi họ không thể là những vị thánh và cự tuyệt không cam chịu thảm họa,
thì họ cố gắng làm người thầy thuốc*

(Albert Camus, Dịch hạch)

Mục lục

Chương 1: Diễn biến dịch SARS.....	14
Tài liệu tham khảo	25
Chương 2: Virus học	31
Quá trình phát hiện virus SARS.....	31
Những nghiên cứu ban đầu	31
Điểm đột phá	32
Họ coronavirus (Coronaviridae)	33
SARS Co-V.....	35
Bộ gen	35
Hình thái học của virus	36
Cấu trúc bộ gen	36
Phát hiện virus	37
Độ bền và sức đề kháng.....	37
Vật chủ tự nhiên.....	38
Thuốc diệt virus và vaccin	39
Các thuốc diệt virus.....	39
Vaccin	39
Triển vọng.....	40
Tài liệu tham khảo	46
Chương 3: Sự lây truyền của virus	53
Đường lây	53
Các yếu tố ảnh hưởng tới lây truyền	54
Các yếu tố người bệnh trong lây truyền.....	55
Các bệnh nhân không triệu chứng	55
Các bệnh nhân có triệu chứng	56
Những người “siêu lây nhiễm” (superspreader).....	57
Các bệnh nhân không bị nghi ngờ (unsuspected).....	59
Các hành vi nguy cơ cao	60
Sự lây lan khi quarantine.....	61
Sự lây truyền sau khi hồi phục.....	61
Nguồn bệnh ở động vật.....	62
Kết luận	62
Tài liệu tham khảo	63
Chương 4: Dịch tễ học.....	67
Vào đề.....	67
Mô hình dịch	69
Điểm khởi đầu.....	70
Sự lây lan toàn cầu.....	70

Hồng Kông	71
Việt Nam	73
Toronto	74
Singapo, tháng 2/2003	77
Trung Quốc.....	79
Đài Loan.....	80
Các nước khác.....	81
Vấn đề thanh toán SARS.....	84
Triển vọng.....	85
Tài liệu tham khảo	86
Chương 5: Phòng bệnh	92
Vào đề.....	92
Sự Hợp tác Quốc tế.....	93
Khuyến những người lữ hành.....	95
Các Biện pháp Quốc gia.....	95
Pháp luật.....	97
Kiểm soát Nhiễm trùng ở các Đơn vị Chăm sóc sức khỏe	101
Các Biện Pháp Chung.....	101
Các Biện pháp Phòng hộ.....	102
Các hạng mục đặc biệt.....	105
Kiểm soát Nhiễm trùng ở Hộ gia đình.....	111
Khả năng Lây truyền từ Động vật.....	114
Sau vụ dịch.....	114
Kết luận	115
Tài liệu tham khảo	116
Chương 6: Định nghĩa Ca bệnh	123
Định nghĩa Ca bệnh của WHO	123
Ca bệnh nghi ngờ (suspected case).....	123
Ca bệnh khả nhiễm (probable case).....	125
Các tiêu chuẩn loại trừ.....	125
Phân loại lại các ca bệnh.....	125
Định nghĩa Ca bệnh của CDC.....	126
Chương 7: Các Xét nghiệm Chẩn đoán.....	127
Vào đề.....	127
Các xét nghiệm phân tử	130
Phân lập virus	131
Phát hiện kháng thể	132
Phiên giải kết quả.....	133
Các hạn chế.....	133
Tài liệu tham khảo	139
Chương 8: Biểu hiện Lâm sàng và Chẩn đoán	141
Biểu hiện Lâm sàng	141

Các Biểu hiện Huyết học	143
Các đặc điểm khác về xét nghiệm	144
Bệnh cảnh không điển hình.....	145
Các bất thường X quang phổi	147
X quang phổi	148
CT Scan.....	149
Chẩn đoán	150
Diễn biến Lâm sàng.....	152
Tải lượng virus và sự hủy hoại đáp ứng miễn dịch mang tính chất đáp ứng miễn dịch bệnh lí.....	156
Mô bệnh học.....	156
Sinh thiết Phổi.....	156
Các đặc điểm sau tử vong	157
Ra viện và Theo dõi.....	158
Các vấn đề Tâm lí xã hội	159
Tài liệu tham khảo	159
Chương 9: Điều trị SARS	163
Điều trị kháng sinh	163
Điều trị kháng virus	164
Ribavirin.....	164
Thuốc ức chế neuraminidase.....	165
Thuốc ức chế protease	165
Interferon người	166
Globulin miễn dịch từ người	167
Thuốc thay thế.....	167
Liệu pháp điều hòa miễn dịch.....	168
Corticosteroid	169
Các thuốc điều hòa miễn dịch khác	172
Thông khí hỗ trợ.....	172
Thông khí không xâm nhập	172
Thông khí nhân tạo xâm nhập	174
Kết cục lâm sàng	175
Triển vọng.....	176
Tài liệu tham khảo	181
Chương 10: SARS Nhi khoa.....	192
Biểu hiện Lâm sàng	192
Các biểu hiện X quang.....	194
Điều trị.....	195
Diễn biến Lâm sàng.....	196
Tài liệu tham khảo	196

Lời nói đầu

Được phát hiện lần đầu tiên vào giữa tháng 3 năm 2003, hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS) đã được khống chế thành công chỉ trong vòng chưa đầy 4 tháng. Vào ngày 5/7/2003, WHO thông báo rằng chuỗi lây truyền SARS cuối cùng ở người đã bị phá vỡ.

Rất nhiều điều về bệnh SARS đã được làm sáng tỏ bao gồm căn nguyên là một coronavirus mới (SARS-CoV), tuy nhiên kiến thức của chúng ta về sinh thái học của virus SARS vẫn còn hạn chế. Trong giai đoạn sau vụ dịch, tất cả các quốc gia phải luôn thận trọng đề phòng sự quay lại của SARS và phải duy trì được khả năng phát hiện và phản ứng với sự tái bùng phát của SARS nếu có. Sự quay lại của SARS là hoàn toàn có thể và chúng ta phải chuẩn bị sẵn sàng.

Trong ấn bản lần thứ 3 này, đa số các chương đều giữ nguyên, ngoại trừ chương Virus học được cập nhật và chương Điều trị SARS được viết lại toàn bộ bởi các tác giả Loletta So, Arthur Lau, và Loretta Yam từ Phân khoa bệnh phổi và chăm sóc tăng cường, Khoa Y, Bệnh viện Pamela Youde Nethersole Eastern, Đặc khu hành chính Hồng Kông, Cộng hoà nhân dân Trung Hoa. Nếu một dịch SARS mới nổ ra thì chúng ta sẽ phải dựa trên những biện pháp điều trị hiện có. Các biện pháp này giờ đây được tổng kết lại hoàn chỉnh bởi các đồng nghiệp mới của chúng tôi.

Bernd Sebastian Kamps và Christian Hoffmann

www.HIVMedicine.com

17/10/2003

Lời nói đầu cho ấn bản lần thứ 2

Chỉ hơn 5 tháng trước đây, SARS bắt đầu lan ra trên toàn thế giới. Đây là bệnh truyền nhiễm mới đầu tiên của thế kỷ này. Nó khác thường ở tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao, và đã lợi dụng được sự lưu thông giao dịch rộng rãi vốn là đặc tính của toàn cầu. Tại thời điểm cuốn sách này được viết, đã có trên 8000 ca khả năng SARS (probable SARS) với 812 ca tử vong trên toàn thế giới. Rất may là dịch đã được kiểm soát.

SARS là một bệnh truyền nhiễm mới xuất hiện đã bắt con người phải gánh chịu một thảm họa toàn cầu. SARS có khả năng làm cho toàn bộ hệ thống chăm sóc sức khỏe phải ngừng trệ, tấn công trực tiếp vào bác sỹ, y tá và các nhân viên y tế vốn là những nhân tố chủ chốt tham gia ngăn chặn bệnh tật. Các phẫu thuật và trị liệu mang tính sống còn cho các bệnh nhân nặng đã phải trì hoãn; hoạt động của phòng cấp cứu bị đảo lộn. Đã có một lượng lớn bệnh nhân cần hồi sức tích cực, làm tăng sức ép cho bệnh viện và hệ thống y tế. Các bệnh viện, trường học và biên giới bị đóng cửa. Tác động của SARS đến nền kinh tế rất rõ rệt, nó ảnh hưởng tới du lịch, giáo dục và việc làm.

Căn bệnh mới này có một số đặc điểm khiến nó trở thành một nỗi đe dọa cho sức khỏe cộng đồng của toàn thế giới. Hiện chưa có vacxin và thuốc điều trị đặc hiệu, và ngành Y tế phải dựa vào những phương tiện phòng chống bệnh sơ khai của vi sinh học: cách li, kiểm soát lây nhiễm và dò theo những mối tiếp xúc của bệnh nhân.

Phản ứng của giới khoa học với căn bệnh mới này rất nhanh và ngoạn mục. Mối liên hệ về bệnh nguyên giữa một coronavirus chưa biết và SARS đã được tìm ra chỉ 1 tháng sau khi WHO ra lời cảnh báo toàn cầu và kêu gọi 11 phòng thí nghiệm hàng đầu ở 9 quốc gia tham gia mạng lưới nghiên cứu đa trung tâm nhằm tìm ra nguyên nhân của SARS và phát

triển test chẩn đoán. Việc tìm ra căn nguyên sớm đã giúp ích cho nghiên cứu thuốc diệt virus và vaccin.

Các kinh nghiệm về SARS cho thấy với sự điều hành toàn cầu của WHO, các nhà khoa học trên toàn thế giới có thể cộng tác hết sức hiệu quả để tìm ra nguyên nhân gây bệnh mới. SARS cho thấy thế giới có thể sát cánh cùng nhau trong khoa học và cũng cho thấy sức mạnh của mạng Internet. Những nỗ lực tuyệt vời này đã hạn chế sự bùng phát và lan rộng của dịch bệnh.

Người ta hy vọng căn bệnh này có thể được khống chế, nhưng còn rất nhiều điều về SARS hiện còn chưa rõ. Vai trò truyền bệnh của động vật ra sao? Liệu SARS có quay lại trong năm tới? Yếu tố vật chủ hay virus tạo ra hiện tượng “siêu lây nhiễm”, hiện tượng mà một bệnh nhân có thể lây cho rất nhiều người chỉ thông qua tiếp xúc thông thường hoặc qua ô nhiễm môi trường?

Hiện tại thì quy mô của dịch SARS không có khả năng lan rộng như dịch cúm toàn cầu năm 1918-19. Tuy nhiên việc tìm ra được thuốc điều trị hiệu quả và vaccin sẽ còn tốn nhiều thời gian. Nếu SARS không được kiểm soát thì thế giới sẽ lâm vào tình trạng mà bất cứ một ca viêm phổi không điển hình nào và bất cứ bệnh viện nào có bệnh nhân sốt và triệu chứng hô hấp đều gây ra những nghi ngờ về SARS và tạo ra sự hoảng sợ. Do đó thế giới sẽ phải nín thở chờ xem liệu đợt bùng phát mới có xảy ra hay không.

Bernd Sebastian Kamps và Christian Hoffmann

www.hivmedicine.com

10/7/2003

Lời nói đầu cho ấn bản lần thứ 1

Chỉ hơn 3 tháng trước đây, SARS bắt đầu lan ra trên toàn thế giới. Đây là bệnh truyền nhiễm mới đầu tiên của thế kỷ này và đã lợi dụng được sự lưu thông giao dịch rộng rãi vốn là đặc tính của toàn cầu. Tại thời điểm cuốn sách này được viết (8/5/2003), đã có trên 7000 ca bệnh ở 29 quốc gia. Ở Trung Quốc, bệnh dịch có vẻ khó kiểm soát. Nếu không được khống chế thì SARS sẽ làm thay đổi đáng kể cách sống của chúng ta.

Phản ứng của giới khoa học với căn bệnh mới này rất nhanh và ngoạn mục. Mối liên hệ về bệnh nguyên giữa một coronavirus chưa biết và SARS đã được tìm ra chỉ 1 tháng sau khi WHO ra lời cảnh báo toàn cầu và kêu gọi 11 phòng thí nghiệm hàng đầu ở 9 quốc gia tham gia mạng lưới nghiên cứu đa trung tâm nhằm tìm ra nguyên nhân của SARS và phát triển test chẩn đoán. Việc tìm ra căn nguyên sớm đã giúp ích cho nghiên cứu thuốc diệt virus và vaccin.

WHO, CDC và các cơ quan y tế quốc gia đã cập nhật thông tin từng phút cho các bác sỹ, các nhà quản lý y tế cộng đồng và các nhân viên y tế khác. Mạng lưới các phòng thí nghiệm do WHO tổ chức đã ứng dụng những công nghệ liên lạc hiện đại (email, website được bảo mật) giúp cho những kết quả nghiên cứu về SARS được chia sẻ ngay lập tức. Trên trang web được bảo mật của WHO, các thành viên của mạng lưới tham gia trao đổi các hình ảnh siêu hiển vi của virus, mã di truyền để xác định và tìm ra đặc điểm của virus, các mẫu phân lập virus, mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhân và các mô tử thiết. Mẫu bệnh phẩm từ một bệnh nhân có thể được phân tích cùng một lúc bởi nhiều phòng thí nghiệm và kết quả được thông báo và chia sẻ ngay.

Nhưng như Julie Gerberding từ CDC đã phát biểu: "Tốc độ của các khám phá khoa học và tốc độ liên lạc là những mốc son trong cuộc chiến chống

SARS và đã phản ánh sự tiến bộ tuyệt vời của khoa học, công nghệ và hợp tác quốc tế. Tuy nhiên, cho dù đã có những tiến bộ đó, vẫn còn một câu hỏi là liệu chúng ta nhanh thế đã đủ chưa? Chúng ta liệu có ngăn chặn được một đại dịch SARS toàn cầu?”

Chúng ta chưa biết. Chính bản chất của vụ dịch là chưa thể dự đoán được. Điều chúng ta biết là cần phải có những nỗ lực hết mình để giữ cho thế giới không có SARS. Trang web SARSReference.com sẽ dõi theo những nỗ lực đó để cập nhật hàng tháng những thông tin về diễn biến của vụ dịch.

Bernd Sebastian Kamps và Christian Hoffmann

8/5/2003

Sơ lược

Hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS) là một bệnh lý cấp tính của đường hô hấp do virus SARS gây ra. Triệu chứng nổi bật là sốt và suy hô hấp tiến triển nhanh, ngoài ra còn có các biểu hiện rét run, đau cơ, đau đầu và chán ăn.

Tỷ lệ tử vong lúc đầu ước khoảng 3% nhưng sau đó đã cao tới 15%. WHO ước tính tỷ lệ ca chết (case fatality ratio) do SARS trong khoảng từ 0% đến 50% tùy từng nhóm tuổi: bệnh nhân dưới 24 tuổi là 1%, 25 đến 44 tuổi là 6%, 15% ở bệnh nhân từ 45 đến 64 tuổi và trên 50% ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (WHO Update 49)

Căn nguyên của SARS là một coronavirus được xác định từ tháng 3/2003. Nhóm các ca bệnh đầu tiên ở khách sạn và nhà tập thể tại Hồng Kông cho thấy sự lây truyền của virus SARS là rất nhanh. Tỷ lệ tấn công đã được thông báo lên tới 50%. Virus này lây qua các giọt nhỏ (droplet) hoặc qua tiếp xúc trực tiếp hay gián tiếp. Virus cũng được thải ra phân và nước tiểu. Nhân viên y tế, bác sỹ, y tá và nhân công làm việc trong bệnh viện là những người hay bị nhiễm.

Trong khi chưa có thuốc điều trị đặc hiệu và vacxin thì việc kiểm soát bệnh dựa chủ yếu vào khả năng phát hiện nhanh ca bệnh và xử lý đúng, bao gồm cách li các ca khả nhiễm (probable case) và ca nghi ngờ (suspected case) đồng thời quản lý chặt các đối tượng tiếp xúc. Tại hầu hết các quốc gia, những biện pháp này đã giúp ngăn ngừa các ca bệnh du nhập không phát tán bệnh cho người khác.

Hiện tại thì liệu pháp điều trị hiệu quả nhất vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Đối với các bệnh nhân có tiến triển xấu nhanh chóng thì hồi sức và điều trị hỗ trợ là vấn đề then chốt. Điều hoà miễn dịch bằng steroid cũng có tầm quan trọng nhất định.

Chương 1: Diễn biến dịch SARS

16/11/2002

Những ca SARS đầu tiên xuất hiện ở tỉnh Quảng Đông, miền Nam Trung Quốc

14/2/2003

Một bản tin nhỏ trong tờ Báo cáo Dịch tễ hàng tuần (Weekly Epidemiological Report) đưa ra con số 305 ca mắc và 5 ca tử vong do một hội chứng hô hấp cấp chưa rõ nguyên nhân xảy ra vào khoảng thời gian từ 16/11 đến 9/2 tại tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc (WHO WER 7/2003). Căn bệnh này lây cho các thành viên trong gia đình và cán bộ y tế. Bộ Y tế Trung Quốc thông báo với WHO rằng bệnh dịch ở Quảng Đông về lâm sàng là một viêm phổi không điển hình. Các nghiên cứu sau đó đã loại trừ khả năng bệnh than, dịch hạch thể phổi, bệnh do leptospira và sốt xuất huyết.

Hai tuần sau đó, vào cuối tháng 2, Bộ Y tế Trung Quốc báo cáo tác nhân gây ra dịch viêm phổi không điển hình có lẽ là *Chlamydia pneumoniae* (WHO WER 9/2003)

21/2

Một bác sỹ 65 tuổi từ Quảng Đông đã đến trú tại tầng 9 của khách sạn Metropole ở Hồng Kông. Ông ta đã điều trị cho các bệnh nhân viêm phổi không điển hình trước chuyến đi này và khi đến Hồng Kông thì các triệu chứng đã xuất hiện. Người này đã lây cho ít nhất là 12 khách trọ và khách thăm viếng khác tại tầng 9 của khách sạn (WHO. SARS: Status of the Outbreak).

28/2

Bác sỹ Carlo Urbani, một nhân viên của WHO tại Việt Nam đã được thông báo về các ca viêm phổi không điển hình này tại bệnh viện Việt Pháp và đã đến đó để điều tra. Ông cho rằng có lẽ bệnh này là cúm gà và đã báo với Văn phòng WHO khu vực Tây Thái Bình Dương.

10/3

Mười tám nhân viên y tế ở một khoa của bệnh viện Hoàng tử xứ Uên ở Hồng Kông báo cáo là họ bị ốm. Chỉ trong vài giờ, hơn 50 nhân viên đã được xác định là bị sốt trong vòng mấy ngày trước đó. Vào ngày 11/3, 23 người trong số họ đã nhập viện để theo dõi. Tám người có tổn thương viêm phổi trên X quang (Lee và CS). Vụ dịch ở Hà Nội và Hồng Kông dường như đều gắn với môi trường bệnh viện. Nhân viên y tế là những người có nguy cơ cao nhất.

Hội chứng mới giờ đây được gọi là “Hội chứng hô hấp cấp nặng” hay SARS.

12/3

Sau khi nhận được thông báo về những ca bệnh trong nhân viên y tế ở các bệnh viện tại Hồng Kông và Hà Nội, WHO đã đưa ra cảnh báo toàn cầu về các ca viêm phổi không điển hình nặng.

14/3

Bộ Y tế Singapo thông báo 3 ca viêm phổi không điển hình, trong đó có một người từng đi trên một chuyến bay và trú tại khách sạn ở Hồng Kông. Lập sơ đồ tiếp xúc của nữ bệnh nhân này đã giúp tìm ra trên 100 ca SARS ở Singapo (MMWR 52: 405-11)

15/3

Sau khi xuất hiện thêm các ca bệnh ở Singapo và Canada, WHO đã nâng mức cảnh báo toàn cầu về bệnh viêm phổi bí hiểm này. Cảnh báo được đưa ra gồm khuyến cáo hạn chế đi lại đối với khách du lịch quốc tế, khuyến cáo dành cho nhân viên y tế và các nhà quản lý y tế, khuyến cáo mọi người sau khi rời khỏi vùng có dịch cần phải theo dõi sự xuất hiện của triệu chứng trong vòng 10 ngày.

17/3

WHO kêu gọi 11 phòng thí nghiệm hàng đầu ở 9 quốc gia tham gia vào mạng lưới đa trung tâm nhằm nghiên cứu căn nguyên của SARS và tìm ra test chẩn đoán. Mạng lưới này đã sử dụng các kỹ thuật liên lạc hiện đại (e-mail, website) do đó các kết quả nghiên cứu từ các mẫu bệnh phẩm đã được chia sẻ kịp thời. Trên trang web được bảo mật của WHO, các thành viên của mạng lưới tham gia trao đổi các hình ảnh siêu hiển vi của virus, mã di truyền để xác định và tìm ra đặc điểm của virus, các mẫu phân lập virus, mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhân và các mô tử thiết. Mẫu bệnh phẩm từ một bệnh nhân có thể được phân tích cùng một lúc bởi nhiều phòng thí nghiệm và kết quả được thông báo và chia sẻ ngay. Mục tiêu là: tìm ra căn nguyên gây SARS và tạo ra bộ test chẩn đoán.

19/3

Một tuần sau khi đưa ra lời cảnh báo toàn cầu, WHO công bố bản cập nhật tình hình, trong đó thông báo các cố gắng tìm những loại virus và vi khuẩn đã biết gây bệnh đường hô hấp đều thất bại, cho thấy căn nguyên có lẽ là một vi sinh vật hoàn toàn mới.

21/3

Trung tâm kiểm soát và phòng chống bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) công bố bản mô tả sơ bộ đặc điểm lâm sàng của SARS.

24/3

Các nhà khoa học ở CDC và Hồng Kông thông báo đã phân lập được một virus corona mới từ các bệnh nhân SARS.

Chỉ trong vài ngày, gen polymerase của coronavirus này được so sánh với các virus đã biết trước đây và các nhà khoa học đã khẳng định đây là một virus mới gây bệnh ở người chưa từng gặp. Ngoài ra, huyết thanh của bệnh nhân SARS đã được xét nghiệm tìm kháng thể với virus mới, và phản ứng chuyển đảo huyết thanh đã thấy ở một số bệnh nhân trong giai đoạn cấp và giai đoạn hồi phục của bệnh.

26/3

Hội thảo toàn cầu đầu tiên về lâm sàng và điều trị SARS được WHO tổ chức. Cuộc họp này được tiến hành qua mạng internet và thu hút sự tham gia của 80 bác sỹ từ 13 nước; báo cáo tổng kết cuộc thảo luận được đăng trên trang thông tin về SARS của website WHO.

28/3

CDC thông báo kết quả điều tra một chuỗi 12 người khả nhiễm hoặc nghi nhiễm SARS (suspected/probable SARS) ở Hồng Kông có liên quan tới một bác sỹ từ miền Nam Trung Quốc đến ở khách sạn Metropole vào ngày 21/2.

30/3

Tại Hồng Kông có sự tăng đột biến số ca SARS ở Amoy Garden, một khu chung cư cao tầng có 35 toà nhà với 15000 cư dân. Cơ quan Y tế Hồng Kông ra lệnh cách li nhằm ngăn chặn sự phát tán của SARS. Lệnh này yêu cầu các cư dân của Nhà E thuộc chung cư Amoy Garden phải ở trong căn hộ của họ cho đến giữa đêm ngày 9/4 (WHO Update 15). Các cư dân

khác của chung cư được di chuyển đến khu cách li ở vùng nông thôn trong 10 ngày.

31/3

Tờ tạp chí y học New England (The New England Journal of Medicine) xuất bản hai bài báo về các ca SARS ở Hồng Kông và Toronto trên website của tờ báo (Tsang, Poutanen).

2/4

WHO yêu cầu các hành khách có chuyến đi tới Hồng Kông và tỉnh Quảng Đông Trung Quốc nên hoãn lại trừ trường hợp thật cần thiết.

2/4

Tờ Báo cáo dịch tễ hàng tuần của WHO (Weekly Epidemiological Report) đưa ra định nghĩa ca bệnh mới, các biện pháp nhằm ngăn ngừa sự lây lan của SARS ra quy mô quốc tế, và đề xuất thực hiện một hệ thống giám sát toàn cầu.

WHO khuyến cáo các sân bay và y tế cửa khẩu tại các vùng có dịch sàng lọc các hành khách đi quốc tế. Ngoài ra, WHO cũng đưa ra hướng dẫn xử trí các ca nghi nhiễm trên các chuyến bay, khử trùng các máy bay có người nghi nhiễm và giám sát những người có tiếp xúc với các ca nghi nhiễm trên hành trình. Mặc dù hướng dẫn này áp dụng chủ yếu cho hàng không nhưng cũng có thể sử dụng cho đường bộ, đường sắt hoặc đường biển từ các vùng có dịch.

8-10/4

Ba nhóm nghiên cứu đã công bố các kết quả cho thấy coronavirus mới có thể là căn nguyên của SARS (Peiris, Drosten, Ksiazek).

Sử dụng các test huyết thanh và phản ứng chuỗi polymerase với men sao chép ngược (RT-PCR) đặc hiệu cho virus, một nhóm nghiên cứu đã thấy

rằng 45 trong số 50 bệnh nhân mắc SARS có bằng chứng nhiễm virus, trong khi ở lô chúng không có người nào (Peiris). Soi kính hiển vi điện tử các mẫu nuôi cấy thấy siêu cấu trúc đặc trưng của coronavirus. Sử dụng đoạn mồi đặc hiệu cho RT-PCR, người ta đã phát hiện chuỗi nucleotid tương tự ở 12 bệnh nhân tại nhiều địa điểm. Kết quả này khẳng định nguồn của ổ dịch (Ksiazek). Trong đờm, một lượng virus cao tới 100 triệu phân tử trong một mililit đã được tìm thấy (Drosten).

12/4

Các nhà nghiên cứu Canada thông báo họ đã thành công trong giải mã bộ gen của coronavirus gây dịch SARS trên toàn cầu. Các nhà khoa học ở CDC đã khẳng định kết quả này. Bộ gen của virus chứa 29 727 nucleotid phù hợp hoàn toàn với RNA điển hình của các coronavirus đã biết. Kết quả này có được 12 ngày sau khi một nhóm 10 nhà khoa học với sự giúp đỡ của nhiều kỹ thuật viên đã làm việc suốt ngày đêm để nuôi cấy tế bào từ bệnh phẩm họng của một bệnh nhân SARS trên các tế bào Vero (tế bào thận khỉ xanh châu Phi) nhằm tái tạo acid ribonucleic (RNA) của coronavirus gây bệnh.

16/4

WHO công bố rằng một tác nhân mới, một thành viên chưa từng gặp của họ coronavirus, chính là thủ phạm gây SARS.

Để chứng minh liên hệ bệnh nguyên giữa virus này và SARS, các nhà khoa học phải chứng minh là nó thoả mãn định đề Koch với 4 tiêu chuẩn sau: virus phải được tìm thấy ở tất cả các ca bệnh, nó phải được phân lập từ vật chủ và mọc trên môi trường nuôi cấy thuần nhất, nó phải tạo ra được bệnh tương tự khi đưa vào vật chủ nhạy cảm, và nó phải được tìm thấy ở vật chủ thí nghiệm khi được gây nhiễm.

Để khẳng định virus mới quả thật là căn nguyên gây bệnh, các nhà khoa học ở Trường Đại học Tổng hợp Erasmus, Rotterdam, Hà Lan đã gây nhiễm virus cho khỉ. Họ thấy virus cũng gây ra các triệu chứng tương tự - ho, sốt, khó thở - ở các con khỉ, và đây là bằng chứng khoa học mạnh mẽ cho thấy virus là nguyên nhân bệnh.

Việc tìm ra căn nguyên gây bệnh với tốc độ nhanh chưa từng thấy như vậy (chỉ hơn 1 tháng sau khi WHO được thông báo về bệnh) là kết quả của sự hợp tác chưa từng có giữa 13 phòng thí nghiệm của 10 nước.

20/4

Chính phủ Trung Quốc thừa nhận số ca mắc SARS thực tế cao hơn nhiều lần so với báo cáo trước đó. Bắc Kinh lúc này đã có 339 ca SARS và 402 ca nghi ngờ. Mười ngày trước đó, Bộ trưởng Y tế Trương Văn Khang chỉ báo cáo có 22 ca SARS ở Bắc Kinh.

Thành phố đã đóng cửa các trường học và áp dụng các biện pháp quarantine nghiêm ngặt. Đáng lo ngại nhất lúc này là khả năng virus lan truyền ở vùng sâu của Trung Quốc nơi không đủ nguồn lực y tế.

20/4

Sau khi phát hiện một loạt các ca bệnh ở những người làm thuê ở một chợ bán buôn tại Singapore, khu chợ này đã bị đóng cửa trong 15 ngày và những người bán hàng bị quarantine tại nhà.

23/4

WHO mở rộng khuyến cáo đi lại đến Bắc Kinh và tỉnh Thiểm Tây Trung Quốc và Toronto Canada, đề nghị các cá nhân có kế hoạch đi đến những nơi này nên hoãn lại trừ trường hợp thật cần thiết.

25/4

Dịch ở Hà Nội, Hồng Kông, Singapo và Toronto có biểu hiện đạt ngưỡng đỉnh.

27/4

Gần 3000 ca SARS được phát hiện ở Trung Quốc. Chính phủ Trung Quốc cho đóng cửa nhà hát, quán cà phê Internet, sàn nhảy và dừng các hoạt động giải trí, đồng thời ngừng cho phép kết hôn để hạn chế tập trung đông người, tránh lây SARS.

Bảy nghìn công nhân xây dựng đã làm việc suốt ngày đêm để xây một bệnh viện 1000 giường điều trị SARS tại Bắc Kinh.

28/4

WHO công bố Việt Nam là quốc gia đầu tiên dập tắt được dịch.

29/4

Bài báo đầu tiên về SARS ở trẻ em được xuất bản trên tờ Lancet (Hon), cho thấy trẻ nhỏ mắc thể bệnh nhẹ hơn và tiến triển ít nguy cấp hơn so với thiếu niên và người lớn.

1/5

Bộ gen của virus SARS được giải mã hoàn thiện và công bố trên tờ Science bởi 2 nhóm nghiên cứu (Marra, Rota).

2/5

Bệnh viện Tiểu Thang Sơn mở cửa đón 156 bệnh nhân SARS từ 15 bệnh viện của thành phố Bắc Kinh. Bệnh viện này được xây bởi 7000 công nhân trong 8 ngày.

Đài Loan là nơi dịch lan nhanh cũng thông báo tổng số 1000 ca mắc, với 11 ca mới trong 24 giờ. Đã có 8 ca tử vong tại Đài Loan.

4/5

Các nhà khoa học thuộc mạng lưới hợp tác nhiều phòng thí nghiệm do WHO tổ chức đã thông báo virus SARS có thể sống trên các bề mặt nhựa tới 48 giờ, sống trong phân ít nhất 2 ngày và trong nước tiểu ít nhất 24 giờ; và virus có thể sống 4 ngày trong phân các bệnh nhân bị ỉa chảy (WHO Update 47).

7/5

WHO xét lại đánh giá ban đầu về tỷ lệ tử vong của SARS (case fatality ratio). Tỷ lệ này được ước lượng lại là khoảng 0-50% tùy từng nhóm tuổi bị bệnh, tỷ lệ chung là 14-15%. Dựa trên các số liệu này, tỷ lệ ca chết (case fatality ratio) ở bệnh nhân dưới 24 tuổi là 1%, 25 đến 44 tuổi là 6%, 15% ở bệnh nhân từ 45 đến 64 tuổi và trên 50% ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (Donnelly, WHO Update 49).

8/5

WHO mở rộng khuyến cáo đi lại tới các vùng sau của Trung Quốc: Thiên Tân, Nội Mông, và Đài Bắc của Đài Loan (“ngừng tất cả các chuyến đi trừ trường hợp thật cần thiết”; WHO Update 50)

9/5

Xuất bản nghiên cứu tiên cứu đầu tiên về SARS (Peiris và CS)

20/5

Ở Đài Loan, hơn 150 bác sỹ và y tá đã rời khỏi nhiều bệnh viện trong 1 tuần bởi họ sợ nhiễm SARS. Chín bệnh viện chính bị đóng cửa hoàn toàn hoặc một phần.

22/5

Cơ quan Y tế Canada thông báo với WHO về một chuỗi 5 ca bệnh đường hô hấp liên quan tới một bệnh viện ở Toronto. Đây là đợt bùng dịch SARS thứ 2 ở Toronto.

23/5

Tổ chức Y tế thế giới dỡ bỏ khuyến cáo đi lại tới Đặc khu Hành chính Hồng Kông và tỉnh Quảng Đông Trung Quốc.

23/5

Các nhóm nghiên cứu ở Hồng Kông và Thâm Quyển thông báo họ đã tìm thấy một số coronavirus tương tự virus SARS ở các động vật tại một số chợ ở miền Nam Trung Quốc. Cây hương, chồn là các động vật hoang dã được dùng làm món ăn và bán ở các chợ ở miền Nam Trung Quốc.

23/5

Hai nghiên cứu đã đánh giá độ lây nhiễm của SARS và hiệu quả của các biện pháp phòng chống. Thông điệp chính của hai nghiên cứu này là virus SARS có độ lây nhiễm đủ để gây dịch lớn nếu không được kiểm soát, nhưng cũng không lây lan mạnh đến mức không thể kiểm soát được bằng các phương pháp cơ bản của y tế dự phòng (Lipsitch, Riley).

31/5

Singapo được đưa ra khỏi danh sách các khu vực có lây truyền SARS bởi đã 20 ngày (nghĩa là 2 lần thời gian ủ bệnh dài nhất) kể từ khi ca bệnh cuối cùng được phát hiện hoặc một bệnh nhân SARS tử vong mà không có ca mới, tức chuỗi lây truyền đã bị cắt.

31/5

Toronto lại bị đưa vào danh sách khu vực có lan truyền SARS sau khi có thêm 26 ca nghi ngờ và 8 ca mắc mới có liên quan tới 4 bệnh viện ở Toronto.

6/6

82 ca được thông báo từ vụ dịch SARS thứ hai ở Ontario, Canada.

13/6

Tổ chức Y tế Thế giới rút bỏ khuyến cáo đi lại tới Hà Bắc, Nội Mông, Thiểm Tây và Thiên Tân của Trung Quốc

Ngoài ra, WHO cũng rút Quảng Đông, Hà Bắc, Hồ Bắc, Nội Mông, Cát Lâm, Giang Tô, Sơn Tây, Thiểm Tây và Thiên Tân khỏi danh sách khu vực có lưu hành SARS.

17/6

WHO rút Đài Loan khỏi danh sách hạn chế đi lại do khu vực này đã có những tiến bộ rất lớn trong việc phát hiện ca bệnh, kiểm soát lây nhiễm, tìm và theo dõi những người tiếp xúc dẫn tới số ca mới hàng ngày giảm mạnh.

21/6

Một nghiên cứu của Reiner và CS cho thấy hướng dẫn chẩn đoán ca nghi SARS hiện hành của WHO có thể chưa đủ độ nhạy để đánh giá bệnh nhân trước khi nhập viện. Theo dõi hàng ngày, đánh giá các triệu chứng ngoài hô hấp và triệu chứng toàn thân, và chụp X quang ngực là công cụ sàng lọc tốt hơn (xem Chương 5: Phòng bệnh)

23/6

WHO rút Hồng Kông khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS.

24/6

WHO rút Bắc Kinh khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS và khỏi khuyến cáo đi lại.

2/7

WHO rút Toronto khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS.

5/7

WHO rút Đài Loan khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS.

(http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/)

WHO thông báo rằng chuỗi lây truyền SARS cuối cùng ở người đã bị phá vỡ.

14/8

WHO ấn hành văn bản “Đề phòng, xác định và quản lý về y tế cộng đồng đối với SARS sau vụ dịch” <http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>

8/9

Tại Singapo, một nghiên cứu viên 27 tuổi được chẩn đoán SARS.

24/9

Bộ Y tế Singapo đưa ra bản báo cáo về ca SARS mới phát hiện. Bản điều tra kết luận là người này đã nhiễm SARS từ phòng thí nghiệm do vô tình bị nhiễm bẩn. Bệnh nhân đang nghiên cứu virus Tây sông Nile ở một phòng thí nghiệm đang sử dụng virus SARS sống để nghiên cứu (http://www.moh.gov.sg/sars/pdf/Report_SARS_Biosafety.pdf). Văn bản đầy đủ của báo cáo này có tại trang web trên.

Tài liệu tham khảo

1. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:241-248.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>

2. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>

3. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>

4. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-6. Published online May 7, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

5. Drazen JM. Case Clusters of the Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 348:e6-7. Published online Mar 31, 2003. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe030062v2.pdf>

6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>

7. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003; 300:1884-5. Published online May 23, 2003.

8. Gerberding JL. Faster. but Fast Enough? Responding to the Epidemic of Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:2030-1. Published online Apr 02, 2003.

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe030067v1.pdf>

9. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>

10. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10, 2003.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>

11. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94. Published online Apr 07, 2003.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>

12. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1966-70. Published online May 23, 2003.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>

13. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science* 2003; 300:1399-404. Published online May 1, 2003.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1>

14. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-1325.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12711465>

15. Peiris J, Chu CM, Cheng C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a

prospective study. Lancet 2003, 361:1767-72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

16. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

17. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. BMJ 2003; 326: 1354–8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>

18. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. Science 2003; 300:1961-6. Published online May 23, 2003.

19. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003; 300:1394-9. Published online May 1, 2003.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085952v1>

20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003, 348:1977-85. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030666v3.pdf>

21. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003. http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf

22. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 41.

http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/

23. WHO, WER 9/2003. Acute respiratory syndrome, China - Update. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 57.

http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/

24. WHO, WER 11/2003. Acute respiratory syndrome - China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 73-74.

<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>

25. WHO, WER 15/2003. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 121-122.

<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>

26. WHO Update 15: Situation in Hong Kong, activities of WHO team in China. March 31. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_31/en/

27. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. April 29. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_29/en/

28. WHO Update 47: Studies of SARS virus survival, situation in China. May 5. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_05/en/

29. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/

30. WHO Update 50: WHO extends its SARS-related travel advice to Tianjin, Inner Mongolia and Taipei in China. May 8. http://www.who.int/entity/csr/sars/archive/2003_05_08/en

31. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated?

http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_19/en

32. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China.

http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en

33. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_01/en

34. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en

35. WHO Update 95. Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. http://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/

36. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/

Chương 2: Virus học

Wolfgang Preiser, Christian Drosten

Hội chứng hô cấp cấp nặng (SARS) là một bệnh truyền nhiễm do một coronavirus mới gây ra. Virus này được phát hiện đầu tiên bởi các nhà nghiên cứu Hồng Kông, Mỹ và Đức (Ksiazek, Drosten, Peiris 2003a, Poutanen). Virus được đặt tên là coronavirus liên quan tới SARS (SARS-CoV).

Quá trình phát hiện virus SARS

Những nghiên cứu ban đầu

Dịch viêm phổi không điển hình nặng được phát hiện đầu tiên ở tỉnh Quảng Đông Trung Quốc và sau đó được thông báo trên toàn cầu vào 11/2/2003 (WHO, WER 11/2003). Lúc đầu dịch bệnh được nghĩ là do một loại virus cúm mới gây nên bởi vào ngày 19/2/2003 các nhà nghiên cứu đã phân lập được virus cúm gà A (H5N1) từ một cậu bé ở Hồng Kông. Virus này tương tự như virus cúm nguồn gốc từ chim đã gây ra dịch bệnh cho người ở Hồng Kông năm 1997, và người ta nghĩ rằng đây là một dịch bệnh mới do virus tương tự của dòng virus này. Tuy nhiên nguyên nhân cúm gà của SARS đã sớm bị loại bỏ.

Các hướng điều tra sau đó tập trung vào các thành viên của họ *Paramyxoviridae* sau khi một phần tử giống paramyxovirus được tìm thấy qua kính hiển vi điện tử khi soi các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp từ các bệnh nhân ở Hồng Kông, Frankfurt và Main. Các nghiên cứu sau đó cho thấy metapneumovirus ở người (hMPV; van den Hoogen) xuất hiện ở một số nhưng không phải toàn bộ các bệnh nhân SARS tại thời điểm đó.

Cùng lúc này, Trung Quốc thông báo tìm ra bằng kính hiển vi điện tử những sinh vật giống Chlamydia ở các bệnh nhân tử vong do viêm phổi không

diễn hình trong dịch bệnh ở Quảng Đông. Kết quả này cũng không được các phòng thí nghiệm khác khẳng định khi nghiên cứu các bệnh nhân ở ngoài lãnh thổ Trung Quốc.

Vào ngày 17/3/2003, WHO kêu gọi 11 phòng thí nghiệm hàng đầu ở 9 quốc gia tham gia vào mạng lưới đa trung tâm nhằm nghiên cứu căn nguyên của SARS và tìm ra test chẩn đoán. Các phòng thí nghiệm thành viên liên lạc thông qua điện thoại (khởi đầu là trao đổi hàng ngày) và thông qua website được bảo mật. Họ trao đổi dữ kiện, mẫu bệnh phẩm và thuốc thử để đẩy nhanh tốc độ nghiên cứu tìm căn nguyên của SARS (Mạng lưới đa trung tâm hợp tác chẩn đoán Hội chứng hô hấp cấp nặng SARS do Tổ chức Y tế thế giới thành lập)
<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>

Điểm đột phá

Căn nguyên của SARS được tìm ra cuối tháng 3/2003 khi các phòng thí nghiệm ở Hồng Kông, Mỹ và Đức tìm thấy một coronavirus mới trên bệnh nhân SARS. Bằng chứng thu được bao gồm phân lập trên tế bào nuôi cấy, phát hiện qua kính hiển vi điện tử, bộc lộ chuỗi gen đặc hiệu bằng phản ứng chuỗi polymerase (PCR) và bằng kỹ thuật microarray, cũng như các test miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (Ksiazek, Drosten, Peiris).

Ba tuần sau đó, vào ngày 16/4/2003, sau cuộc họp các phòng thí nghiệm tham gia hợp tác ở Geneva, WHO thông báo chính thức virus corona mới chưa từng gặp ở người và động vật này chính là nguyên nhân gây SARS (Kuiken). Thông báo này có được nhờ nghiên cứu của 13 phòng thí nghiệm từ 10 nước cho thấy coronavirus mới thoả mãn đủ 4 tiêu chuẩn của định đề Koch cho một yếu tố bệnh nguyên:

1. Yếu tố gây bệnh phải được tìm thấy ở tất cả các ca bệnh;

2. Nó phải được phân lập từ vật chủ và mọc trên môi trường nuôi cấy thuần nhất;
3. Nó phải tạo ra bệnh đó khi đưa vào các vật chủ nhạy cảm;
4. Nó phải được tìm thấy ở các vật chủ thực nghiệm sau khi gây nhiễm.

Hai định đề cuối được thoả mãn sau khi gây nhiễm thành công virus phân lập từ một ca SARS và nuôi cấy trên tế bào Vero vào khỉ cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Virus gây ra ở khỉ viêm phổi kẽ giống SARS và virus lại được tìm thấy từ mũi và họng của các con khỉ này bằng phản ứng chuỗi polymerase dùng men sao chép ngược (RT-PCR) và bằng phân lập virus. Virus sau khi phân lập giống hệt với virus gây nhiễm ban đầu (Fouchier). Diễn biến chi tiết của quá trình tìm ra căn nguyên mới này có thể xem ở bài của Drosten 2003b.

Họ coronavirus (Coronaviridae)

Các coronavirus (lớp Nidovirales, họ Coronaviridae, loài Coronavirus) là thành viên của một họ gồm các virus kích thước lớn, có vỏ, mang RNA chuỗi đơn dương (positive sense single-stranded RNA) và nhân chia trong bào tương của tế bào vật chủ là động vật (Siddell).

Bộ gen của các coronavirus có chiều dài từ 27 đến 32 kb và đây là bộ gen lớn nhất trong các virus RNA. Virion có đường kính khoảng từ 100 đến 140 nanomet. Đa số các hạt virus có vỏ mang nhiều “chồi” đâm ra khiến cho nó có tên coronavirus (corona theo tiếng Latinh nghĩa là “vương miện”). Những chồi này đâm ra khỏi bề mặt của virus một đoạn 20 nanomet.

Họ coronaviridae được chia thành 3 nhóm đầu tiên là dựa trên phản ứng chéo huyết thanh nhưng sau đó dựa trên sự tương đồng về bộ gen (xem dữ kiện tại ICTVdB <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>).

Nhóm 1 (virus gây viêm phúc mạc ở chó và mèo, virus gây viêm ruột lây truyền ở lợn và virus hô hấp ở lợn, coronavirus 229E ở người) và nhóm 2 (virus viêm gan ở bò và chuột, virus gây viêm hạch tuyến nước bọt-ống lệ ở chuột, coronavirus OC43 ở người) là những nhóm virus chỉ gây bệnh ở loài có vú, còn nhóm 3 chỉ ở các loài chim (virus gây viêm phế quản ở chim, coronavirus ở gà tây).

Ở động vật, coronavirus có thể gây các bệnh đường hô hấp, đường ruột và thần kinh với độc lực mạnh, ngoài ra còn gây viêm gan, dẫn đến các dịch bệnh đường hô hấp và/hoặc tiêu hoá ở động vật với thời gian ủ bệnh ngắn (2-7 ngày) giống như SARS (Holmes). Các coronavirus nói chung rất đặc hiệu loài. Trên các vật chủ có hệ miễn dịch bình thường, nhiễm virus tạo ra kháng thể trung hoà và miễn dịch qua trung gian tế bào nhằm tiêu diệt tế bào nhiễm.

Một số coronavirus có thể gây các bệnh lý hệ thống nặng dẫn tới tử vong ở động vật, bao gồm virus gây viêm phúc mạc nhiễm trùng ở mèo (FIPV), virus gây viêm não tuỷ ngưng kết hồng cầu ở lợn (HEV), và một số phân loài của virus gây viêm phế quản ở chim (IBV) và virus gây viêm gan chuột (MHV). Các coronavirus này có thể nhân chia ở tế bào gan, phổi, thận, ruột, lách, não, tuỷ sống, võng mạc và các mô khác (Holmes). Coronavirus gây ra các bệnh ở động vật nuôi với tổn thất kinh tế đáng kể.

Coronavirus ở người (HCoV) trước đây chỉ gây những bệnh nhẹ. Chúng gồm các virus ở nhóm 1 (HCoV-229E) và nhóm 2 (HCoV-OC43) và là nguyên nhân chính gây bệnh lý nhẹ và thông thường ở đường hô hấp (Makela). Đôi khi chúng gây ra viêm đường hô hấp dưới với mức độ nặng ở trẻ em và người lớn và viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh (McIntosh, El-Sahly, Folz, Sizun). Các coronavirus gây bệnh ở người đã biết đều có thể sống trên các bề mặt của môi trường đến 3 tiếng (Sizun). Coronavirus có thể lây từ

người này sang người khác qua các giọt nước bọt nhỏ (droplet), tay bẩn, vật truyền bệnh và các hạt khí dung nhỏ (Ijaz).

SARS Coronavirus có lẽ là coronavirus đầu tiên hay gây bệnh nặng ở người.

SARS Co-V

Bộ gen

Vào tháng 4/2003, một nhóm nghiên cứu người Canada từ Trung tâm Khoa học Di truyền Michael Smith ở Vancouver, British Columbia, và Phòng thí nghiệm Vi sinh Quốc gia ở Winnipeg, Manitoba là những người đầu tiên hoàn thành giải mã bộ gen của coronavirus mới (Marra), sau đó 2 ngày là đến nhóm của CDC (Rota).

Bộ gen được giải mã của SARS Co-V cho thấy virus mới này không thuộc vào bất cứ nhóm coronavirus nào đã biết (gồm 2 loại coronavirus gây bệnh ở người HCoV-OC43 và HCoV-229E) (Drosten, Peiris, Marra, Rota) mà chỉ có liên quan ở mức độ vừa. Bộ gen của SARS Co-V có vẻ cách đều bộ gen của các coronavirus đã biết. Những họ hàng gần nhất của nó là coronavirus gây bệnh ở người, chuột, bò và lợn thuộc nhóm 2 và coronavirus IBV gây bệnh ở chim thuộc nhóm 1. Để biết các dữ kiện mới nhất về bộ gen của virus và các bài báo liên quan, xin trang web của NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/SARS/SARS.html>.

Người ta kiến nghị virus mới là dòng thứ 4 của coronavirus (Nhóm 4, Marra). Phân tích bộ gen của SARS Co-V thấy nó phù hợp với giả thuyết rằng đây là một virus động vật mà vật chủ bình thường của nó còn chưa biết và có lẽ nó mới phát triển được khả năng lây nhiễm cho người hoặc mới có khả năng vượt qua hàng rào chủng loại (Ludwig). Bộ gen còn cho thấy SARS Co-V không phải là một đột biến từ một coronavirus đã biết, cũng không phải là một tổ hợp của các coronavirus đã biết.

Khi virus xâm nhập được vào người, SARS Co-V hình như vẫn giữ được kiểu gen của nó và vì thế mà thích nghi được với vật chủ mới là người (Ruan). Tuy nhiên, việc phân tích gen cho thấy sự khác biệt giữa các chủng SARS-CoV khác nhau. Đây là điều rất quan trọng cho các nghiên cứu dịch tễ học cũng như lâm sàng (Tsui).

Hình thái học của virus

Bằng phương pháp hiển vi điện tử xuyên thấu nhuộm âm bản (negative-stain transmission electron microscopy) các mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhân và nước nổi từ môi trường tế bào nuôi cấy (cell culture supernatant), người ta thấy các hạt nhiều hình dạng có vỏ bọc giống coronavirus với đường kính từ 60 đến 130 nm (Ksiazek, Peiris).

Quan sát các tế bào nhiễm bằng kính hiển vi điện tử lớp mỏng (thin-section electron microscopy) thấy các hạt giống coronavirus nằm trong các không bào dính vào màng bào tương và trong các túi lưới nội bào có hạt. Các hạt ngoại bào tập trung thành đám lớn và thường thấy chúng nằm trên bề mặt của màng bào tương (MMWR 2003; 52: 241-248)

Cấu trúc bộ gen

Bộ gen của SARS Co-V chứa 5 khung mở để đọc (ORF) mã hoá cho protein replicase; glycoprotein chồi (S), vỏ (E) và màng (M); và protein của nucleocapsid (N).

Chức năng chính của protein S là gắn đặc hiệu vào các thụ thể trên màng tế bào vật chủ và tạo ra hiện tượng hoà màng giữa vỏ của virus và màng tế bào. Phần lớn tính đặc hiệu loài của nhiễm trùng khởi điểm phụ thuộc vào sự tương tác của thụ thể đặc hiệu. Ngoài ra, protein chồi còn là một yếu tố độc lực ở nhiều loài coronavirus. Cuối cùng, protein S là kháng nguyên chính của virus kích thích tạo ra kháng thể trung hoà ở vật chủ.

Protein M là thành phần chính của vỏ virion. Nó là yếu tố quyết định chính đối với hình thái của virion, lựa chọn protein S để sát nhập vào virion trong quá trình tái tạo virus. Có các bằng chứng cho thấy protein M cũng tham gia chọn bộ gen để sát nhập vào virion.

Một đặc điểm đáng kể của quá trình tổng hợp RNA của coronavirus là tốc độ tái tổ hợp RNA-RNA rất cao.

Phát hiện virus

SARS Co-V được phát hiện ở nhiều bệnh phẩm gồm mô phổi và thận (bằng phân lập virus hoặc PCR); dịch rửa phế quản (bằng phân lập virus, hiển vi điện tử và PCR); và đờm hoặc bệnh phẩm từ đường hô hấp trên lấy bằng tăm bông phết, dịch hút hoặc dịch rửa (bằng PCR) (Ksiazek, Drosten).

Có tác giả đã tìm thấy virus trong đờm với nồng độ RNA virus lên tới 100 triệu phân tử trong 1 mililit (Drosten). RNA của coronavirus gây SARS đã được tìm thấy bằng RT-PCR ở dịch hút mũi họng của 32% bệnh nhân lúc nhập viện (trung bình 3,2 ngày sau khi sốt) và 68% vào ngày thứ 14 (Peiris 2003b). Trong phân, RNA của virus được tìm thấy ở 97% bệnh nhân vào thời điểm 2 tuần sau khi bị bệnh. Trong 42% mẫu nước tiểu có RNA của virus (Peiris 2003b).

RNA của virus cũng được tìm thấy trong huyết thanh với nồng độ rất thấp vào giai đoạn cấp và trong phân vào giai đoạn bình phục, cho thấy virus có thể được thải ra phân trong một khoảng thời gian dài (Drosten).

Độ bền và sức đề kháng

Các nghiên cứu đang được thực hiện để đánh giá độ bền vững và khả năng đề kháng của SARS Co-V trong các điều kiện môi trường và chất diệt trùng khác nhau.

Các kết quả ban đầu từ mạng lưới đa trung tâm hợp tác chẩn đoán SARS của WHO cho thấy virus tồn tại trong phân và nước tiểu ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 1-2 ngày. Tính vững bền còn cao hơn khi virus ở trong phân các bệnh nhân có ỉa chảy (khi pH cao hơn phân bình thường).

Trong nước nổi của các môi trường nuôi cấy tế bào, nồng độ virus giảm rất ít sau 21 ngày ở nhiệt độ 4°C và -80°C. Sau 48 giờ ở nhiệt độ phòng, nồng độ virus chỉ giảm 1 log, cho thấy ở những điều kiện này virus bền vững hơn so với các coronavirus khác gây bệnh ở người đã biết. Tuy nhiên ở nhiệt độ 56°C SARS Co-V bị bất hoạt khá nhanh. Ngoài ra virus mất tính lây nhiễm sau khi tiếp xúc với các chất khử trùng và chất khử khuẩn thông dụng.

Vật chủ tự nhiên

Các nhóm nghiên cứu của Hồng Kông và Shenzen đã phát hiện một số coronavirus có cấu trúc di truyền tương tự SARS coronavirus ở các động vật được bán ở một chợ buôn bán động vật hoang dã miền Nam Trung Quốc. Họ tìm thấy virus ở cây hương (*Paguma larvata*) cũng như một số loài khác. Cả 6 loại cây hương trong nghiên cứu này đều mang SARS coronavirus và được phân lập trên môi trường nuôi cấy tế bào hoặc phát hiện bằng PCR. Huyết thanh của các con vật này cũng ức chế sự phát triển của SARS coronavirus phân lập từ người. Ngược lại, huyết thanh của bệnh nhân SARS cũng ức chế sự phát triển của virus phân lập từ các động vật này. Giải mã bộ gen virus từ các con vật cũng cho thấy chúng có cấu trúc gần như giống hệt SARS coronavirus ở người ngoại trừ một chuỗi phụ (Cyranoski, Enserink 2003a).

Nghiên cứu này cho thấy virus SARS tồn tại cả ở ngoài con người. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có bằng chứng khẳng định vai trò cụ thể của các loài động vật hoang dã này trong dịch tễ của dịch SARS. Những con cây

hương bán ở các chợ của Trung Quốc được sinh ra ở nơi hoang dã, bị bắt lại và nuôi ở các trang trại. Do đó chúng có thể nhiễm virus từ một động vật hoang dã hoặc từ các động vật khác bị nhốt cùng hoặc thậm chí là từ con người. Cần có thêm các nghiên cứu trước khi có kết luận cụ thể (WHO Update 64, 23/5).

Thuốc diệt virus và vaccin

Các thuốc diệt virus

Các viện nghiên cứu đang cố gắng đánh giá tác dụng in vitro của các thuốc diệt SARS coronavirus. Theo các dữ kiện tính tới thời điểm hiện tại thì Ribavirin, một thuốc phổ rộng có tác dụng với nhiều loại virus RNA (Tam) và đã được dùng rộng rãi cho bệnh nhân SARS (Koren) thì lại không có hiệu quả in vitro. Globulin miễn dịch của người bình thường không chứa kháng thể chống SARS và của những bệnh nhân đã hồi phục cũng được tách và sử dụng cho bệnh nhân SARS (Wong). Ngoài ra, interferon cũng là một ứng cử viên có hứa hẹn (Cinatl 2003b).

Do việc sử dụng rộng rãi y học cổ truyền Trung Hoa cho các bệnh nhân SARS ở Viễn Đông, gần đây, người ta thấy glycyrrhizin, một chất tìm thấy ở rễ cam thảo, lại có hoạt tính in vitro tốt đối với SARS Co-V (Cinatl 2003a).

Các nghiên cứu khác hiện đang tập trung vào phân tích kỹ cấu trúc lý-hoá của các protein của SARS coronavirus để tìm ra các chất mới nhằm vào các protein này (Anand; Thiel).

Vaccin

Hiện tại chưa có vaccin thương phẩm nào dùng trong thú y để phòng các nhiễm trùng coronavirus đường hô hấp, ngoại trừ bệnh viêm phế quản ở gà. Mặc dù một vaccin có hiệu quả có lẽ không thể sớm ra mắt nhưng vì SARS Co-V nhân bản in vitro cũng không khó và đã có các vaccin phòng

coronavirus ở động vật như virus gây viêm phế quản ở chim, coronavirus gây viêm ruột lây truyền ở lợn và virus gây viêm phúc mạc ở mèo nên việc tìm ra vaccin là hoàn toàn khả thi. Protein S được coi là một đích tốt để tạo vaccin bởi nó tạo ra kháng thể trung hoà.

Tính ổn định của bộ gen của SARS Co-V rất có lợi cho việc chế tạo vaccin (Brown). Tuy nhiên cần lưu ý rằng khi thí nghiệm gây nhiễm coronavirus 229E người ta đã không thu được miễn dịch lâu dài. Cũng như thế, một số coronavirus ở động vật cũng có thể bị tái nhiễm, do đó miễn dịch vững bền là khó. Tuy nhiên, tái nhiễm virus thường nhẹ và không có biểu hiện lâm sàng. Trước khi hình thành chiến lược tiêm chủng, cần phải nghiên cứu cẩn thận quá trình miễn dịch bệnh lý của virus gây viêm phúc mạc ở mèo để xem liệu hiệu quả tăng cường miễn dịch có đóng vai trò gì trong bệnh SARS.

Triển vọng

Việc khám phá ra coronavirus gây SARS là kết quả của sự hợp tác toàn cầu dưới sự điều phối của WHO (Mạng lưới đa trung tâm hợp tác chẩn đoán SARS của WHO). Thành công nhanh chóng này là do sự hợp tác chứ không phải là cạnh tranh giữa các phòng thí nghiệm cấp cao với tất cả các kỹ thuật hiện có từ nuôi cấy tế bào và hiển vi điện tử (Hazelton và Gelderblom) tới kỹ thuật phân tử nhằm tìm ra bệnh nguyên mới. Đây là minh chứng cho việc một nỗ lực tuyệt vời được phối hợp tốt có thể tìm ra những bệnh truyền nhiễm mới xuất hiện của thế kỷ 21 (Hawkey). Những kinh nghiệm từ dịch SARS cho thấy sự không hợp tác có thể cản trở bước tiến của khoa học và thậm chí còn gây những hậu quả thảm khốc (Enserink 2003b).

Thật đáng ngạc nhiên là mặc dù đã có sự hợp tác nghiên cứu toàn cầu tạo ra những bước tiến đáng kể trong thời gian ngắn, nhưng sự thành công

khống chế dịch SARS (không có thêm ca mới từ 15/6/2003 cho thấy SARS-CoV không còn lưu hành trong quần thể người nữa) lại là kết quả của những phương pháp kiểm soát nhiễm trùng “cổ điển”.

Hiện tại vào thời điểm đầu tháng 9/2003, người ta còn chưa biết liệu SARS có quay lại không. Những nhiễm trùng “im lặng” về lâm sàng và những người mang virus kéo dài là những trường hợp không thể loại bỏ và hoàn toàn có thể gây ra những vụ dịch mới có lẽ sẽ theo mùa. Đỉnh dịch nhiễm virus cúm hàng năm ở miền Nam Trung Quốc là từ tháng 3 đến tháng 7, trùng với đường cong dịch tễ của dịch SARS năm 2003. Ngoài ra, SARS-CoV hay một coronavirus tương tự có thể tồn tại trong những nguồn động vật chưa xác định mà từ đó lại lây sang người. Do vậy, không thể lơ là việc để ý phát hiện những ca SARS mới (xem văn bản “Đề phòng, xác định và quản lý về y tế cộng đồng đối với SARS sau vụ dịch” <http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>)

Việc kiểm soát liên tục dịch SARS sẽ đòi hỏi phải có những test chẩn đoán tin cậy để chẩn đoán bệnh nhân ở giai đoạn sớm của bệnh và theo dõi sự phát tán của bệnh, cũng như phải có vaccin và thuốc diệt virus để phòng và điều trị bệnh (Breiman). Đã có các vaccin thành công cho động vật và việc tìm ra vaccin hiệu quả cho coronavirus mới này là hoàn toàn có thể. Cũng như mọi vaccin khác, chúng ta cần có thời gian. Vaccin phải có hiệu quả trên mô hình động vật và cũng cần thời gian để kiểm định tính an toàn của vaccin mới trên người. Sự tham dự của các công ty và tập đoàn dược phẩm y tế là cần thiết nhưng hy vọng rằng sự độc quyền sáng chế sẽ không ngăn cản bước tiến của khoa học (Gold).

Với các kỹ thuật thí nghiệm tiên bộ và đa dạng, một số câu hỏi cần đặt ra về lịch sử tự nhiên của SARS coronavirus:

- Nguồn gốc của SARS coronavirus là gì? Nguồn bệnh ở động vật nào nếu có? Nếu SARS coronavirus tồn tại ở một loài động vật chưa biết thì liệu nó có lây sang người do sự tổ hợp các đột biến ngẫu nhiên? Hay SARS coronavirus lây nhiễm cho cả vật chủ gốc của nó lẫn con người?
- Yếu tố nào quyết định khoảng thời gian giữa lúc nhiễm virus và lúc bắt đầu lây nhiễm được cho người khác?
- Thời điểm nào trong quá trình nhiễm bệnh virus phát tán mạnh nhất? Nồng độ virus trong các khoang khác nhau của cơ thể như thế nào? Tải lượng virus liên quan thế nào tới mức độ nặng nhẹ của bệnh hay khả năng truyền bệnh?
- Có tồn tại người lành mang virus không? Nếu có thì họ có bài xuất ra virus với lượng đủ để gây nhiễm bệnh không?
- Liệu virus có phát tán trong quá trình lui bệnh không? Nếu có thì trong bao lâu? Điều này có ý nghĩa gì về dịch tễ không?
- Tại sao trẻ em ít mắc SARS? Liệu trẻ em có biểu hiện lâm sàng ít hơn hay chúng có một miễn dịch (tương đối hay chéo?) chống lại SARS Co-V?
- Vai trò của các đồng yếu tố tiềm năng như *Chlamydia spp.* và hMPV như thế nào? Liệu chúng có liên quan tới bệnh cảnh lâm sàng nặng hơn hay khả năng lây mạnh hơn (những người “siêu lây nhiễm”)?
- Có hay không nguồn lây SARS từ môi trường, ví dụ thức ăn, nước, chất thải?
- Sự bền vững của SARS Co-V trong các điều kiện khác nhau như thế nào? làm thế nào để tẩy trùng hiệu quả? Virus có thể sống bao

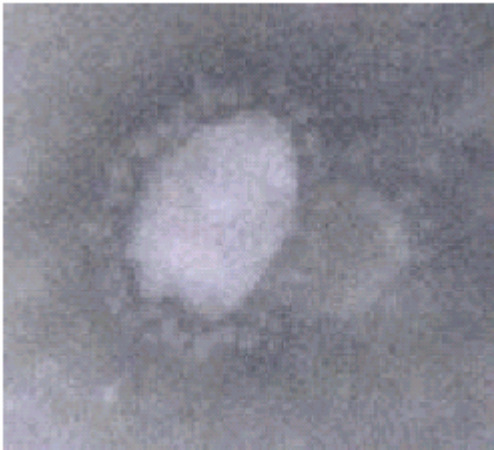
lâu ngoài môi trường trên các bề mặt khô và trong huyền dịch ví dụ phân?

- Tầm quan trọng của sự khác biệt gen giữa các dòng SARS Co-V?

Hình 1. ảnh chụp hiển vi điện tử của các hạt giống coronavirus trong tế bào nuôi cấy, lấy dịch nổi sau khi siêu ly tâm và nhuộm âm bản với uranyl acetate.

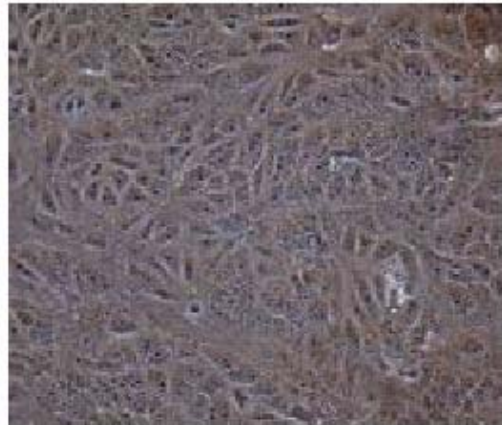
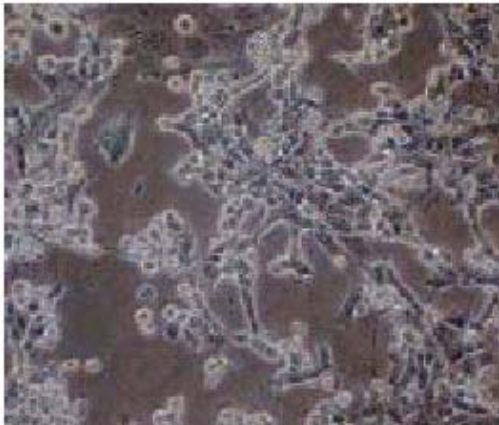
(Nguồn: Khoa Virus học, Viện Y học Nhiệt đới Bernhard Nocht; Giám đốc: H.Schmitz; ảnh nguyên kích thước có tại:

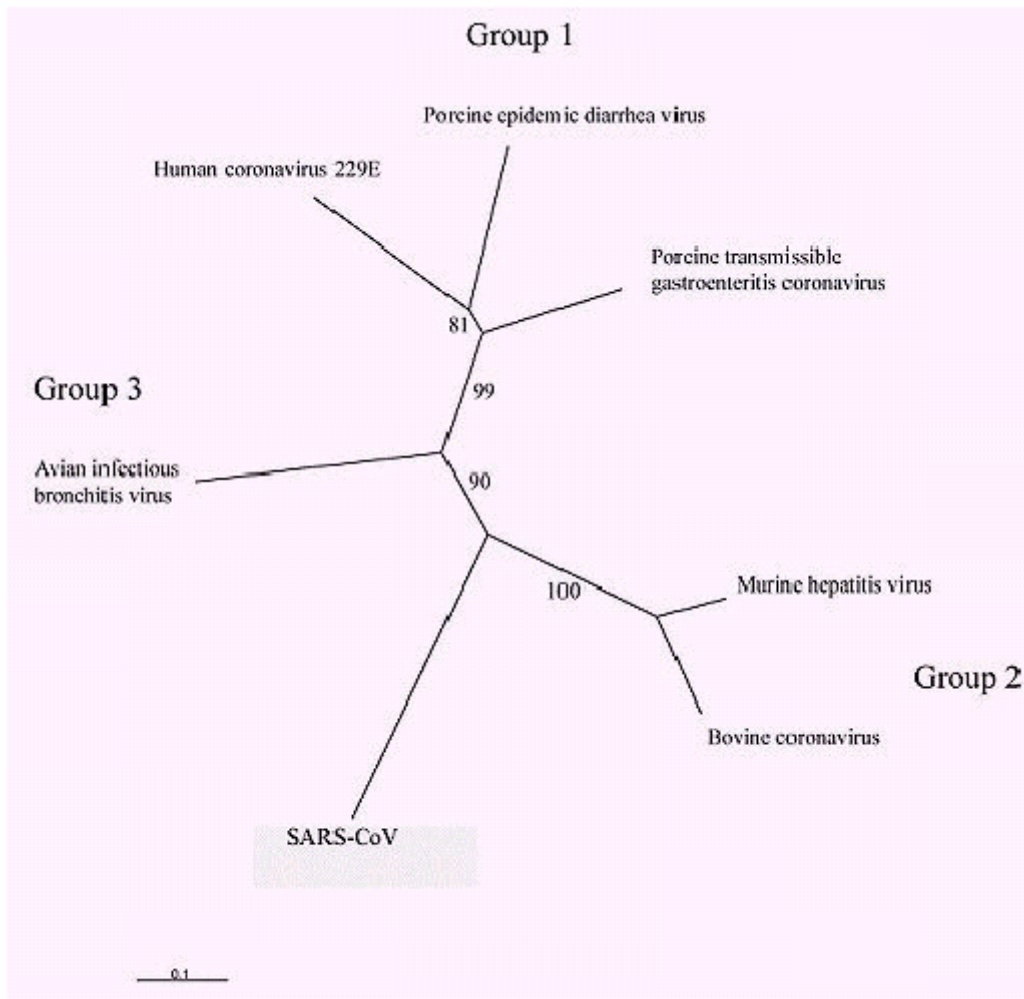
http://sarsreference.com/archive/coronavirus_em.jpg)



Hình 2. Tác dụng gây bệnh cho tế bào Vero nuôi cấy 24 giờ sau khi cấy SARS coronavirus; để so sánh: tế bào nuôi cấy không nhiễm virus.

(Nguồn: Viện Virus Y học; Giám đốc: H.W.Doerr, ảnh nguyên kích thước có tại: <http://sarsreference.com/archive/cytopathiceffect.jpg>, <http://sarsreference.com/archive/uninfectedcells.jpg>)





Hình 3. Cây phát sinh của SARS coronavirus (Nguồn: S.Günther, Khoa Virus học, Viện Y học Nhiệt đới Bernhard Nocht; Giám đốc: H.Schmitz; ảnh nguyên kích thước có tại:

<http://sarsreference.com/archive/phylogenetictree.jpg>)

Tài liệu tham khảo

1. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300:1763-7. Published online May 13, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5626/1763>
2. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74:8913-21.
<http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/19/8913>
3. Breiman RF, Evans MR, Preiser W, et al. Role of China in the Quest to Define and Control Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis* Vol. 9, No. 9, 2003 Sep. Soon available from:
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/upcoming.htm>.
4. Breiman RF, Evans MR, Preiser W, et al. Role of China in the Quest to Define and Control Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(9):1037-41. Available from:
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no9/03-0390.htm>
5. Brown EG, Tetro JA. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long journey. *Lancet* 2003; 361:1756-7.
6. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003a; 361:2045-6.
<http://SARSReference.com/link.php?id=12814717>
7. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003b; 362:293-294.
<http://sarsreference.com/link.php?id=12892961>

8. Cyranoski D, Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature* 2003; 423:467.
9. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003a; 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
10. Drosten C, Preiser W, Günther S, Schmitz H, Doerr HW. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends Mol Med* 2003b; 9:325-327.
11. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100. <http://SARSReference.com/link.php?id=10>
12. Enserink M. Infectious diseases. Clues to the animal origins of SARS. *Science* 2003a; 300:1351.
13. Enserink M. SARS in China. China's missed chance. *Science* 2003b; 301:294-296.
14. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999; 115:901-5. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/115/3/901>
15. Fouchier R, Kuiken T, Schutten M, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.
16. Hawkey PM, Bhagani S, Gillespie SH. Severe acute respiratory syndrome (SARS): breath-taking progress. *J.Med.Microbiol.* 2003; 52:609-613. <http://sarsreference.com/lit.php?id=12867552>

17. Gold ER. SARS genome patent: symptom or disease? *Lancet* 2003; 361:2002-3.
18. Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 294-303. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12643823>
19. Holmes KV, Enjuanes L. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science* 2003; 300: 1377-8.
20. Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9.
<http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
21. Huang P, Ni H, Shen G, Zhou H, Peng G, Liu S. Analysis of the 1991-2000 influenza epidemic in Guangdong Province, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32(4):787-790.
<http://sarsreference.com/lit.php?id=12041555>
22. ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>
23. Ijaz MK, Brunner AH, Sattar SA, Nair RC, Johnson-Lussenburg CM. Survival characteristics of airborne human coronavirus 229E. *J Gen Virol* 1985; 66:2743-8. <http://SARSReference.com/lit.php?id=2999318>
24. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? *Can.Med.Assoc.J.* 2003; 168:1289-1292.
<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/10/1289>
25. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10, 2003.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>

26. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, Laman JD, de Jong T, van Doornum G, Lim W, Ling AE, Chan PK, Tam JS, Zambon MC, Gopal R, Drosten C, van der Werf S, Escriou N, Manuguerra JC, Stöhr K, Peiris JS, Osterhaus AD. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 362:263-270.

<http://sarsreference.com/lit.php?id=12892955>

27. Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral Zoonoses – A Threat under Control? *Intervirology* 2003; 46: 71-78.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12684545>

28. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-42.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=9466772>

29. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science* 2003; 300:1399- 404. Published online May 1, 2003.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1>

30. McIntosh K. Coronaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Inc., 2000.

31. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003a, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

32. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
33. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348:1995-2005.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
34. Ruan YJ, Wei CL, Ee AL, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361:1779-85.<http://image.thelancet.com/extras/03art4454web.pdf>
35. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9. Published online May 1, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085952v1>
36. Siddell S, Wege H, ter Meulen V. The biology of coronaviruses. *J Gen Virol*. 1983; 64 (Pt 4): 761-776.
37. Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2000; 46:55-60.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=11023724>
38. Tam RC, Lau JY, Hong Z. Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antivir Chem Chemother*. 2001; 12: 261-272.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=11900345>
39. Thiel V, Ivanov KA, Putics A, Hertzog T, Schelle B, Bayer S, Weissbrich B, Snijder EJ, Rabenau H, Doerr HW, Gorbalenya AE,

Ziebuhr J. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J Gen Virol.* 2003 Sep;84(Pt9):2305-2315.
<http://sarsreference.com/lit.php?id=12917450>

40. Tsui SK, Chim SS, Lo YM; Chinese University of Hong Kong Molecular SARS Research Group. Coronavirus genomic sequence variations and the epidemiology of the severe acute respiratory syndrome. *N.Engl.J.Med.* 2003;349:187-188.

41. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-724. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11385510>

42. WHO Update 64: Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals. May 23.

http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_23/en/

43. WHO. Acute respiratory syndrome – China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78(11): 73-74.

<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>

44. Acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region of China/ Viet Nam. March 12, 2003.

http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/

45. WHO. Acute respiratory syndrome, China – Update. ???*Weekly Epidemiological Record* 2003; 78(11): 57.

http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/???

46. WHO. Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. August 14, 2003.

<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>

47. WHO. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. Weekly Epidemiological Record 2003; 78(15): 121-122.

<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>

48. Wong VW, Dai D, Wu AK, Sung JJ. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Hong.Kong.Med.J. 2003; 9:199-201. <http://www.hkmj.org.hk/hkmj/abstracts/v9n3/199.htm>

49. World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnosis: A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acuterespiratory syndrome. Lancet 2003; 36:1730-3.

<http://SARSReference.com/link.php?id=11>

Chương 3: Sự lây truyền của virus

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

SARS coronavirus (SARS Co-V) lây chủ yếu qua các giọt nhỏ (droplet) được phát tán từ chất tiết đường hô hấp của người nhiễm. Lây truyền qua phân hoặc không khí ít gặp hơn.

Ngày càng có nhiều bằng chứng rằng phần lớn bệnh nhân có thể không lây virus cho những người khác: ở Singapo, 162 người bệnh (chiếm 82% các ca khả năng SARS (probable SARS) không lây bệnh cho những người khác ở mức có biểu hiện lâm sàng (MMWR 52: 405-11). Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu dịch tễ học cho thấy SARS lây lan ở mức độ vừa chứ không phải mạnh (Riley).

Trong một số trường hợp có các bệnh nhân “siêu lây nhiễm” (“super-spreader”) có khả năng lây cho một lượng lớn người khác. Những người này và sự lây lan trong bệnh viện là yếu tố chi phối dịch bệnh SARS đầu năm 2003 này.

Đường lây

Thực tế là phần lớn các ca mắc mới là những người tiếp xúc gần với bệnh nhân, ví dụ người nhà, nhân viên y tế hoặc các bệnh nhân khác không được bảo vệ khi tiếp xúc, do vậy virus chủ yếu lây qua các giọt nhỏ hoặc khi tiếp xúc trực tiếp và gián tiếp (CDC, Seto).

Sự có mặt của virus trong phân đưa ra khả năng lây truyền qua đường phân-miệng (Drosten, Peiris 2003b). Điều này gợi nhớ đến đặc điểm của các coronavirus khác (Cho), và do đó phân trở thành một con đường lây nữa. Tại vụ dịch ở Amoy Garden (xem Chương 4: Dịch tễ học, Hồng Kông), virus SARS có thể đã lây lan qua hệ thống nước thải của toà nhà

(xem chi tiết ở Chính quyền Đặc khu Hành chính Hồng Kông http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf).

Đường không khí có lẽ không phải là đường lây chính của SARS. Tuy nhiên, cần lưu ý một số trường hợp lây lan xảy ra quá dễ dàng. Cụ thể là các ca khởi thủy của Hồng Kông ở khách sạn Metropole (MMWR 52: 241-8) và ở vụ dịch tại Amoy Garden cho thấy khả năng lây qua đường không khí cho dù hiếm nhưng không thể loại bỏ. Nhóm các ca bệnh là nhân viên y tế tham gia các thủ thuật nguy cơ cao (ví dụ đặt ống nội khí quản, soi phế quản, kích thích long đờm) giúp khẳng định sự tồn tại của đường lây qua không khí khi môi trường bị nhiễm (nghĩa là có quá trình tái tạo phun mù khi dỡ bỏ thiết bị bảo vệ, v.v)

Không có bằng chứng nào cho thấy hàng hoá, sản phẩm hay động vật từ các khu vực có dịch SARS mang nguy cơ cho cộng đồng. WHO không đưa ra bất cứ hạn chế nào về vấn đề này.

Các yếu tố ảnh hưởng tới lây truyền

Việc lây truyền một virus có dẫn tới biểu hiện bệnh lý hay không phụ thuộc vào sự tương tác rắc rối giữa các yếu tố virus và vật chủ mà hiện vẫn chưa biết hết.

Giống như các bệnh truyền nhiễm khác, kích thước ổ bệnh, nghĩa là số lượng hạt virus được truyền từ người này sang người khác có lẽ là yếu tố quan trọng nhất. Kích thước này phụ thuộc vào:

- tải lượng virus trong chất tiết của bệnh nhân khởi điểm (index case), và
- khoảng cách tới bệnh nhân này (tiếp xúc đối mặt, nơi đông người, ví dụ một cú hắt hơi trong thang máy)

Thật ngạc nhiên là trong vài ngày đầu sau khi xuất hiện triệu chứng SARS, lượng virus trong chất tiết đường hô hấp của bệnh nhân lại tương đối thấp. Các kết quả từ phân tích RT-PCR định lượng các mẫu bệnh phẩm dịch mũi họng cho thấy tải lượng virus cao nhất chỉ vào ngày thứ 10 sau khi có triệu chứng đầu tiên và sau đó giảm dần về bằng mức lúc nhập viện vào ngày 15 (Peiris 2003b). Trong phân, virus đạt mức cao nhất vào ngày 13-14 (Peiris 2003b).

Độ lây nhiễm do vậy thay đổi theo thời gian, thậm chí ngay cả trong thời kỳ có triệu chứng của bệnh, và lây lan chủ yếu xảy ra vào giai đoạn muộn của bệnh.

Trong một nghiên cứu người ta thấy bệnh nặng có liên quan tới việc thụ bệnh qua các tiếp xúc tại nhà. Các cá thể bị nhiễm virus theo đường này có thể phơi nhiễm với virus ở lượng nhiều hơn hoặc thời gian dài hơn so với những người phơi nhiễm qua tiếp xúc thông thường (Peiris 2003a).

Các yếu tố người bệnh trong lây truyền

Yếu tố quan trọng nhất có lẽ là tải lượng virus trong các chất tiết của cơ thể; tới nay không có bằng chứng nào cho thấy các dòng virus với độc lực khác nhau lại có mức độ lây nhiễm khác nhau.

Các bệnh nhân không triệu chứng

Hiện có rất ít dữ kiện về khả năng một người có thể nhiễm virus SARS nhưng không triệu chứng, và nếu có thì liệu người đó có lây cho người khác không.

Các nghiên cứu ban đầu cho thấy một số người có triệu chứng nhẹ có thể có kháng thể chống lại virus SARS. Chuyển đảo huyết thanh mà không mắc bệnh cũng đã được ghi nhận.

Hiện chưa có bằng chứng trực tiếp về sự lây truyền từ người không triệu chứng. Bằng chứng gián tiếp cho thấy điều này có thể xảy ra hãn hữu là một báo cáo từ Hồng Kông khi người ta không tìm được nguồn lây có triệu chứng ở một tỷ lệ nhỏ các ca bệnh (WHO Update 53)

Các bệnh nhân có triệu chứng

Hiện nay người ta cho rằng chỉ có bệnh nhân có triệu chứng mới thực sự phát tán virus. Tuy nhiên quá trình lây bệnh có lẽ không phải quá mạnh. Như đã nói ở trên, 81% số ca SARS ở Singapo không lây truyền bệnh cho người khác (MMWR 52: 405-11).

Điều này phù hợp với các quan sát ở giai đoạn đầu của dịch ở Toronto khi các ca nghi nhiễm không có viêm phổi được về nhà để cách li. Một số bệnh nhân đã không tuân thủ quy tắc cách li và đã tiếp xúc với cộng đồng. Mặc dù vậy, ngoài một ổ dịch trong một nhóm tôn giáo, bệnh đã không xuất hiện trong cộng đồng.

Một nghiên cứu khác của Avendano và CS báo cáo 14 nhân viên y tế nhiễm bệnh đã ở nhà trong khoảng thời gian trung bình 4,5 ngày kể từ khi có triệu chứng, lây cho 2 trong số 33 người nhà mặc dù trong môi trường tiếp xúc không có phòng vệ.

Cuối cùng, một báo cáo từ Philipin mô tả một bệnh nhân xuất hiện triệu chứng từ 6/4, có tiếp xúc gần với 254 thành viên gia đình và bạn bè, đi lại khắp Philipin và tham gia một buổi lễ cầu kinh và một đám cưới trước khi nhập viện vào 12/4. Những người tiếp xúc với bệnh nhân được quarantine trong 9 ngày tại nhà, đo nhiệt độ 2 lần/ngày bởi nhân viên y tế. Chỉ có 2 người (và một người nghi ngờ) phát bệnh SARS với tỷ lệ nhiễm dưới 1% đối với tiếp xúc ngoài bệnh viện (WER 22/2003).

Khi so sánh với các bệnh truyền nhiễm khác lây theo đường hô hấp (như cúm) thì dường như SARS chỉ có độ lây nhiễm trung bình.

Những người “siêu lây nhiễm” (superspreader)

Thuật ngữ “siêu lây nhiễm” được dùng để chỉ tình huống khi một người lây trực tiếp cho một số lớn người khác (MMWR 52: 405-11). Tại vụ dịch ở Singapo, trong số 201 ca đầu tiên có 103 ca bị lây chỉ từ 5 ca (Bảng 1).

Một đặc điểm thường gặp của siêu lây nhiễm là sự lây truyền trong bệnh viện và bệnh viện là nguồn nhân rộng căn bệnh (MMWR 52: 405-11). Tuy nhiên, một số người “siêu lây nhiễm” có thể phát tán bệnh qua tiếp xúc ngoài xã hội (MMWR 52: 461-5) như trường hợp bệnh nhân khởi điểm và các cá nhân siêu lây nhiễm ở Hồng Kông đã truyền bệnh tại khách sạn Metropole (MMWR 52: 241-8).

Giải thích hợp lý nhất cho hiện tượng siêu lây nhiễm này là sự bài xuất virus rất mạnh từ bệnh nhân. Điều này là do bệnh nặng hoặc các bệnh lý kèm theo làm cho tải lượng virus rất lớn. Tuy nhiên, cần thêm nhiều dữ kiện về diễn biến tự nhiên của SARS để hiểu rõ các yếu tố liên quan đến hiện tượng này, ví dụ các đường lây khác hoặc biện pháp phòng tránh nhiễm trùng còn chưa đủ. Trong một số trường hợp sự lây nhiễm của virus là rất mạnh.

Bảng 1: Những người siêu lây nhiễm: số lượng người bị nhiễm và kết quả

Tuổi bệnh nhân	Thành phố	O→H*	Bệnh kèm theo	Số người bị lây**	Kết cục của bệnh nhân	Tham khảo
64	Hồng	7	Không	13 p+s	Tử vong	MMWR 52: 241-

	Kông		rõ			8
47	Hà Nội	3	Không	20p	Tử vong	WER 78: 73-4
26	Hông Kông	> 5	Không	112	Sống	Lee, NEJM
22	Singapo	4	Không	21p, 3s	Sống	MMWR 52: 405- 11
27	Singapo	3	Không	23p, 5s	Sống	MMWR 52: 405- 11
53	Singapo	Không rõ	Tiểu đường, bệnh tim thiếu máu	23p, 8s	Tử vong	MMWR 52: 405- 11
60	Singapo	Không rõ	Bệnh thận mạn, tiểu đường	62 p+s	Sống	MMWR 52: 405- 11
64	Singapo	3	Bệnh tim thiếu máu,	12p, 3s	Sống	MMWR 52: 405- 11

			suy thất trái			
Không rõ	Toronto	6	Suy tim sung huyết	44p	Tử vong	Donald Low
43	Đài Loan	6	Tiểu đường, bệnh mạch máu ngoại vi	137p	Tử vong	MMWR 52: 461- 6

* số ngày từ khi bị ốm đến lúc nhập viện

** p: ca khả nhiễm (probable), s: ca nghi ngờ (suspected)

Các bệnh nhân không bị nghi ngờ (unsuspected)

Các bệnh nhân SARS có bệnh mạn tính xảy ra cùng với sốt và/hoặc viêm phổi và có một chẩn đoán đáng tin cậy là những người gây khó khăn cho hệ thống y tế và sức khỏe cộng đồng (MMWR 52: 405-11)

Các ca SARS không được phát hiện đã được đề cập đến trong vụ dịch gần đây ở Singapo (MMWR 52: 405-11), Đài Loan (MMWR 52: 461-5) và Toronto. Mặc dù đã có các biện pháp phòng chống rất mạnh nhưng các ca này vẫn gây ra lây nhiễm trong bệnh viện và sau đó lan ra các khu vực dịch vụ y tế khác và/hoặc cộng đồng. Một số yếu tố gây ra khó khăn trong việc phát hiện ca SARS. Các triệu chứng sớm của SARS không đặc hiệu và giống như của các bệnh thông thường khác. Bệnh nhân SARS có suy

giảm miễn dịch hoặc có bệnh mạn tính (ví dụ tiểu đường hoặc suy thận mạn) có thể không sốt ngay cả khi bị bệnh cấp hoặc lại biểu hiện các triệu chứng của bệnh nên làm cho chẩn đoán SARS bị chậm (MMWR 52: 405-11). Cuối cùng thì một số bệnh nhân lại giấu diếm các thông tin phơi nhiễm cần thiết (ví dụ đã đến một cơ sở y tế đã được lưu ý) do sợ bị cộng đồng bêu xấu hoặc sợ các bạn bè và gia đình họ sẽ bị quarantine (MMWR 52: 405-11)

Những kinh nghiệm này cho thấy sự lây lan trong nhân viên y tế có thể xảy ra mặc dù đã có kiến thức về dịch tễ và lây truyền của SARS. Để giảm số ca ảm, Bộ Y tế Singapo đã đưa ra một chiến lược nhằm xác định nhanh những người bị bệnh mạn tính có sốt hoặc có triệu chứng hoặc mới đến các cơ sở y tế, và coi họ là những ca nghi ngờ (MMWR 52: 405-11, xem thêm Chương 5: Phòng bệnh).

Các hành vi nguy cơ cao

Sự lây lan nhanh chóng của SARS trong các nhân viên y tế ở Hà Nội (Việt Nam) và ở các bệnh viện của Hồng Kông khẳng định bản chất lây truyền mạnh của virus. Nhân viên y tế, bác sỹ, y tá và các công nhân trong bệnh viện là những người hay bị nhiễm bệnh. Tỷ lệ tấn công có thể lên tới 50% (MMWR 52: 226-8). Sự lây nhiễm SARS trong nhân viên y tế có lẽ liên quan tới việc phơi nhiễm thường xuyên với các chất tiết đường hô hấp, tiếp xúc với bệnh nhân trong giai đoạn lây mạnh của bệnh, tiếp xúc với các bệnh nhân đặc biệt có khả năng lây SARS mạnh (ví dụ các superspreader), hoặc tham gia các thủ thuật có tạo khí dung khi chăm sóc bệnh nhân (MMWR 52: 433-6).

Đặc biệt, các thủ thuật chẩn đoán và điều trị trong bệnh viện như gây long đờm, soi phế quản, đặt ống nội khí quản và hút rửa đường thở là những thủ thuật tạo phun mù và là những thủ thuật được coi là có nguy cơ cao.

Các thủ thuật có nguy cơ tạo phun mù khác là BiPAP (áp lực dương đường thở 2 mức) trong đó khí có thể được đẩy ra khỏi mặt nạ và phát tán các chất tiết, và HFOV (thông khí làn sóng tần số cao) khi khí thoát ra từ ống của máy thở sẽ ra ngoài mà không đi qua bộ lọc vi khuẩn/virus (MMWR 52: 433-6).

Đã có một nhóm ca bệnh SARS trong nhân viên y tế ở Canada mặc dù họ chấp hành nghiêm túc các quy tắc phòng ngừa. Sự lây lan có lẽ là do đặt ống nội khí quản một bệnh nhân đang ở tuần bệnh thứ hai với biểu hiện nặng và ho nhiều (MMWR 52: 433-6).

Một vụ dịch bùng phát mạnh ở một bệnh viện của Hồng Kông có thể là do sử dụng khí dung thuốc giãn phế quản (albuterol; 0,5mg qua máy khí dung dòng cao, oxy 6 lít/phút, 4 lần/ngày trong 7 ngày), làm phát tán các chất tiết (Lee).

Sự lây lan khi quarantine

Đã có ít nhất một báo cáo về sự lây lan SARS Co-V trong khu quarantine (WER 22/2003). Ba gia đình tiếp xúc với bệnh nhân SARS đã bị nhiễm bệnh trong khi quarantine trong bệnh viện vì không tuân thủ cách li nghiêm ngặt. Điều này cho thấy nguyên tắc cơ bản là không “tụ tập” các ca nghi ngờ. Bệnh nhân được chẩn đoán là SARS có thể hoặc không nhiễm virus SARS nhưng họ có nguy cơ nhiễm virus nếu bị ghép chung với các bệnh nhân nhiễm virus thực sự.

Sự lây truyền sau khi hồi phục

Bệnh nhân phải cách li bao lâu phụ thuộc vào họ còn thải virus ra đường hô hấp và phân trong bao lâu và ở mức độ nào sau khi các triệu chứng lâm sàng thoái lui. Hiện tại thì bệnh nhân phải được quarantine ở nhà ít nhất 14 ngày sau khi xuất viện. Chưa có báo cáo nào về sự lây bệnh sau khi ra viện.

Nguồn bệnh ở động vật

Có rất ít thông tin về vai trò của động vật trong nguồn gốc, sự lây lan và ổ bệnh của SARS Co-V. Các dữ kiện tới thời điểm hiện tại cho thấy (Field):

- các ca SARS ban đầu có liên quan tới các chợ bán động vật
- các virus giống SARS được tìm thấy ở các động vật bề ngoài khỏe mạnh của ít nhất 2 loài ở 1 chợ
- các nghiên cứu sơ bộ trên thực nghiệm ở lợn và gia cầm cho thấy các loài này không có vai trò lây truyền SARS coronavirus
- một số coronavirus gây nhiễm cho nhiều loài vật chủ
- tỷ lệ mang kháng thể của những người làm việc tại chợ cao hơn so với cộng đồng dân cư chung

Kết luận

Virus SARS không dễ lây khi nằm ngoài một số hoàn cảnh nhất định. Để có một vụ dịch tại địa phương thì phải cần

- một bệnh nhân, và
- một cộng đồng “gần gũi” hoặc một “nhóm”, ví dụ cán bộ y tế, quân đội, nhóm du lịch, các nhóm tập trung vì mục đích tôn giáo, hoặc đám tang, với các tiếp xúc gần (ôm, hôn).

Điều này đem đến hy vọng là SARS sẽ không lây tràn lan một cách không kiểm soát được trong cộng đồng.

Điều kiện lý tưởng cho virus SARS lây lan là:

- bệnh nhân có tính lây nhiễm rất cao, thải ra một lượng lớn virus
- bệnh nhân có các bệnh kèm theo làm lu mờ triệu chứng và dấu hiệu của SARS

- bệnh nhân nhập viện và tiếp xúc với nhiều người do cần các thủ thuật chẩn đoán có nguy cơ cao như soi phế quản, đặt ống nội khí quản, khí dung, v.v.

Tài liệu tham khảo

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in healthcare workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Published online on June 24, 2003.

<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>

2. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52: 226-8.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>

3. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52:241-248.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>

4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>

5. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers - Toronto, April 2003. MMWR 2003; 52: 433-6.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5219a1.htm>

6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>

7. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). March 20, 2003.

<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (accessed May 3, 2003).

8. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>

9. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, et al. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1436-41.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>

10. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361:1761-6. Published online May 7, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003 <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>

12. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003; 168. Published online on Apr. 25, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=2>

13. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=15>
14. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf (accessed April 30).
15. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003.
<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
16. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7.
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
17. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
18. Li T, Buckley TA, Yap F, Sung J, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361.
<http://SARSReference.com/link.php?id=6>
19. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
20. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS

pneumonia: a prospective study. Lancet 2003b; 361:1767- 72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

21. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

22. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. Science 2003; 300: 1961-6. Published online May 23, 2003.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>

23. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003; 361: 1519–20. <http://SARSReference.com/link.php?id=1>

24. So L, Lau A, Yam L, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361: 1613-6.

25. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. May 4, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=5> (accessed May 4).

26. WHO. Update 53 - Situation in Singapore and Hong Kong, interpretation of "areas with recent local transmission". May 12, 2003. http://www.who.int/csr/don/2003_04_09/en/

Chương 4: Dịch tế học

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Vào đề

Hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS) là một bệnh truyền nhiễm mới được phát hiện từ 2/2003 khi các ca viêm phổi không điển hình chưa rõ căn nguyên xuất hiện ở Quảng Đông, Hồng Kông rồi Hà Nội. Trong 2 tuần, các vụ dịch tương tự đã xảy ra ở nhiều bệnh viện của Hồng Kông, Singapo và Toronto.

Vào ngày 15/3, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) ra khuyến cáo đi lại khẩn cấp để nhắc nhở các nhà quản lý y tế, bác sỹ và công chúng đi du lịch về một mối đe dọa toàn cầu về sức khỏe. Khuyến cáo này là một điểm chốt trong thời kỳ đầu của dịch SARS. Những địa điểm có ca bệnh từ trước khi khuyến cáo này ra đời, gồm Quảng Đông, Hồng Kông, Toronto và Singapo, đã phải chịu dịch bệnh lớn nhất và nặng nhất với nhiều chuỗi lây thứ phát ngoài bệnh viện. Sau khi khuyến cáo được phát ra, tất cả các quốc gia có ca bệnh ngoại nhập (trừ các tỉnh của Trung Quốc) đều đã thực hiện phòng lây lan hoặc giữ số ca phát sinh thêm ở mức thấp thông qua các biện pháp phát hiện và cách li bệnh nhân (WHO. SARS: Tình hình dịch).

Sau khi căn bệnh vượt ra khỏi miền Nam Trung Quốc thì Hồng Kông, Việt Nam, Singapo và Toronto trở thành những điểm nóng đầu tiên của SARS với số ca bệnh tăng rất nhanh, đặc biệt trong số nhân viên y tế và những người tiếp xúc gần với họ. Tại những khu vực này, SARS bắt nguồn từ bệnh viện nơi nhân viên y tế khởi đầu không được biết về bệnh mới đã phơi nhiễm với yếu tố gây bệnh mà không có phòng vệ. Những ổ

dịch khởi điểm này tiếp đó gây ra những chuỗi lây thứ phát ngoài môi trường bệnh viện (WHO. SARS: Tình hình dịch).

Vào thời điểm đầu tháng 7 này, SARS đã được kiểm soát. Tuy nhiên nó chưa kết thúc. Sau khi không có thêm ca mới nào trong vòng 20 ngày, Toronto đã phải chịu vụ dịch thứ 2 liên quan tới ít nhất 4 bệnh viện, bắt nguồn từ một bệnh nhân 96 tuổi bị viêm phổi được chẩn đoán nhầm là biến chứng sau mổ.

Có lẽ chính những ca bệnh SARS “không bị nghi ngờ” này là thách thức với ngành y tế nếu như SARS không bị xoá sổ. Tại Singapo, vào đầu vụ dịch (MMWR 52: 405-11) và sau này ở Đài Loan (MMWR 52: 461-6), mặc dù đã thi hành những biện pháp phòng chống nghiêm ngặt, dịch vẫn bùng ra một phần từ các ca có triệu chứng lâm sàng không điển hình hoặc các ca không được xác định kịp thời do không khai thác được tiền sử tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân SARS. Các bệnh nhân này trở thành nguồn bệnh ẩn và sự lây lan tiếp theo đó của virus SARS đã gây ra thêm nhiều ca mắc và chết, dẫn tới đóng cửa một số bệnh viện lớn. Lãnh đạo ngành y tế Singapo đã mở rộng định nghĩa ca bệnh theo đó tất cả các cá nhân có triệu chứng chỉ điểm cho SARS đều phải được kiểm tra và theo dõi cho dù người đó có tiếp xúc bệnh nhân SARS hay không (xem Chương 5: Phòng bệnh).

Số ca bệnh trên toàn thế giới đạt con số 4000 vào 23/4, sau đó tăng nhanh lên 5000 vào 28/4, 6000 vào 2/5 và 7000 vào 8/5 khi số liệu được báo cáo từ 30 nước. Vào thời điểm đỉnh dịch (đầu tháng 5), mỗi ngày có khoảng trên 200 ca mới.

Tính đến 3/7, hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS) đã được chẩn đoán ở hơn 8000 bệnh nhân. Dịch SARS đầu tiên này có thể được tổng kết như sau (Oxford):

1. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy SARS được phát hiện đầu tiên ở tỉnh Quảng Đông vào tháng 11 năm 2002 nhưng phải mất 3 tháng để lan sang địa phận Hồng Kông láng giềng mặc dù giao tiếp trong gia đình giữa 2 bên là rất dễ dàng, điều này chứng tỏ độ lây lan của virus cũng thấp.
2. Dịch SARS cho đến hiện tại chỉ giới hạn trong các gia đình sống ở vùng có mật độ dân cư cao, khách sạn và bệnh viện. Đây là đặc điểm mấu chốt của một virus có độ lây lan thấp.
3. Một virus đường hô hấp gây dịch toàn cầu thực sự như cúm thì phải lây rất nhanh cho hàng triệu người. Với mức độ di chuyển theo đường hàng không mạnh như hiện nay thì virus SARS không phải là lây mạnh.

Mô hình dịch

Hai nghiên cứu dịch tễ học đã được xuất bản mô tả hệ quả có thể xảy ra khi đưa virus SARS vào một nhóm đối tượng nhạy cảm (Lipsitch, Riley). Cả 2 nghiên cứu này đều tính “chỉ số lây cơ bản” (basic case reproduction number) - một con số dịch tễ cơ bản quyết định tiềm năng lan truyền của bệnh là vào khoảng 2 đến 4 ở vụ dịch tại Hồng Kông. Họ rút ra kết luận rằng nếu không được kiểm soát thì SARS coronavirus sẽ gây nhiễm phần lớn dân số ở bất cứ nơi nào nó nhập vào, nhưng nó cũng không lây mạnh đến mức không thể kiểm soát được bằng các biện pháp bảo vệ sức khỏe cơ bản: tăng cường các biện pháp phòng bệnh trong bệnh viện, quarantine các đối tượng tiếp xúc với ca bệnh và tự nguyện giảm tiếp xúc trong cộng đồng (Dye).

Riley và CS ước lượng rằng ở Hồng Kông 2.7 ca nhiễm thứ phát được tạo từ mỗi ca bệnh ở giai đoạn khởi đầu của dịch, trong đó lây trong bệnh

viện đóng góp phần quan trọng. Tỷ lệ lan truyền giảm đi trong quá trình dịch, chủ yếu là do:

- giảm tỷ lệ tiếp xúc trong cộng đồng
- nâng cao giám sát phòng chống nhiễm khuẩn trong bệnh viện
- người có triệu chứng đến bệnh viện nhanh hơn

Điểm khởi đầu

Vào tháng 11/2002, các ca viêm phổi không điển hình nặng với tính lây nhiễm cao đã xuất hiện ở tỉnh Quảng Đông miền Nam Trung Quốc. Bệnh này có vẻ hay gặp ở nhân viên y tế và người nhà bệnh nhân. Nhiều ca tử vong rất nhanh. Trong vòng tuần đầu của tháng 2, lo ngại càng tăng thêm trong cộng đồng về một bệnh đường hô hấp bí hiểm với tỷ lệ tử vong cao và có thể gây chết trong vòng vài giờ (Rosling).

Cơ quan y tế địa phương đã báo cáo 305 ca bệnh lạ cho WHO (WER 7/2003) trong đó có 5 ca tử vong.

Sự lây lan toàn cầu

SARS được mang ra khỏi địa phận tỉnh Quảng Đông vào 21/2/2003 khi một bác sỹ nhiễm bệnh đã trú lại 1 đêm ở tầng 9 của một khách sạn ở Hồng Kông nơi ông ta đến thăm gia đình (Khách sạn M). Người này đã thấy khó ở từ mấy ngày trước và đến lúc này thì đã rất yếu. Ông ta được đưa vào bệnh viện ngày 22/2 và 10 ngày sau đó thì chết (Tsang).

Trước thời điểm cuối tháng 2, những vị khách trọ và khách viếng thăm tầng 9 của khách sạn này đã phát tán bệnh và gây dịch trong hệ thống bệnh viện của Hồng Kông, Việt Nam, và Singapo. Cùng lúc đó, căn bệnh bắt đầu lan ra toàn cầu thông qua đường hàng không khi các vị khách từ khách sạn này bay về Toronto và các thành phố khác trên toàn thế giới (WHO. SARS: Tình hình dịch).

SARS là căn bệnh truyền nhiễm nặng đầu tiên xuất hiện ở thế kỷ 21 và đã lây lan rất nhanh nhờ vào sự di chuyển bằng máy bay vốn rất phổ biến và thuận lợi. SARS cũng cho thấy trong một thế giới tương tác và phụ thuộc lẫn nhau mật thiết, một bệnh truyền nhiễm mới chưa biết có thể ảnh hưởng tới tệ thế nào tới tăng trưởng kinh tế, trao đổi, du lịch, thương mại và công nghiệp, sự ổn định xã hội cũng như sức khỏe cộng đồng.

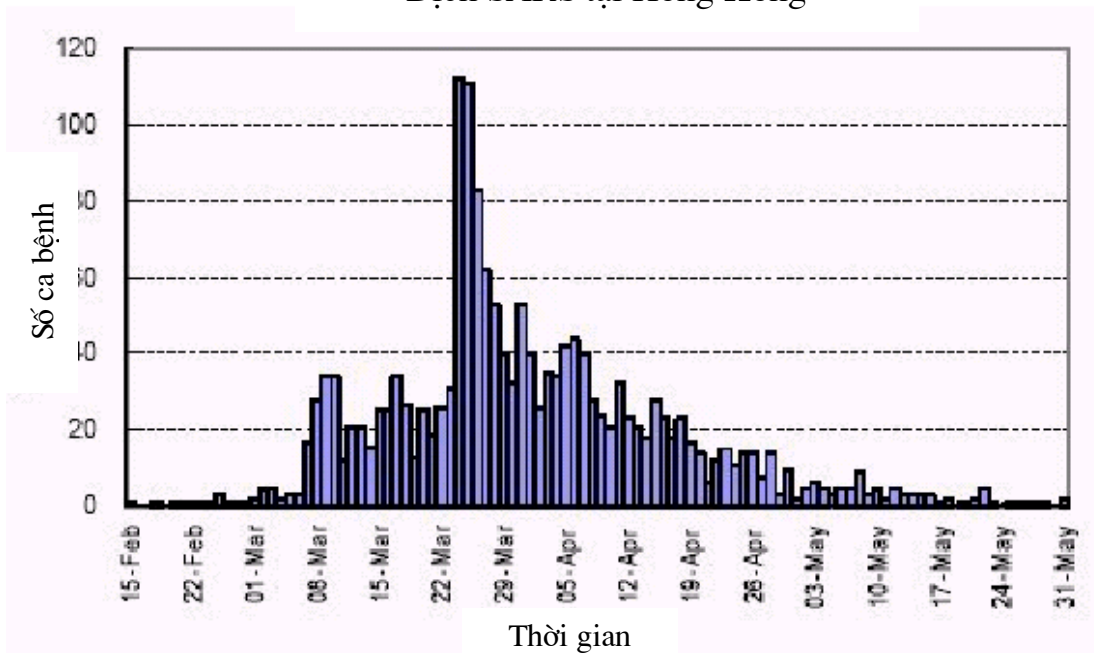
Hồng Kông

Ca đầu tiên của Hồng Kông (vị bác sỹ từ Quảng Đông) đã lây cho 12 người ở cùng khách sạn (MMWR 2003; 52: 241-248). Hai người trong số này sau đó đã gây ra ổ dịch ở hai bệnh viện của địa phương.

Nhà chức trách y tế Hồng Kông ngay lập tức đã tiến hành tăng cường các biện pháp phòng chống nhiễm trùng trong tất cả các bệnh viện của Hồng Kông, bao gồm đặt rào chắn và bảo vệ đường hô hấp cho mọi nhân viên y tế, khử trùng hàng ngày các phòng bệnh và theo dõi bệnh nhân SARS.

Đến cuối tháng 3/2003, một vụ dịch khác đã xảy ra trong các cư dân của toà nhà Amoy Garden, Hồng Kông với tổng số 320 ca trong vòng không đầy 3 tuần. Ca bệnh đầu tiên là một bệnh nhân bị suy thận mạn, ngoài sự lây lan qua tiếp xúc người-người và qua việc sử dụng các phương tiện công cộng như thang máy và cầu thang, virus SARS còn có thể lây qua hệ thống chất thải của toà nhà (xem chi tiết tại Chính quyền Đặc khu Hành chính Hồng Kông).

Dịch SARS tại Hồng Kông



Hình 1. Đường cong dịch tễ, Hồng Kông, 16/6 (theo Yeoh)

Sau giai đoạn tăng theo hàm mũ, tốc độ các ca SARS giảm xuống dưới 20 ca/ngày vào 28/4. Vụ dịch ở Hồng Kông có lẽ đã được kiểm soát từ sớm hơn vào đầu tháng 4 với nghĩa mỗi ca đã không tạo ra được một ca khác thay thế (Riley). Lý do chính của điều này là giảm tỷ lệ tiếp xúc giữa người nhiễm và quần thể còn lại.

Vào đầu tháng 6, các bệnh viện công cộng đã trở lại hoạt động bình thường với số lượng khoảng 16000 ca mổ đã bị hoãn do 30% dịch vụ y tế bị đình chỉ do SARS (Parry).

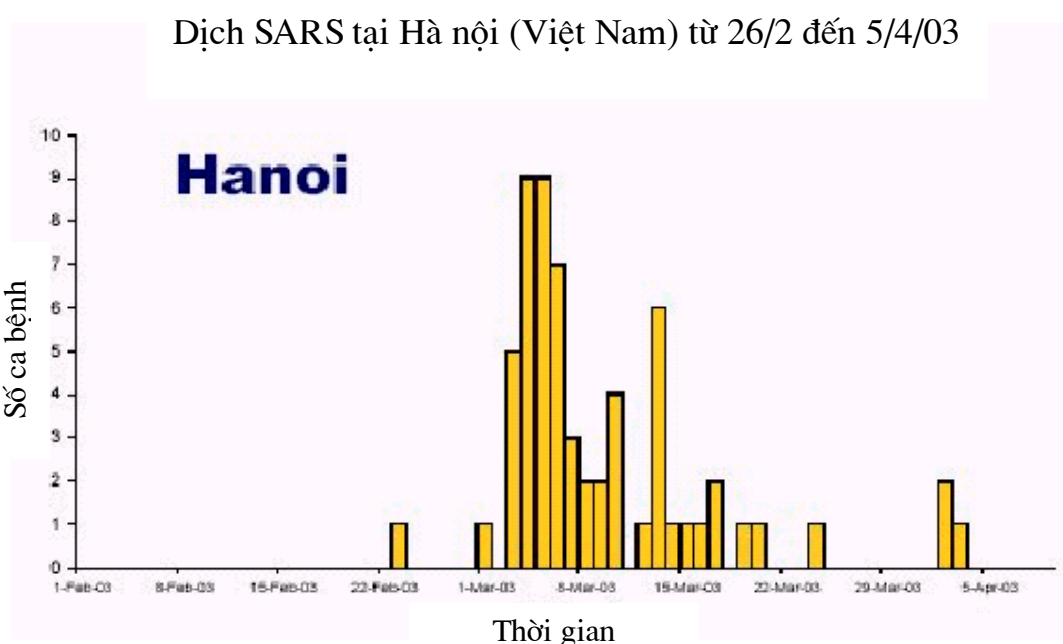
Vào 16/6, đã có 1755 ca SARS được chẩn đoán ở Hồng Kông. Số tử vong là 295 (16,8%). Có 1386 bệnh nhân (79%) khỏi. Khoảng 30% số ca là nhân viên y tế. Trong số này, y tá là những người bị nhiều nhất, chiếm 55% tổng số nhân viên y tế bị nhiễm. Còn lại 15% là bác sỹ và 27% là đội ngũ hỗ trợ. Đến ngày 2/6, đã có 8 nhân viên thiệt mạng.

Vào 23/6, WHO đã loại Hồng Kông khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS.

Việt Nam

Vụ dịch ở Việt Nam bắt đầu vào ngày 26/2 khi một thương nhân Mỹ gốc Trung Quốc nhập bệnh viện Việt Pháp, Hà Nội với bệnh sử sốt 3 ngày, ho khan, đau cơ và viêm họng nhẹ. Người này trước đó đã ở Hồng Kông nơi ông ta đến thăm người quen ở tầng 9 khách sạn mà vị bác sỹ từ Quảng Đông đã trú.

Đến ngày 5/3, những ca SARS tiếp theo đã được xác định chủ yếu là các nhân viên y tế và khách thăm bệnh viện Việt-Pháp và 63 người đã bị nhiễm.



Hình 2. Đường cong dịch tễ, Hà Nội (theo Heymann).

Vào ngày 28/4, WHO rút Việt Nam khỏi danh sách khu vực nhiễm bệnh và Việt Nam trở thành quốc gia đầu tiên khống chế SARS thành công. Việc không có thêm ca mới nào trong vòng 20 ngày (hai lần thời gian ủ bệnh) là một tín hiệu đáng khích lệ cho thấy phát hiện và phòng bệnh

đúng theo những hướng dẫn của WHO là hoàn toàn có thể khống chế được dịch và ngăn không cho dịch lan rộng (WHO, WER 18/2003):

- nhanh chóng xác định người bị SARS, sự di chuyển và tiếp xúc của họ;
- cách li bệnh nhân SARS trong bệnh viện;
- phòng vệ cho nhân viên y tế tham gia điều trị bệnh nhân;
- xác định và cách li các ca SARS nghi ngờ;
- sàng lọc khách quốc tế;
- thông báo kịp thời, chính xác và chia sẻ thông tin với các chính phủ và/hoặc cơ quan khác.

Toronto

SARS được đưa vào Toronto bởi một phụ nữ gốc Hồng Kông về thăm nhà từ 13/2 đến 23/2/2003. Khi thăm các con mình ở Hồng Kông, bà này và chồng đã ở khách sạn M từ 18/2 đến 21/2, cùng thời gian và cùng tầng với vị bác sỹ Quảng Đông gây ra vụ dịch. Người phụ nữ và chồng chỉ ở khách sạn 1 tối, còn ban ngày họ đi thăm con. Ngày 23/2, họ trở về nhà ở Toronto, nơi họ cùng sống với 2 người con trai khác, một con dâu và một cháu nội 5 tháng tuổi. Hai ngày sau người phụ nữ bắt đầu sốt, chán ăn, đau cơ, viêm họng và ho khan nhẹ. Bà ta chết 9 ngày sau đó. Vào 8/3 và 9/3, 5 trong số 6 thành viên của gia đình có triệu chứng của SARS (Poutanen).

Vào giữa tháng 5, vụ dịch ở Toronto đã được coi là kết thúc sau khi vụ bùng phát ban đầu được kiểm soát. Tuy nhiên một ca không được chẩn đoán ở bệnh viện đa khoa North York đã gây ra một vụ bùng phát dịch thứ hai trong số các bệnh nhân khác, người nhà và nhân viên y tế.

Vụ bùng phát dịch thứ hai này bắt đầu từ khu bệnh SARS ở tầng 8 của bệnh viện đa khoa North York nơi một bệnh nhân 96 tuổi được phẫu thuật vỡ khung chậu vào ngày 19/4 đã mắc bệnh SARS. Người này có biểu hiện viêm phổi sau khi mổ nhưng lại không được nghĩ tới là bị SARS. Ông ta chết vào ngày 1/5 (Spurgeon).

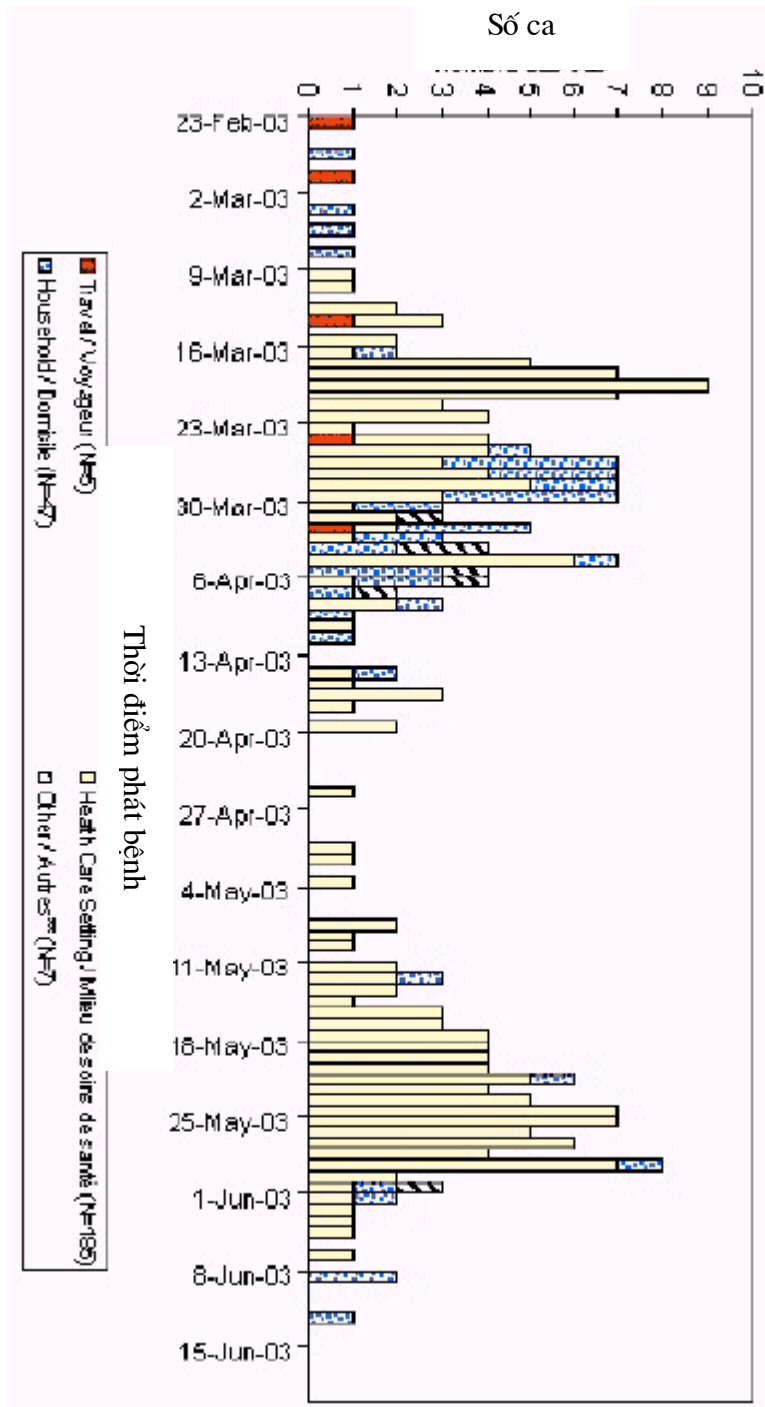
Một phụ nữ từ khoa chấn thương chỉnh hình của bệnh viện này được chuyển tới bệnh viện phục hồi chức năng St John vào 28/4 và bà này là một ca SARS nhẹ, sau đó có thêm 5 ca SARS xuất hiện tại bệnh viện St John (Spurgeon).

Vụ dịch thứ hai ở Toronto (và vụ dịch ở Đài Loan, xem dưới) cho thấy việc lây lan trong nhân viên y tế có thể xảy ra mặc dù đã có những hiểu biết về dịch tễ và lây truyền của SARS (xem Chương 3: Đường lây). Các bệnh nhân SARS có sẵn bệnh mạn tính cùng với sốt và/hoặc viêm phổi là một thách thức với sức khỏe cộng đồng và hệ thống y tế (MMWR 52: 405-11) về chẩn đoán, điều trị và cách li bệnh SARS.

Vào 2/7, WHO rút Toronto khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS (WHO Update 93).

Tới nay đã có 251 ca SARS ở Canada, phần lớn là ở Toronto và 43 bệnh nhân đã tử vong.

Dịch SARS tại Canada



Hình 3. Canada, số ca bệnh

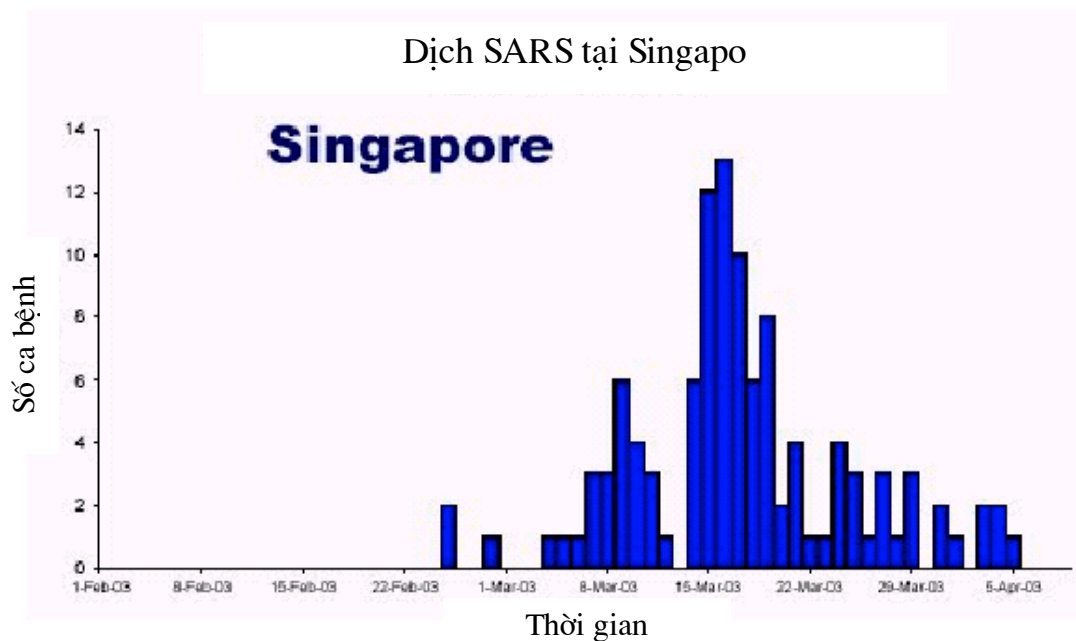
Ghi chú:

- cột đỏ: du lịch (N = 5)
- cột xanh: trong gia đình (N = 7)

- cột vàng: tại bệnh viện (N = 185)
- cột đen: khác (N = 7)

Singapo, tháng 2/2003

Ca đầu tiên của Singapo là một người phụ nữ 23 tuổi gốc Trung Quốc vốn khoẻ mạnh, ở trên tầng 9 của khách sạn M khi sang Hồng Kông chơi từ 20 đến 25/2/2003 (Hsu). Cô bắt đầu sốt và đau đầu từ 25/2 và ho khan từ 28/2. Bệnh nhân nhập viện ở Singapo vào 1/3. Tại thời điểm này SARS chưa được biết là một bệnh mới dễ lây trong môi trường bệnh viện. Do đó nhân viên y tế đã không chú ý cách li bệnh nhân và phòng vệ cho chính họ. Trong vài ngày, ca bệnh đầu tiên này đã lây cho ít nhất 20 người khác. Không có thêm ca bệnh nào lây từ người này sau khi các biện pháp phòng chống nghiêm ngặt được thực hiện (Hsu).

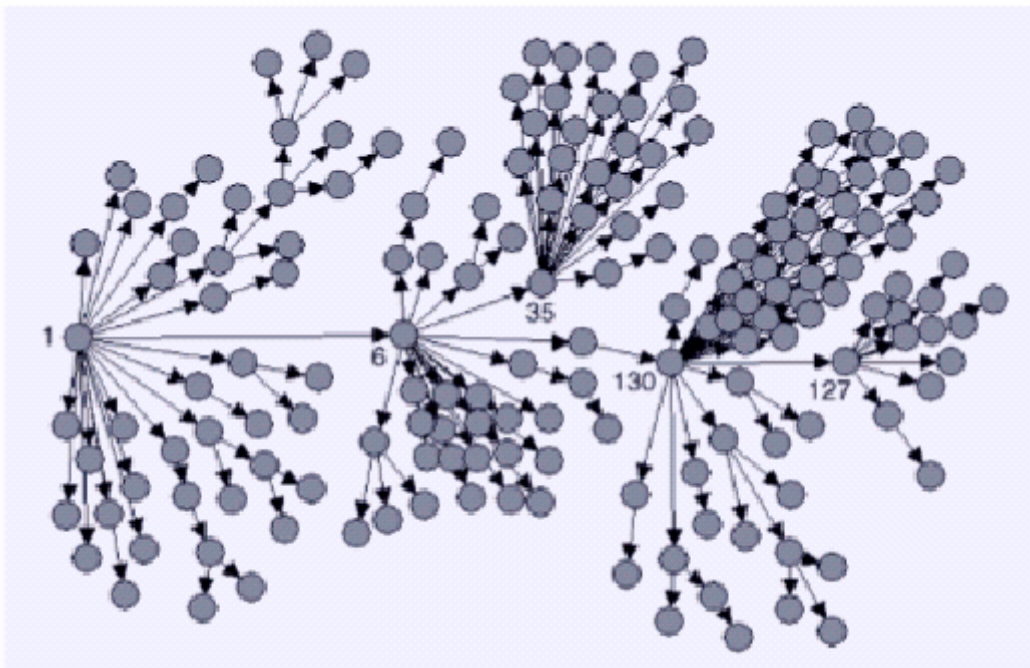


Hình 4. Đường cong dịch tễ, Singapo (theo Yeoh)

Khởi đầu virus lan rất nhanh trong phạm vi nhân viên y tế, bệnh nhân, khách thăm bệnh viện và những người thân của họ. Sau đó, virus lây lan

giữa các bệnh viện khi những bệnh nhân có bệnh nền từ trước với triệu chứng SARS không điển hình được chuyển từ bệnh viện này sang bệnh viện khác, đặt nằm cùng phòng với bệnh nhân khác mà không có biện pháp phòng ngừa đầy đủ (WHO Update 70).

Vụ dịch ở Singapo trầm trọng thêm bởi một số cá nhân “siêu lây nhiễm” (xem thêm Chương 3: Đường lây). Trong số 206 ca SARS của Singapo, có 144 ca chỉ liên quan tới 5 người (WHO Update 70: Hình 5).



Hình 5. Các ca bệnh SARS theo nguồn lây nhiễm - Singapo, 25/2-30/4/2003 (theo MMWR 52: 405-11)

Đến ngày 20/4, sau khi một nhóm ca bệnh được phát hiện trong những người làm thuê tại một chợ bán buôn đông đúc, chợ này đã bị đóng cửa trong 15 ngày và hơn 400 người bị quarantine tại nhà. Sự lây lan chỉ dừng lại ở con số 15 người.

Tại Singapo, 76% ca nhiễm virus là tại các cơ sở y tế; còn lại là tiếp xúc tại nhà, tiếp xúc nhiều hình thức hoặc không rõ. Do được theo dõi, lần theo các mối tiếp xúc và cách li nghiêm ngặt, 81% các các SARS đã

không lây bệnh cho người khác ở mức độ có biểu hiện lâm sàng (MMWR 52: 405-11).

Trong số 84 ca bệnh là nhân viên y tế (42%), 49 người là y tá, 13 là bác sĩ và 22 là những người làm công việc khác (người phục vụ, kỹ thuật viên chụp X quang, người quản lý, phu khuân vác và người giám sát công việc lau dọn); không có ca SARS nào trong số nhân viên phòng thí nghiệm và giải phẫu bệnh lý (MMWR 52: 405-11).

Tổng cộng có 238 ca SARS ở Singapo trong đó 33 ca tử vong.

Vào ngày 31/5, Singapo được rút khỏi danh sách khu vực có lưu hành bệnh (WHO Update 70).

Trung Quốc

Cho đến giữa tháng 4, nhà chức trách Trung Quốc đã đánh giá không đúng thực tế tình hình dịch ở Bắc Kinh với chỉ 37 ca được báo cáo đến hết ngày 19/4. Trong 2 ngày sau đó, Trung Quốc thông báo thêm 400 ca mới (WHO Update 35). Các báo cáo sau đó (WHO Update 36) cho thấy SARS đã lan ra các tỉnh khác, bao gồm Tây Guangxi, Bắc Gansu và Nội Mông.

Vào 23/4, WHO mở rộng khuyến cáo đi lại (WHO Update 37) đến Bắc Kinh và tỉnh Shanxi Trung Quốc, yêu cầu các hành khách đến những vùng này hoãn tất cả các chuyến đi trừ trường hợp thật cần thiết. Bốn ngày sau đó chính phủ Trung Quốc tuyên bố đóng cửa các nhà hát, quán cà phê Internet, sàn nhảy và các hoạt động giải trí khác và tạm dừng cấp phép kết hôn để ngăn sự tụ tập đông người tránh lây truyền SARS.

Đến thời điểm hiện tại, dịch SARS ở Trung Quốc đã được kiểm soát. Trên 5300 ca SARS đã được chẩn đoán trong đó 348 ca tử vong.

Vào ngày 24/6, Bắc Kinh được rút khỏi danh sách các khu vực có lan truyền SARS (WHO Update 87).

Đài Loan

Hai ca nghi SARS đầu tiên được chẩn đoán vào ngày 14/3. Người đàn ông đã đến Quảng Đông và sau đó là Hồng Kông vào tháng 2. Vào 26/3, một người Đài Loan sống ở Amoy Garden (Hồng Kông) bay về Đài Loan và đi tàu đến Đài Trung để dự một lễ hội truyền thống là Qing Ming. Người anh của người này là ca SARS đầu tiên của Đài Loan tử vong và những người bạn đi cùng trên tàu cũng bị nhiễm.

Số ca SARS tăng lên bất chợt trong 10 ngày của tháng 4 làm cho vụ dịch của Đài Loan trở thành vụ dịch tồi tệ thứ ba trên thế giới sau Trung Quốc và Hồng Kông. Nguồn gốc của vụ bùng phát này là một công nhân giặt-là 42 tuổi bị tiểu đường và bệnh lý mạch máu ngoại vi đang làm thuê tại bệnh viện A. Vào các ngày 12, 14 và 15 tháng 4, anh ta bị sốt và ỉa chảy, sau đó được đưa vào khoa cấp cứu. Bệnh nhân vẫn làm việc và tiếp xúc thường xuyên với các bệnh nhân khác, nhân viên y tế và khách thăm. Bệnh nhân có chỗ ngủ ở tầng hầm của bệnh viện và dành thời gian ngoài giờ hành chính đi lại tiếp xúc khắp khoa cấp cứu. Vào 16/4, do các triệu chứng nặng lên, bệnh nhân được đưa trở lại viện với chẩn đoán viêm ruột nhiễm trùng (MMWR 52: 461-6). Vào 18/4, bệnh nhân xuất hiện khó thở. Phim phổi có thâm nhiễm 2 bên, và sau đó bệnh nhân được đưa vào phòng cách li ở khoa hồi sức tích cực với chẩn đoán nghi SARS (MMWR 52: 461-6).

Do bệnh nhân đầu tiên này đã có triệu chứng trong vòng 6 ngày trước khi được chẩn đoán SARS, số người tiếp xúc với bệnh nhân lên tới 10000 bệnh nhân và khách thăm và 930 nhân viên y tế. Vào 24/4, bệnh viện A bị

khoanh vùng và tất cả bệnh nhân, khách và nhân viên bệnh viện bị quarantine trong bệnh viện (MMWR 52: 461-6).

Nhân viên y tế tại 8 bệnh viện khác ở Đài Loan bị bệnh đều liên quan tới bệnh viện A. Các số liệu ban đầu cho thấy những ca bệnh này có được là do các bệnh nhân SARS chưa có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhưng bị coi là bệnh khác được xuất viện hoặc chuyển đến các cơ sở y tế khác. SARS sau đó đã lan ra nhiều vùng và thành phố của Đài Loan, gồm một số bệnh viện tư và bệnh viện của các trường ĐH Tổng hợp. Bốn bệnh viện trong số các bệnh viện này, trong đó có 1 bệnh viện 2300 giường ở Nam Đài Loan đã phải ngừng các hoạt động cấp cứu cũng như các dịch vụ thông thường. Một số ca tản phát trong cộng đồng cũng đã được báo cáo ở Đài Bắc và Nam Đài Loan (MMWR 52: 461-6).

Vụ dịch trong tháng 4 của Đài Loan là một ví dụ về hậu quả của một ca SARS không được phát hiện.

Vào 5/7, Đài Loan được rút ra khỏi danh sách khu vực lưu hành SARS (WHO Update 96).

Các nước khác

Số ca khả nhiễm SARS (probable SARS) từ các nước khác tính từ 1/11/2002 đến 2/7/2003 được thống kê trong bảng sau:

Nước	Số ca mắc tích lũy	Số ca tử vong	Tỷ lệ ca chết (%)
Australia	6	0	0

Canada	251	43	17
Trung Quốc	5327	349	7
Pháp	7	1	14
Đức	9	0	9
Hồng Kông	1755	299	17
Ấn Độ	3	0	0
Indonesia	2	0	0
Italia	4	0	0
Cô-oét	1	0	0
Macao	1	0	0
Malaysia	5	2	40
Mông Cổ	9	0	0
New Zealand	1	0	0
Philippines	14	2	14
Cộng hoà Ailen	1	0	0

Cộng hoà Triều Tiên	3	0	0
Romania	1	0	0
Liên bang Nga	1	0	0
Singapore	238	33	14
Nam Phi	1	1	100
Tây Ban Nha	1	0	0
Thụy Điển	5	0	0
Thụy Sĩ	1	0	0
Thailand	9	2	22
Anh	4	0	0
Hoa Kỳ	29	0	9
Việt Nam	63	5	8
Tổng số	8098	774	9.6

Lưu ý:

Số ca mắc tích lũy bao gồm cả các ca tử vong. Dữ liệu cập nhật tại:
<http://www.who.int/csr/sars/en/>

Vấn đề thanh toán SARS

Khi số ca SARS mới tiếp tục giảm, một trong những câu hỏi quan trọng cho tương lai là liệu SARS có bị loại bỏ hoặc xoá sổ khỏi vật chủ mới là con người. Kinh nghiệm từ những bệnh truyền nhiễm khác như bại liệt hoặc đậu mùa cho thấy sự thanh toán hoàn toàn một bệnh truyền nhiễm chỉ có thể xảy ra khi 3 yêu cầu sau được thực hiện (WHO Update 84):

- 1) Phải có một biện pháp can thiệp có hiệu quả ngăn sự lây lan của bệnh mà tốt nhất là vaccin.
- 2) Có các phương pháp chẩn đoán dễ dàng, đủ độ nhạy và độ đặc hiệu để phát hiện các ngưỡng nhiễm trùng có khả năng truyền bệnh.
- 3) Và cuối cùng thì nhiễm trùng ở người phải cần thiết cho vòng đời của vật gây bệnh - nếu đường lây từ người sang người bị bẻ gãy thì vi sinh vật không thể tồn tại. Sự tồn tại một ổ chứa động vật sẽ gây khó khăn rất lớn cho việc thanh toán bệnh nhưng không ngăn được khả năng này, chúng ta cần có những biện pháp can thiệp nhằm phá vỡ đường lây giữa các loài động vật.

Để đạt được sự xoá sổ bệnh trên quy mô toàn cầu, biện pháp can thiệp phải an toàn, đơn giản và có thể chi trả được. Các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng hiện đang áp dụng cho SARS gồm phát hiện và cách li ca bệnh, lần theo và theo dõi các cá nhân có tiếp xúc, và quarantine đều là những biện pháp tốt nhưng rất tốn thời gian, tốn tiền và gây hỗn loạn cho xã hội. Chỉ có rất ít quốc gia có thể thực hiện những việc này (WHO Update 84).

Triển vọng

Trong vụ dịch SARS đầu tiên này, đa số các quốc gia chỉ phải đương đầu với một số ít các ca bệnh du nhập. Khi các ca này được phát hiện kịp thời, cách li và quản lý theo những quy trình kiểm soát nhiễm trùng nghiêm ngặt thì sự lây lan cho nhân viên y tế và gia đình thường không xảy ra hoặc chỉ gây ra một số ít các ca nhiễm thứ phát (Chan-Yeung).

Tại các nước có sự lây lan virus SARS đáng kể, vụ dịch bùng phát vào mùa xuân 2003 đã được kiểm soát, tuy nhiên vụ dịch thứ hai như ở Đài Loan và Toronto cần phải tránh được.

Có nhiều bài học đã được rút ra:

- chỉ cần 1 người bệnh là có thể tạo ra vụ dịch. Một bệnh nhân là đủ để đánh giá tính thích nghi của hệ thống y tế
- virus SARS có đủ khả năng lây lan tạo ra dịch lớn nếu không kiểm soát, nhưng lây không đủ mạnh đến mức không thể phòng tránh được bằng các biện pháp cơ bản của y tế dự phòng (Dye)
- các bệnh nhân SARS không được phát hiện sẽ là thách thức lớn nhất đối với y học nếu SARS không bị xoá sổ.

Nhiều câu hỏi còn bỏ ngỏ:

- liệu SARS có tự duy trì nó bằng các ổ dịch xuất hiện rải rác?
- liệu SARS có là một bệnh gây dịch theo mùa? (Holmes)
- liệu SARS chỉ tồn tại ở nơi nó thường lưu hành hay sẽ lan ra toàn thế giới?
- virus sẽ gây tác hại thế nào ở các nước đang phát triển?
- liệu cách thức lây nhiễm có khác không nếu virus nhiễm vào các đối tượng suy giảm miễn dịch như người nhiễm HIV?

Tài liệu tham khảo

1. Bloom BR. Lessons from SARS. Science 2003; 300: 701.
<http://www.sciencemag.org/feature/data/sars/pdfs/se701.pdf>
2. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome-Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52:241-248.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
3. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
5. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
6. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, et al. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. Am J Vet Res 2001; 62: 1436-41.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>
7. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf>
8. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003; published online May 23.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1884>

9. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.

<http://SARSReference.com/link.php?id=15>

10. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong.

http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf (accessed April 30).

11. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. SARS Bulletin, 29 April 2003 (accessed April 30)

<http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ap/eng/bulletin0429.pdf>

12. Heymann D. Global response to SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.

13. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9.

<http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>

14. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>

15. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7.

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>

16. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
17. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300: 1966-70. Published online May 23, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
18. Oxford JS, Bossuyt S, Lambkin R. A new infectious disease challenge: Urbani severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus. *Immunology* 2003; 109: 326-8.
19. Parry J. Spread of SARS slows. *BMJ* 2003;326:1232.
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7401/1232>
20. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003.
<http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
21. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. *Lancet* 2003.
<http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>
22. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

23. Qiang G. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.
24. Rosling L, Rosling M. Pneumonia causes panic in Guangdong province. *BMJ* 2003;326:416.
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7386/416>
25. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6. Published online May 23, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
26. Spurgeon D. Toronto succumbs to SARS a second time. *BMJ* 2003; 326: 1162.
27. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348:1977-85. <http://sarsreference.com/lit.php?id=12671062>
28. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003.
http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf
29. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 41.
http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/
30. WHO, WER 18/2003. Viet Nam SARS-free. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 145.
<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7818.pdf>

31. WHO Update 35: Update on China: New numbers, May Day holiday reduced. April 21. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_21/en/
32. WHO Update 36: Situation in Singapore and China. April 21. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_22/en/
33. WHO Update 37: WHO extends its SARS-related travel advice to Beijing and Shanxi Province in China and to Toronto Canada. April 23. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/
34. WHO Update 40: Situation in Shanghai, Hong Kong and Viet Nam. April 26. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_26/en/
35. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. April 29. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_29/en/
36. WHO Update 70. Singapore removed from list of areas with local SARS transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_30a/en
37. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated? http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_19/en
38. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en
39. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_01/en
40. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en
41. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/

42. WHO. Viet Nam removed from list of affected countries, more than 5000 probable cases worldwide. April 28.

http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_28/en/

43. Yeoh E-k. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.

<http://SARSReference.com/link.php?id=16>

Chương 5: Phòng bệnh

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Vào đề

Khác với các bệnh như cúm hay rubella, SARS chỉ có khả năng lây truyền ở mức vừa phải. Trong một nghiên cứu dịch tễ học, số các trường hợp SARS thứ phát trên mỗi ca bệnh chỉ điểm thay đổi từ 2,2 đến 3,6, thấp hơn đáng kể so ước tính đối với phần lớn các bệnh khác lây truyền qua đường hô hấp (Lipsitch). Điều này chỉ ra rằng kết hợp các biện pháp kiểm soát, bao gồm rút ngắn thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đến khi cách li bệnh nhân, theo dõi sự tiếp xúc và quarantine những người phơi nhiễm, có thể có hiệu quả trong việc ngăn chặn SARS. Thực vậy, những biện pháp này đã thành công và đã góp phần vào việc phòng dịch bùng phát ở các nước khác. Ngược lại, khi không có những biện pháp hữu hiệu này, SARS có nguy cơ lan rộng (Lipsitch).

Khi không có vaccin, cách hiệu quả nhất để kiểm soát một bệnh virus mới như SARS là phá vỡ dây chuyền truyền bệnh từ người bị nhiễm sang người lành. Trong phần lớn các trường hợp được dẫn chứng đầy đủ, SARS lan truyền qua tiếp xúc gần mặt-đối-mặt với những giọt nhỏ mang virus khi bệnh nhân hắt hơi hoặc ho (WHO, WER 20/2003).

Đối với SARS, ba hoạt động - phát hiện ca bệnh, cách li bệnh nhân và theo dõi sự tiếp xúc - có thể làm giảm số người phơi nhiễm với từng trường hợp nhiễm và cuối cùng phá vỡ dây chuyền truyền bệnh (WHO, WER 20/2003):

1. Phát hiện ca bệnh nhằm xác định các trường hợp SARS sớm nhất ngay sau khi khởi phát bệnh.

2. Khi đã xác định được ca bệnh, bước tiếp theo là đảm bảo nhanh chóng cách li họ tại một cơ sở y tế có trang bị thích hợp, và xử trí theo các thủ tục kiểm soát nhiễm trùng nghiêm ngặt.

3. Hoạt động thứ ba - công việc dò tìm - bao gồm việc xác định tất cả các ca tiếp xúc gần với từng ca bệnh và đảm bảo việc theo dõi họ một cách cẩn thận, bao gồm kiểm tra sức khỏe hàng ngày và cách li tự nguyện tại nhà nếu có thể.

Kết hợp lại, những hoạt động này hạn chế số lượng các tiếp xúc có thể có hàng ngày đối với mỗi trường hợp có nguy cơ lây nhiễm. Nó cũng rút ngắn lại khoảng thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến khi cách li bệnh nhân, qua đó làm giảm cơ hội virus lây sang các bệnh nhân khác (WHO. WER 20/2003).

Sự Hợp tác Quốc tế

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đóng vai trò sống còn trong việc ngăn chặn vụ bùng phát SARS toàn cầu đầu tiên.

Sau khi đưa ra một cảnh báo toàn cầu về các trường hợp viêm phổi không điển hình nặng tiếp sau báo cáo về các ca bệnh trong số nhân viên ở những bệnh viện tại Hà Nội và Hồng Kông vào 12 tháng Ba, WHO nhận được thêm những báo cáo có nhiều ca bệnh hơn nữa. Ba ngày sau, WHO đưa ra khuyến cáo khẩn cấp về đi lại để cảnh báo các quan chức y tế, các thầy thuốc và những người đi lại đối với cái hiện giờ được coi là đe dọa y tế toàn thế giới. Cảnh báo này bao gồm lời tư vấn khẩn cấp về đi lại đầu tiên của WHO đối với những người lữ hành quốc tế, những nhà chuyên môn chăm sóc sức khỏe và các quan chức y tế, khuyên tất cả những người đi lại đến những khu vực bị bệnh phải coi chừng sự xuất hiện các triệu chứng trong khoảng thời gian 10 ngày sau khi quay về (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/).

Quyết định này dựa trên năm yếu tố khác nhau nhưng có liên quan đến nhau (WHO. Tình trạng vụ Bùng phát):

1. Tác nhân gây bệnh, và vì thế nguy cơ tiếp tục lan rộng của bệnh mới này vẫn còn chưa biết.
2. Vụ bùng phát có vẻ có nguy cơ cao đối với nhân viên y tế, những người chăm sóc bệnh nhân, và cho những thành viên trong gia đình và những người khác tiếp xúc gần với bệnh nhân.
3. Nhiều liệu pháp kháng sinh và kháng virus khác nhau đã được thử dùng theo kinh nghiệm và dường như không có hiệu quả.
4. Bệnh đã vượt ra khỏi ổ bệnh ban đầu ở châu Á và có vẻ lan đến Bắc Mỹ và châu Âu.

Trong vòng chưa đầy 2 tuần, một mạng lưới hợp tác các phòng xét nghiệm được WHO thiết lập đã xác định một coronavirus mới có thể là tác nhân bệnh nguyên của SARS (xem Chương 2: Virus học).

Đầu tháng Tư, các khuyến cáo về đi lại trở nên chuyên biệt hơn. Vào ngày 2 tháng Tư, WHO khuyến cáo những người đi đến Hồng Kông và tỉnh Quảng Đông của Trung Quốc xem xét việc trì hoãn toàn bộ trừ những chuyến đi thật cần thiết.

(http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_02/en/) Vào ngày 23 tháng Tư, WHO mở rộng khuyến cáo về đi lại của mình tới Bắc Kinh và tỉnh Sơn Tây của Trung Quốc và tới Toronto, Canada (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/), và vào ngày 8 tháng Năm tới Thiên Tân, Nội Mông và Đài Bắc ở Đài Loan (WHO Update 50).

Cảnh báo toàn cầu và nỗ lực hợp tác toàn cầu của WHO đã đạt được mục đích. Tất cả các nước có các ca bệnh nhập nội, ngoại trừ các tỉnh của Trung Quốc, đều có thể (bằng 3 biện pháp):

1. Nhanh chóng phát hiện ca bệnh
2. Cách li ngay lập tức, kiểm soát nhiễm trùng nghiêm ngặt, và
3. Triệt để dò tìm người tiếp xúc

để vừa ngăn ngừa tiếp tục lây truyền vừa giữ số ca bệnh đỡ tăng thêm. Việc xử trí sớm dịch SARS rất có thể dùng làm mô hình ngăn chặn dịch và đại dịch trong tương lai.

Vào đầu tháng Bảy, tất cả các hạn chế đi lại đều đã dỡ bỏ (WHO Update 96)

Khuyến những người lữ hành

Thông điệp quan trọng nhất về SARS đối với những người lữ hành quốc tế là cần cảnh giác với các triệu chứng chính của SARS: sốt cao ($> 38^{\circ}\text{C}$ hoặc $100,4^{\circ}\text{F}$), ho khan, thở nông hoặc khó thở. Những ai có những triệu chứng này và đã ở vùng gần đây có lây truyền nội địa SARS trong vòng 10 ngày trước đó được khuyến nên tới bác sĩ (WHO WER 14/2003).

Để giảm hơn nữa nguy cơ những người lữ hành có thể mang virus SARS đến các vùng khác, nên sàng lọc khả năng có SARS tại thời điểm xuất phát đối với những người lữ hành quốc tế xuất phát từ những vùng có lây truyền. Việc sàng lọc này bao gồm trả lời hai hoặc ba câu hỏi và có thể có cả kiểm tra nhiệt độ. Những người lữ hành có một hay nhiều triệu chứng của SARS và có tiền sử phơi nhiễm, hoặc có sốt, hoặc có biểu hiện bệnh cấp tính nên được nhân viên y tế đánh giá và có thể khuyến nên hoãn chuyến đi cho đến khi hồi phục.

Các Biện pháp Quốc gia

Trọng tâm cơ bản của các hoạt động giám sát SARS ở các nước không có hay có rất ít ca bệnh SARS là xác định sớm và cách li các bệnh nhân nghi ngờ SARS.

Trái lại, ở các nước bị bùng phát SARS nặng, phải tiến hành ngay lập tức một loạt các biện pháp đôi khi không được lòng mọi người để ngăn chặn dịch. Nói chung các biện pháp này bao gồm:

1. Tạo một trung tâm hoạt động cấp cứu
2. Chỉ định một hay nhiều bệnh viện SARS
3. Thiết lập các biện pháp quarantine hiệu quả, có thể dựa trên định nghĩa ca bệnh mở rộng (xem bên dưới)
4. Nhanh chóng thực hiện luật đã ban bố

Ở Singapore, bệnh viện Tan Tock Seng, bệnh viện lớn thứ hai của thành phố (1500 giường) và là vị trí bắt đầu vụ bùng phát, đã bị đóng cửa và chỉ định trở thành bệnh viện SARS. Các trường học đóng cửa và tất cả các sự kiện công cộng trì hoãn vô thời hạn (Mukherjee). Singapore dùng lực lượng quân đội để giúp dò tìm người tiếp xúc và bắt buộc quarantine tại nhà. Tất cả những người tiếp xúc trong nhà, ngoài xã hội, ở bệnh viện và nơi làm việc trong vòng 10 ngày trước khi khởi phát triệu chứng được dò tìm để xác định nguồn nhiễm trùng. Những người đã được xác định là có tiếp xúc với bệnh nhân SARS từ khi khởi phát triệu chứng cho đến ngày cách li được xếp vào diện quarantine tại nhà (WHO Update 70). Các biện pháp khác bao gồm sàng lọc hành khách tại sân bay và hải cảng, qui định không cho người đến thăm ở tất cả các bệnh viện công lập, và dùng dịch vụ tải thương tư nhân dành riêng để vận chuyển tất cả các trường hợp có khả năng bị bệnh về bệnh viện đã được chỉ định dành cho SARS (WHO Update 70). Lực lượng quân đội được triển khai để trợ giúp việc dò tìm người tiếp xúc và để củng cố bức quarantine. Không có người nào được phép vào thăm các bệnh viện công lập.

Ở Đài Loan, Bộ Y tế cố gắng tập trung vào việc hạn chế lây truyền trong bệnh viện bằng cách chỉ định dành riêng các bệnh viện SARS khắp trên

toàn bộ hòn đảo này. Khoảng 100 "phòng khám sốt" cũng được thiết lập để xác định những bệnh nhân có nguy cơ SARS và giảm thiểu nguy cơ lây truyền trong các khoa cấp cứu. Khả năng tiếp nhận chăm sóc bệnh nhân được mở rộng với việc xây dựng thêm 1000 phòng cách li áp suất âm tính. Xác định các điểm trại và các đơn vị quân đội để giúp những người được quarantine, và việc quarantine tại nhà thông qua camera kết nối mạng (MMWR 52; 461-6).

Pháp luật

Vào ngày 24 tháng Tư, ở Singapore, Đạo luật Bệnh Truyền nhiễm được sửa đổi với các hình phạt khi vi phạm 1) yêu cầu những người có khả năng mắc bệnh truyền nhiễm đến một trung tâm điều trị đã được chỉ định và cấm họ đến những nơi công cộng; 2) cấm gián đoạn việc quarantine tại nhà với khả năng ràng buộc qua hệ thống điện tử và giam giữ bắt buộc những người vi phạm; 3) cho phép những khu vực bị nhiễm được quarantine và tiêu hủy bất cứ nguồn nghi ngờ nhiễm trùng nào. Ngoài ra, mọi người trên khắp đất nước được yêu cầu theo dõi thân nhiệt và ở nhà hoặc tới chăm sóc y tế nếu có bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng nào gợi ý đến SARS (MMWR 52: 405-11).

Luật này cho phép bắt buộc quarantine tại nhà trong vòng 10 ngày, điều này được CISCO, Cơ quan An ninh Singapore cưỡng chế. CISCO phục vụ lệnh quarantine và lắp đặt một camera chụp hình điện tử ở nhà mỗi người tiếp xúc (MMWR 52: 405-11).

Hình phạt cho việc vi phạm quarantine lên đến 5800\$ và sáu tháng tù.

Định nghĩa Ca bệnh Mở rộng

Phòng ngừa nhằm vào việc xác định và cách li tất cả những người nghi ngờ bị nhiễm virus SARS. Các tiêu chuẩn chính trong định nghĩa ca bệnh hiện hành của WHO cho SARS nghi ngờ là sốt ($>38^{\circ}\text{C}$) và các triệu

chứng hô hấp như ho, thở nông, hoặc khó thở, và tiền sử phơi nhiễm (xem Chương sau "Định nghĩa Ca bệnh"). Định nghĩa này có lẽ không đủ rộng khi đối mặt với vụ bùng phát.

Trong một nghiên cứu, trong các giai đoạn sớm của SARS, các triệu chứng để phân định chủ yếu không chỉ là ho và khó thở mà còn là sốt, gai rét, mệt mỏi, đau cơ, rét run và cũng có thể xuất hiện đau bụng và đau đầu (Rainer). Sốt rõ ($> 38^{\circ}\text{C}$) không hay gặp ở các giai đoạn sớm, và bằng chứng X quang các biến đổi ở phổi thường có trước sốt. Các tác giả tính rằng định nghĩa ca bệnh của WHO có độ nhạy 26% và giá trị tiên đoán âm tính 85%. Vì thế định nghĩa ca bệnh này, vốn dựa trên các bệnh nhân đã nhập viện rồi, có lẽ chỉ xác định được đỉnh chóp của tăng băng dịch tế, và không đủ nhạy để đánh giá các bệnh nhân trước khi nhập viện (Rainer).

Bên cạnh đó, những bệnh nhân có các triệu chứng lộ rõ gợi ý SARS, gồm có cả sốt, thì ít có khả năng là nguồn của vụ bùng phát; trái lại, cho đến nay, những ca bệnh SARS không xác định được đã gây ra phần lớn các vụ bùng phát đột khởi. Một vài yếu tố góp phần vào sự khó khăn trong việc nhận biết các ca bệnh SARS (MMWR 52: 461-6):

- Các triệu chứng sớm không đặc hiệu và có thể liên quan đến các bệnh khác hay gặp hơn.
- Bệnh nhân SARS nếu bị suy giảm miễn dịch hoặc có bệnh mạn tính (như đái đường hoặc suy thận mạn) có thể không sốt khi bị bệnh cấp tính, hoặc có các triệu chứng có thể quy cho bệnh lý nền, làm chậm trễ chẩn đoán SARS
- Một số bệnh nhân có thể không để lộ thông tin tiếp xúc hữu ích (như phơi nhiễm với một cơ sở y tế có liên quan) vì sợ bị cộng đồng địa phương kì thị hoặc khiến bạn bè và gia đình mình bị quarantine.

Những ca bệnh này không gây nghi ngờ, không được cách li hoặc xử trí theo trình tự thủ tục nghiêm ngặt để kiểm soát nhiễm trùng, không hạn chế khách thăm, và thường được chuyển sang các bệnh viện khác để tiếp tục điều trị hoặc xét nghiệm (WHO Update 83).

Để phòng ngừa lây truyền từ các bệnh nhân không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ và/hoặc không nhận biết được, một số nhà cầm quyền cấp quốc gia đã đề nghị cách tiếp cận "lưới mở rộng" ["wide net"].

Singapore đã thay đổi các tiêu chuẩn ngưỡng đối với cách li ban đầu, thu dung hầu như tất cả mọi người có triệu chứng có khả năng chỉ điểm SARS để điều tra và theo dõi, bất kể những người đó có tiếp xúc với bệnh nhân SARS hay không (WHO Update 70). "Lưới mở rộng" này bao gồm tất cả những người sốt nhẹ, có bất thường X quang phổi, hoặc chỉ có triệu chứng hô hấp đơn độc, và cho nhập viện vào các "phòng sốt" mới thành lập tất cả các bệnh nhân có sốt hoặc có triệu chứng hô hấp hoặc có bất thường X quang phổi vốn không thể lí giải được bằng bệnh khác. Cơ sở hợp lí của cách tiếp cận này là khả năng bệnh nhân có thể bị SARS thường trở nên rõ hơn sau 48 giờ theo dõi các triệu chứng hô hấp, nhiệt độ, số lượng bạch cầu (để tìm giảm bạch cầu lympho) và chụp X quang phổi (Fisher).

Trong một bệnh viện ở Singapore, trong vòng ba tuần chính sách này dẫn đến việc nhập viện vào các phòng cách li 275 bệnh nhân vốn không thỏa mãn các tiêu chuẩn của WHO. Sau đó 72 bệnh nhân đã được chuyển đến bệnh viện SARS. Không hề có nhiễm trùng thứ phát nào xảy ra (Fisher).

Quarantine

Các xét nghiệm để xác định bệnh nhân SARS ở các giai đoạn sớm nhất của bệnh chưa chắc đã sớm có rộng rãi. Vì vậy các nhà chức trách y tế nên xem xét việc triển khai sớm các biện pháp quarantine đối với SARS.

Các biện pháp cách li và quarantine sẽ kém hiệu quả khi các ca bệnh mỗi ngày một nhiều hơn. Vì thế, thực thi sớm và chính xác các biện pháp trong quá trình diễn biến của dịch sẽ tránh được việc cần phải dùng các biện pháp khắt khe hơn khi dịch lan rộng (Lipsitch).

Trong tháng Ba, các quan chức y tế ở Singapore, Hồng Kông, và Canada đã thực thi các biện pháp quarantine và cách li để hạn chế sự lan truyền SARS. Ở Singapore, tất cả những người tiếp xúc ban đầu với các bệnh nhân này được đặt trong tình trạng quarantine tại nhà có xử phạt về tài chính nếu vi phạm; họ được yêu cầu trình diện thường xuyên trước camera nối mạng lắp đặt trong nhà và phải mang vòng tay điện tử nếu họ không thể trình diện trước camera (Mukherjee).

Vào 4 tháng Tư 2003, SARS đã được bổ sung vào danh sách các bệnh lây truyền có thể quarantine ở Mỹ. Một đạo luật của tổng thống trao cho CDC thẩm quyền pháp lí thực thi các biện pháp cách li và quarantine trong khuôn khổ các biện pháp kiểm soát bệnh lây truyền, nếu thấy cần thiết.

Quarantine không phải luôn có nghĩa bó hẹp ở một bệnh viện hay doanh trại quân đội. Nếu bệnh nhân không ốm tới mức nhập viện, thì cộng đồng có thể đưa những bệnh nhân như thế về nhà, để bệnh nhân có thể hạn chế các hoạt động của mình một cách có trách nhiệm cho đến khi hết triệu chứng (Masur).

SARS-CoV có thể lây truyền trong các cộng đồng quarantine. Ít nhất đã có một báo cáo về sự lây truyền SARS-CoV trong thời gian quarantine (WHO WER 22/2003). Vì thế, xếp các bệnh nhân SARS nghi ngờ hay khả nhiễm và các ca bệnh đang hồi phục trong các phòng nhỏ cách li, mỗi phòng chứa bốn đến sáu bệnh nhân (So) không phải là cách làm thích đáng để tránh nhiễm. Đừng "tập trung" những ca bệnh nghi ngờ! Những

bệnh nhân chẩn đoán nghi SARS có thể có virus SARS hoặc không, nhưng họ đều có nguy cơ mắc nhiễm trùng nếu họ bị gộp chung với những người đã nhiễm (Hon 2003b).

Giảm đi lại giữa các khu vực

Một phân tích gần đây về dịch ở Hồng Kông kết luận rằng một lệnh cấm triệt để việc đi lại giữa các khu vực, có thể có khả năng làm giảm tỉ lệ lây truyền tới 76% (Riley). Điều này gợi ý rằng những hạn chế dân cư đi lại trong phạm vi lâu dài hơn có thể là một biện pháp kiểm soát hữu ích trong những tình huống không thể giảm nhiều thời gian trung bình từ lúc khởi phát đến khi nhập viện - ví dụ ở những nước nguồn lực thấp, hoặc nếu có nhiều trường hợp siêu lây kế tiếp gần nhau và nếu tạm thời sức chứa của bệnh viện bị quá tải (Riley).

Quarantine sau khi xuất viện

Có ít thông tin đáng tin cậy về thời gian quarantine sau khi xuất viện. Ở Singapore, tất cả các bệnh nhân xuất viện từ một bệnh viện trước đó có các ca bệnh SARS đều được giám sát qua điện thoại trong 21 ngày; tất cả các bệnh nhân nội trú khả nhiễm SARS và những bệnh nhân nội trú nghi ngờ SARS đã được chọn lọc, sau khi hồi phục và ra viện được quarantine tại nhà trong 14 ngày (MMWR 52: 405-11).

Kiểm soát Nhiễm trùng ở các Đơn vị Chăm sóc sức khỏe

Các Biện Pháp Chung

Nhân viên y tế vẫn còn ở trên tuyến đầu trong cuộc chống SARS toàn cầu. Họ có nguy cơ bị nhiễm SARS đáng kể khi có dịp phơi nhiễm không phòng vệ. Để bảo vệ nhân viên y tế và để phòng ngừa sự phát tán bệnh, các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng nghiêm ngặt và giáo dục công chúng là thiết yếu (Chan-Yeung).

Trong các bệnh viện SARS, nên bắt buộc tất cả các nhân viên y tế ghi lại thân nhiệt hai lần mỗi ngày (Mukherjee).

Ở các bệnh viện không có SARS, để hạn chế tối thiểu sự tiếp xúc bệnh nhân và giải quyết gánh nặng công việc có nguy cơ tăng lên từ phía bệnh viện SARS, tất cả các mô phỏng cũng như phần lớn các phòng khám bệnh nhân ngoại trú bị hủy bỏ. Để tự bảo vệ mình, nhân viên cần mang khẩu trang N95, găng tay và áo choàng khi tiếp xúc với tất cả các bệnh nhân. Hết sức cố gắng hợp lý hóa công việc để giảm số nhân viên tiếp xúc và thời gian tiếp xúc mỗi bệnh nhân. Vì có nguy cơ cá nhân một nhân viên y tế lây nhiễm cho toàn bộ các đồng sự trong khoa, các đơn vị y tế được chia làm những đội nhỏ, giữa các đội không có bất cứ sự tiếp xúc nào. Một số khoa đã yêu cầu một đội phải ở nhà để đảm bảo nếu một đội khác bị quarantine vì phơi nhiễm thì vẫn còn một đội khỏe mạnh thường trực tiếp tục làm công việc cấp cứu (Mukherjee).

Các biện pháp khác bao gồm ngừng thăm viếng bệnh viện, ngoại trừ các bệnh nhân nhi khoa, sản khoa và các bệnh nhân có chọn lọc khác. Đối với những bệnh nhân này, người thăm hạn chế chỉ còn một người duy nhất, phải đeo khẩu trang và chịu kiểm tra nhiệt độ; tất cả các cuộc thăm khác được thực hiện qua video. Việc kiểm tra các thao tác thực hành kiểm soát nhiễm trùng đang tiếp tục (Mukherjee).

Cuối cùng, sẽ thực hiện những biện pháp ngăn ngừa hô hấp thích hợp khi đánh giá bệnh nhân có bệnh hô hấp không phân định được cùng với các thành viên gia đình của họ, nhằm đề phòng việc đưa SARS vào bệnh viện (Booth).

Các Biện pháp Phòng hộ

Dường như nhiễm trùng giọt nhỏ là đường lan truyền cơ bản của virus SARS trong đơn vị chăm sóc y tế (Seto). Trong một nghiên cứu bệnh

chúng tại năm bệnh viện ở Hồng Kông, với 241 nhân viên không nhiễm và 13 nhân viên bị nhiễm chắc chắn có phơi nhiễm với 11 bệnh nhân chỉ điểm, không thấy có nhiễm trùng trong số 69 nhân viên y tế đã báo cáo có dùng khẩu trang, găng tay, áo choàng và rửa tay. Khẩu trang N95 bảo vệ tốt nhất cho các nhân viên y tế phơi nhiễm, trong khi khẩu trang giấy không làm giảm một cách có ý nghĩa nguy cơ nhiễm trùng (Seto).

Bảng 1 trình bày một tóm lược các biện pháp phòng ngừa nhiễm trùng giọt nhỏ. Thực hiện các biện pháp quyết liệt kiểm soát nhiễm trùng đã có hiệu quả trong việc ngăn ngừa sự lây truyền của SARS (Hsu).

Bảng 1: Phòng ngừa nhiễm trùng giọt nhỏ (theo Chan-Yeung: Bùng phát hội chứng hô hấp cấp nặng ở Đặc khu Hành chính Hồng Kông: báo cáo ca bệnh.)

- Bệnh nhân nên mang khẩu trang N95 ngay khi có triệu chứng, và xếp ngay vào các cơ sở cách li có áp lực âm tính.
- Nhân viên y tế nên mang khẩu trang tương tự cùng với mũ, kính, áo choàng và găng tay khi chăm sóc các bệnh nhân này.
- Nên tẩy uế kỹ lưỡng hàng ngày và có định kì, với việc cọ rửa và tẩy uế cẩn thận giường, tay vịn, bàn đầu giường, sàn nhà và trang thiết bị bằng dung dịch hypoclorit (1000 ppm).
- Đối với bệnh nhân đặt ống nội khí quản, sử dụng hệ thống hút kín là cần thiết để tránh rò khí và tăng sự lây truyền bệnh.

Thông tin chi tiết xin xem thêm hướng dẫn của CDC dưới đây.

Vì virus SARS có thể sống được vài ngày ở ngoài môi trường, các biện pháp phòng ngừa, bao gồm cả tẩy uế nghiêm ngặt và các biện pháp vệ sinh mang lại tiêu chuẩn bảo vệ cao nhất.

Rửa tay

Rửa tay cần thiết trước khi sờ lên mặt hoặc mắt.

Găng tay

Y tế Canada khuyên đi hai lần găng khi chăm sóc bệnh nhân nghi SARS. Phải rửa tay sau khi tháo găng.

Khẩu trang

Khẩu trang/lọc thở N95 có mức lọc hữu hiệu từ 95% trở lên đối với các hạt nhỏ khí dung không có dầu, khi thử với hạt 0,3 micron. Nó chịu được chất lỏng, dùng một lần và có thể đeo khi phẫu thuật. Chữ "N" có nghĩa là "không [Not] chịu được dầu". Số "95" nói đến hiệu quả lọc 95%. Phải lưu ý các điểm sau đây (Y tế Canada):

- Đeo khít chặt và cạo sạch râu đối với nam giới tạo điều kiện bảo vệ tốt nhất cho nhân viên chăm sóc y tế.
- Nên kiểm tra khẩu trang theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Ngoài ra, nên kiểm tra độ khít mỗi lần đeo khẩu trang. Để kiểm tra khẩu trang, người đeo hít một hơi nhanh, mạnh để xem khẩu trang có gắn chặt vào mặt hay không.
- Không có dữ liệu đã công bố về thời gian khẩu trang còn có hiệu quả đối với người đeo. Y tế Canada khuyến cáo nên thay khẩu trang khi nó bắt đầu ướt, cản trở việc thở, bị hỏng hoặc thấy bẩn.
- Một khẩu trang đã phơi nhiễm với một ca SARS khả nhiễm thì coi như là bị nhiễm và nên thải bỏ.
- Khi thải bỏ khẩu trang: Rửa tay trước khi xử lý khẩu trang. Carefully tháo bỏ khẩu trang bằng cách sử dụng các dây đeo. Thải bỏ. Rửa tay sau khi cầm vào khẩu trang.

- Nếu dùng lại khẩu trang: Để trong một nơi sạch, khô như túi giấy. Không đánh dấu khẩu trang bằng bút mực hoặc bút đánh dấu. Nên viết tên của người dùng ở bên ngoài túi giấy để nhận biết khẩu trang. Nên rửa tay sau khi xử lý khẩu trang.

Ngay với cả bác sĩ ở cộng đồng, điều đáng khuyên là nên đeo khẩu trang N95 khi khám bất cứ bệnh nhân nào có triệu chứng hô hấp (Chan-Yeung).

Phòng hộ bổ sung

Mũ phòng mổ có thể làm giảm nguy cơ nhân viên nhiễm bẩn tay khi sờ lên tóc. Bản chất của coronavirus mới này là có nhiều khả năng lây lan qua niêm mạc và mắt, và vì thế áo choàng bên ngoài dài, chịu được chất lỏng và dùng một lần, kính và tấm che toàn mặt dùng một lần được khuyến cáo đối với nhân viên y tế tuyến đầu có nguy cơ phơi nhiễm với SARS (Kamming).

Tháo cởi đồ phòng hộ

Nghe việc tháo cởi đồ phòng hộ có vẻ dễ hơn trên thực tế. Trình tự phải tuân theo: đầu tiên là găng, tiếp đó đến áo choàng, rửa tay, tháo tấm che mặt, sau đó là khẩu trang, rửa tay lần nữa, v.v. - cần tập làm từ trước. Một số nhân viên chăm sóc y tế vẫn nhiễm virus SARS dù họ đã theo tất cả những gì khuyến cáo.

Các hạng mục đặc biệt

Những bệnh nhân tiến triển lâm sàng nhanh chóng với ho nhiều trong tuần thứ hai của bệnh nên được coi là đặc biệt lây nhiễm. Nếu có thể được nên tránh các thủ thuật sinh khí dung (như thuốc phun mù, BiPAP [áp lực dương đường thở hai mức], hoặc HFOV [thông khí làn sóng tần số cao]). Khi cần đặt nội khí quản, nên áp dụng các biện pháp để giảm phơi nhiễm không cần thiết cho nhân viên chăm sóc y tế, bao gồm giảm

số nhân viên chăm sóc y tế có mặt và làm an dịu thỏa đáng hoặc dùng giãn cơ để giảm ho (MMWR; 52: 433-6).

Chỉ nên tiến hành các thủ thuật nguy cơ cao bởi những nhân viên nhiều kinh nghiệm.

Đơn vị Chăm sóc Tăng cường (ICU)

Một tóm lược ngắn gọn các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng ở đơn vị chăm sóc tăng cường (tập trung các bệnh nhân bệnh SARS nặng vào một ICU; chuyển tất cả các bệnh nhân đang nằm từ trước sang các trung tâm không bị nhiễm khác; ICU dành riêng cho bệnh nhân SARS; chỉ dẫn nhân viên và người thăm mang áo choàng, găng tay, mũ, và khẩu trang ở một nơi đã định sẵn trước khi vào đơn vị; chỉ định "các y tá cảnh sát"; kiểm tra đột xuất để đảm bảo đeo khẩu trang đúng đắn; mang kính và tấm che khi chăm sóc trực tiếp bệnh nhân v.v.) đã được Li và cs công bố.

Nên tránh dùng thuốc phun mù ở bệnh nhân SARS (Dwosh).

Đặt nội khí quản một bệnh nhân SARS

Trong những tình huống nguy cơ cao (đặt nội khí quản, soi phế quản, gây có đờm) có thể có sự lây truyền qua không khí, dẫn đến phơi nhiễm với tải lượng virus đặc biệt cao.

Tóm lược các biện pháp cần tiến hành để giảm tối thiểu nguy cơ đối với người bác sĩ khi đặt ống nội khí quản một bệnh nhân SARS nghi ngờ đã được Kamming, Gardam và Chung công bố gần đây từ bệnh viện Miền Tây Toronto (Karming):

1. Vạch kế hoạch trước. Mất 5 phút để áp dụng triệt để tất cả các biện pháp ngăn ngừa.
2. Dùng khẩu trang N95, kính, ủng, áo choàng và găng tay bảo vệ dùng

một lần. Mang ống thở phòng hộ có dây đeo và gắn ống lọc khí cùng trang bị che đầu. Sau đó mặc áo choàng bên ngoài và đeo găng tay. Tất cả các nhân viên phụ giúp phải tuân theo các biện pháp phòng ngừa như thế. Nếu không có lọc khí đủ mạnh thì dùng khẩu trang N95, kính, mũ phòng mổ dùng một lần và tấm che mặt dùng một lần.

3. Để nhà gây mê có nhiều kinh nghiệm nhất tiến hành đặt nội khí quản.
4. Vận hành máy theo dõi tiêu chuẩn, tìm đường truyền tĩnh mạch, sẵn sàng dụng cụ, thuốc, máy thở và máy hút.
5. Tránh đặt nội khí quản dùng ống soi mềm với bệnh nhân tỉnh trừ khi có chỉ định chuyên biệt. Gây tê kiểu phun sẽ phát tán khí dung virus.
6. Có kế hoạch dẫn mê trình tự nhanh (RSI) và bảo đảm có trợ thủ lành nghề có thể tiến hành ép sụn nhĩ. Có thể cần phải thay đổi RSI nếu bệnh nhân có mức chênh A-a rất cao và không thể chịu được 30 giây ngừng thở, hoặc có chống chỉ định với succinylcholine. Nếu thông khí bằng tay trước thì nên để thể tích khí lưu thông thấp.
7. Năm phút tiền oxy hóa với oxy 100% và RSI để tránh thông khí bằng tay và nguy cơ phát tán virus dưới dạng khí dung từ đường thở. Đảm bảo lọc kỹ nước có hiệu quả cao đặt giữa mặt nạ và đường ống thở hoặc giữa mặt nạ mặt và túi Laerdal.
8. Đặt ống và kiểm tra chắc chắn ống nội khí quản đúng vị trí.
9. Lắp đặt máy thở và làm cho bệnh nhân nằm yên. Tất cả các thiết bị đường thở phải đóng gói kín trong túi nhựa khóa kéo hai lần và mang đi khử trùng và tẩy uế.
10. Sau đó trợ thủ nên lau trang bị che đầu bằng chất tẩy uế (peroxid hidro gia tốc là hiệu quả nhất) khi ra khỏi môi trường áp lực âm. Tiếp đó cởi trang phục phòng hộ một cách cẩn thận để tránh tự lây nhiễm. Dùng

găng tay lớp ngoài để cởi áo choàng lớp ngoài và ủng bảo vệ. Tiếp đến tháo bỏ găng tay lớp ngoài và dùng găng tay lớp trong tháo trang bị che đầu đã khử trùng và áo choàng lớp trong. Tiếp đến tháo găng tay lớp trong. Thải bỏ trang bị che đầu, tiệt trùng kiểu Pasteur ống thở phòng hộ và lau bộ dây đeo bằng chất tẩy uế. Chỉ tháo bỏ khẩu trang N95 và kính sau khi đã rời khỏi phòng.

11. Sau khi cởi bỏ các thiết bị bảo vệ, tránh sờ tóc hoặc mặt trước khi rửa tay.

Gây mê

Là nhà chuyên khoa về xử trí đường thở, nhà gây mê phơi nhiễm một cách thường xuyên với chất tiết hô hấp của bệnh nhân và có nguy cơ cao bị nhiễm SARS từ các bệnh nhân đã bị nhiễm (Kamming).

Phải coi tất cả các bệnh nhân SARS đã biết hoặc nghi ngờ là có nguy cơ cực cao và nhà gây mê chăm sóc bệnh nhân nên mang khẩu trang N95, kính, tấm che mặt, hai lần áo choàng, hai lần găng tay và ủng bảo vệ. Tháo cởi và bỏ những đồ này mà không gây tự nhiễm cho mình là rất quan trọng. Nhà gây mê và trợ thủ rất cần dùng lọc khí đủ mạnh đối với các thủ thuật đường thở có sinh khí dung nguy cơ cao ở các bệnh nhân SARS nghi ngờ (Kamming).

Phân loại bệnh nhân

Việc xác định người có thể có nguy cơ bị SARS khi tiếp đón ở cơ sở hoặc cơ quan y tế là khó khăn và cần có những thay đổi trong cách tiến hành đánh giá phân loại. Hướng dẫn tạm thời về việc phân loại bệnh nhân khuyến cáo rằng nên sàng lọc ngay ở các đơn vị chăm sóc lưu động tất cả các bệnh nhân có sốt, các triệu chứng hô hấp, có đi lại gần đây và tiếp xúc gần với bệnh nhân SARS nghi ngờ.

CDC: Hướng dẫn Cập nhật Tạm thời về Kiểm soát Nhiễm trùng Nội địa ở Đơn vị Chăm sóc-Sức khỏe và Đơn vị Cộng đồng đối với các bệnh nhân SARS nghi ngờ

Chỉnh sửa: ngày 1 tháng Năm 2003.

Kiểm tra thường xuyên để cập nhật:

<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/infectioncontrol.htm>

Đối với tất cả những người tiếp xúc với các bệnh nhân SARS nghi ngờ, vệ sinh tay cẩn thận là bắt buộc, trong đó có rửa tay với xà phòng và nước; nếu tay không thấy bị vấy bẩn thì có thể dùng cách xoa sát tay bằng cồn hoặc các dung dịch có cồn thay cho việc rửa tay.

Truy cập www.cdc.gov/handhygiene để có thêm thông tin về vệ sinh tay.

- Đối với cơ sở có bệnh nhân nội trú:

Khi một bệnh nhân SARS nghi ngờ nhập viện, ngay lập tức thông báo cho nhân viên kiểm soát nhiễm trùng. Các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng đối với bệnh nhân nội trú (<http://www.cdc.gov/ncidod/hip/ISOLAT/Isolat.htm>) nên gồm:

- Biện pháp ngăn ngừa thường qui (như vệ sinh tay); ngoài các biện pháp ngăn ngừa thường qui, nhân viên chăm sóc y tế nên mang đồ bảo vệ mắt trong mọi lúc tiếp xúc với bệnh nhân.
- Biện pháp ngăn ngừa tiếp xúc (như dùng áo choàng và găng tay khi tiếp xúc với bệnh nhân hoặc với môi trường của họ).
- Biện pháp ngăn ngừa lan truyền qua không khí (như phòng cách li áp lực âm tính tương đối với khu vực xung quanh và dùng lọc khí N95 dùng một lần cho những người vào phòng).

Nếu không thể triệt để thực hiện được các biện pháp ngăn ngừa lan

truyền qua không khí thì nên để bệnh nhân ở trong phòng riêng, và tất cả mọi người vào phòng nên mang lọc khí N95. Nếu có thể nên tiến hành thử nghiệm định tính độ khít đối với lọc khí N95; có thể truy cập thông tin chi tiết về thử nghiệm độ khít tại <http://sarsreference.com/link.php?id=4>. Nếu không sẵn có lọc khí N95 cho nhân viên chăm sóc y tế thì nên mang khẩu trang phẫu thuật. Bất kể cơ sở y tế có khả năng thực thi các biện pháp ngăn ngừa lan truyền qua không khí hay không, vẫn nên thực hiện các biện pháp ngăn ngừa thường qui và ngăn ngừa tiếp xúc cho tất cả các bệnh nhân SARS nghi ngờ.

- Đối với đơn vị bệnh nhân ngoại trú:

- Những người tới khám ngoại trú về nhiễm trùng hô hấp cấp nên được hỏi về tiền sử phơi nhiễm có thể tiếp xúc với ai đó bị SARS hoặc gần đây đi lại đến vùng bị mắc SARS. Nếu nghi SARS, cấp phát và đeo khẩu trang phẫu thuật che mũi và miệng bệnh nhân. Nếu việc đeo khẩu trang cho bệnh nhân không khả thi thì nên yêu cầu bệnh nhân che miệng bằng khăn giấy dùng một lần khi ho, nói chuyện hoặc hắt hơi. Tách bệnh nhân ra khỏi những người khác ở khu vực tiếp đón càng sớm càng tốt, tốt nhất là ở trong phòng riêng có áp lực âm tính tương đối với khu vực xung quanh.
- Tất cả các nhân viên y tế nên mang lọc khí N95 khi chăm sóc bệnh nhân nghi SARS. Bên cạnh đó, nhân viên y tế nên tuân thủ các biện pháp ngăn ngừa thường qui (như vệ sinh tay), các biện pháp ngăn ngừa tiếp xúc (như dùng áo choàng và găng tay khi tiếp xúc với bệnh nhân hoặc với môi trường của họ) và mang đồ bảo vệ mắt mọi lúc tiếp xúc với bệnh nhân.

Để có thêm thông tin, xem hướng dẫn phân loại bệnh nhân

(http://www.cdc.gov/ncidod/sars/triage_interim_guidance.htm) .

- Đối với gia đình hoặc nơi cư trú:

Khuyến cáo cho bệnh nhân SARS nghi ngờ đeo khẩu trang phẫu thuật khi tiếp xúc với người khác ở nhà. Nếu bệnh nhân không thể mang khẩu trang phẫu thuật, các thành viên trong hộ gia đình nên đeo khẩu trang phẫu thuật khi tiếp xúc gần với bệnh nhân. Các thành viên trong hộ gia đình tiếp xúc với bệnh nhân nên nhớ là cần vệ sinh tay cẩn thận, trong đó có rửa tay với xà phòng và nước; nếu tay không thấy bị vấy bẩn thì có thể dùng cách xoa sát tay bằng cồn thay cho việc rửa tay. Để có thêm thông tin, xem hướng dẫn hộ gia đình <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/icclosecontacts.htm>

Kiểm soát Nhiễm trùng ở Hộ gia đình

Nhân viên y tế nên cảnh giác cao nếu họ hoặc các thành viên trong gia đình xuất hiện sốt hoặc các triệu chứng gợi ý hội chứng hô hấp cấp nặng. Họ nên tự đến khám ở bệnh viện hơn là điều trị lấy tại nhà để các thành viên gia đình mình trong tình trạng nguy cơ (Chan-Yeung).

Để phòng lây truyền thứ phát, những người tiếp xúc gần với các bệnh nhân SARS nên cảnh giác với sốt và các triệu chứng hô hấp. Nếu xuất hiện những triệu chứng này, người phơi nhiễm nên tránh tiếp xúc với những người khác, tìm kiếm ngay sự chăm sóc y tế và thực hiện các biện pháp ngăn ngừa kiểm soát nhiễm trùng khuyến cáo cho bệnh nhân SARS. Các thành viên gia đình và những người tiếp xúc gần khác với bệnh nhân SARS nên được phòng ban y tế địa phương theo dõi tích cực về bệnh tật.

Những người tiếp xúc với các ca SARS khẳng định nên tự cách li cho đến hết thời gian ủ bệnh. Sau khi tiếp xúc với bệnh nhân có triệu chứng hô

hấp, vệ sinh tay cẩn thận là cần thiết, trong đó có rửa với xà phòng và nước.

CDC: Hướng dẫn Tạm thời về các Biện pháp ngăn ngừa Kiểm soát Nhiễm trùng đối với các Bệnh nhân Nghi ngờ Hội chứng Hô hấp Cấp Nặng (SARS) và những Người tiếp xúc Gần trong Hộ gia đình

Sửa đổi: ngày 29 tháng Tư

Thường xuyên kiểm tra để cập nhật:

<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic-closecontacts.htm>

Bệnh nhân bị SARS có nguy cơ lây truyền cho những người tiếp xúc gần trong hộ gia đình và nhân viên y tế khi tiếp xúc gần. Thời gian bệnh nhân bị SARS có thể truyền bệnh cho người khác trước hoặc sau khi khởi phát triệu chứng vẫn còn chưa biết. Các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng sau đây khuyến cáo cho các bệnh nhân nghi ngờ SARS ở hộ gia đình hoặc đơn vị cư trú. Những khuyến cáo này dựa trên kinh nghiệm ở Hoa Kỳ cho đến nay, và có thể sửa đổi khi có thêm thông tin.

1. Các bệnh nhân SARS nên hạn chế các quan hệ tiếp xúc bên ngoài nhà mình và không nên đi làm, đến trường, đến nơi nhà trẻ ngoài nhà, hoặc đến các khu vực công cộng khác cho đến khi hết sốt 10 ngày, các triệu chứng hô hấp đã hết hoặc đang cải thiện. Trong thời gian này, nên sử dụng các biện pháp ngăn ngừa, như mô tả bên dưới, để giảm thiểu nguy cơ lây truyền.

2. Tất cả thành viên trong hộ gia đình bệnh nhân SARS nên cẩn thận tuân theo các khuyến cáo về vệ sinh tay (như thường xuyên rửa tay hoặc dùng dịch xoa tay có cồn), nhất là sau khi tiếp xúc với dịch cơ thể (như chất tiết hô hấp, nước tiểu, hoặc phân). Xem "Hướng dẫn Vệ sinh Tay trong các Đơn vị Chăm sóc Y tế" tại <http://www.cdc.gov/handhygiene/> để có thêm

chi tiết về vệ sinh tay.

3. Nên sử dụng găng tay dùng một lần đối với bất kì tiếp xúc trực tiếp nào với dịch cơ thể bệnh nhân SARS. ***Tuy nhiên, găng tay không dùng để thay thế được vệ sinh tay đúng cách.*** Ngay sau các hoạt động có tiếp xúc với dịch cơ thể, nên tháo găng và thải bỏ, và nên rửa sạch tay xà phòng. Không bao giờ được rửa găng hoặc dùng lại găng.

4. Nên khuyên mỗi bệnh nhân SARS che miệng và mũi bằng khăn giấy lau mặt mỗi khi ho hoặc hắt hơi. Nếu có thể, bệnh nhân SARS nên đeo khẩu trang phẫu thuật khi tiếp xúc gần với người khác để phòng tránh phát tán các giọt nhỏ gây nhiễm. Khi một bệnh nhân SARS không thể đeo khẩu trang phẫu thuật, các thành viên hộ gia đình nên đeo khẩu trang phẫu thuật khi tiếp xúc gần với bệnh nhân này.

5. Nên tránh dùng chung đồ đựng thức ăn, khăn tắm, khăn trải giường giữa bệnh nhân SARS và những người khác, mặc dù những đồ này người khác có thể dùng lại sau khi làm sạch thường qui (như rửa bằng xà phòng và nước nóng). Nên làm sạch bề mặt môi trường bị vấy bẩn bởi dịch cơ thể bằng chất tẩy uế hộ gia đình theo chỉ dẫn của nhà sản xuất; nên mang găng tay khi làm việc này.

6. Rác thải hộ gia đình có lẫn dịch cơ thể bệnh nhân SARS, bao gồm khăn giấy lau mặt và khẩu trang phẫu thuật, có thể thải bỏ như rác thải thông thường.

7. Các thành viên hộ gia đình và những người khác tiếp xúc gần với bệnh nhân SARS nên được phòng ban y tế địa phương theo dõi tích cực bệnh tật.

8. Các thành viên hộ gia đình hoặc những người khác tiếp xúc gần với bệnh nhân SARS nên cảnh giác với sự xuất hiện sốt hoặc các triệu chứng

hô hấp và nếu xuất hiện các triệu chứng này thì nên tìm kiếm y tế. Nên thông báo cho cơ quan y tế rằng cá nhân này là một người tiếp xúc gần với bệnh nhân SARS để có thể triển khai các biện pháp, nếu cần, nhằm phòng tránh lây truyền cho người khác trong đơn vị chăm sóc y tế. Các thành viên hộ gia đình hoặc những người khác tiếp xúc gần khi có triệu chứng của SARS cũng nên tuân theo các biện pháp ngăn ngừa khuyến cáo cho bệnh nhân SARS.

9. Vào lúc này, khi không có sốt hoặc các triệu chứng hô hấp, các thành viên hộ gia đình và những người khác tiếp xúc gần với bệnh nhân SARS không cần phải hạn chế hoạt động ở bên ngoài nhà mình.

Khả năng Lây truyền từ Động vật

Đã phát hiện thấy SARS-CoV ở ba loài động vật mang từ một chợ ở Miền Nam Trung Quốc về (cây hương che mặt bàn chân và chó-gấu trúc, lợn chồn Trung Quốc). Những người có thể sẽ tiếp xúc với những loài này và các sản phẩm từ chúng, bao gồm dịch cơ thể và chất thải, nên được cảnh báo về nguy cơ có thể đối với sức khỏe, nhất là trong khi tiếp xúc gần như xử lý và mổ thịt và có thể cả khi chế biến thức ăn và tiêu thụ (WHO Update 64).

Sau vụ dịch

Khi người ta nghĩ dịch ở Toronto đã qua rồi thì một ca bệnh không được chẩn đoán ở Bệnh viện Đa khoa Bắc York đã dẫn đến vụ bùng phát dịch thứ hai trong số các bệnh nhân khác, các thành viên gia đình và các nhân viên y tế.

Có lẽ các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng đã được gỡ bỏ quá sớm. Trong đầu và trung tuần tháng Năm, theo khuyến cáo của chỉ thị kiểm soát SARS các tỉnh, các bệnh viện ngừng các biện pháp ngăn ngừa SARS lan rộng (tức là các biện pháp ngăn ngừa tiếp xúc thường qui với việc dùng

lọc thở N95 hoặc tương đương) đối với những bệnh nhân không phải SARS không có các triệu chứng hô hấp ở tất cả các khu vực bệnh viện ngoài khoa cấp cứu và đơn vị điều trị tăng cường (ICU). Bên cạnh đó, nhân viên không còn cần phải đeo khẩu trang hoặc lọc thở thường qui khắp trong bệnh viện hoặc phải duy trì khoảng cách với người khác khi ăn. Ở bệnh viện nơi bắt nguồn vụ bùng phát thứ hai, những thay đổi trong chính sách được tiến hành vào ngày 8 tháng Năm; số người được phép vào thăm mỗi bệnh nhân trong khoảng thời gian 4 giờ vẫn còn giới hạn ở một người, nhưng số bệnh nhân được phép có người thăm tăng lên (MMWR; 52:547-50).

Vì thế, việc duy trì mức độ nghi ngờ cao đối với SARS về phía cơ quan, nhân viên y tế và nhân viên kiểm soát nhiễm trùng là rất quan trọng, nhất là sau khi có sự giảm số lượng bệnh nhân SARS được báo cáo. Việc phòng ngừa nhiễm trùng SARS liên quan tới chăm sóc y tế đòi hỏi phải có sự tham gia của nhân viên y tế, bệnh nhân, người thăm bệnh nhân và cộng đồng (MMWR; 52:547-50).

Kết luận

Một trong những bài học quan trọng nhất cho đến nay là sức mạnh quyết định của các nhà chức trách để ngăn chặn một vụ dịch thậm chí khi còn đang thiếu các công cụ kiểm soát tinh vi. SARS đã gần như bị đánh bại nhờ việc áp dụng một cách cẩn mẫn và liên tục - trên một qui mô to lớn - các biện pháp kiểm soát cũ hàng thế kỉ: cách li, dò tìm người tiếp xúc và theo dõi, quarantine và hạn chế đi lại. Các biện pháp thành công khác bao gồm việc chọn các bệnh viện dành riêng cho SARS để giảm thiểu nguy cơ lan truyền sang các bệnh viện khác, chiến dịch truyền thông qui mô lớn để giáo dục đại chúng và khuyến khích thúc đẩy việc báo cáo các triệu chứng, và thiết lập các phòng khám sốt để giảm bớt áp lực ở các phòng cấp cứu, qua đây cũng phát hiện được nhiều ca nhiễm trùng mới.

Sàng lọc tại các sân bay và các điểm biên giới, và kiểm tra sốt kỹ lưỡng toàn bộ các nhóm quần thể chọn lọc cũng đã có hiệu quả (WHO Update 83).

Tất cả các biện pháp này đã góp phần vào việc thúc đẩy phát hiện và cách li các nguồn nhiễm trùng mới - một bước then chốt trên con đường phá vỡ dây chuyền truyền bệnh. Căn cứ vào ý nghĩa của quan điểm và hành động hỗ trợ công cộng, duy nhất có một "công cụ" kiểm soát quan trọng nhất trong việc đặt được SARS dưới tầm khống chế, đó có lẽ chính là cái nhiệt kế (WHO Update 83).

Tài liệu tham khảo

1. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003; 289:2801-9. Published online June 4. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289/21/2801>
2. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:226-228.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>
3. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:241-248.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>

6. CDC. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome - Toronto, Canada, 2003. *MMWR* 2003; 52: 547-50.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5223a4.htm>

7. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). March 20, 2003.

<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (accessed May 3, 2003).

8. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850-2.

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>

9. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, Wittum TE, et al. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1436-41.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>

10. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361. Published online May 7, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf>

12. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. CMAJ 2003; 168. Published online on Apr. 25, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=2>

13. Fisher DA, Chew M, Lim YT, Tambyah PA. Preventing local transmission of SARS: lessons from Singapore. MJA 2003; Published online May 19.

http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245_fm.pdf

14. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. Main Findings of the Investigation.

http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf (accessed April 30).

15. Health Canada. Infection Control Guidance for Respirators (Masks) worn by Health Care Workers. Accessed July 3. <http://SARSReference.com/link.php?id=13>

16. Health Canada. Infection Control Guidance for Handling of Human Remains of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Decedents. Accessed July 3. <http://SARSReference.com/link.php?id=17>

17. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>

18. Hon K, Li AM, Cheng F, Leung TF, NG PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. Lancet 2003b; 361: 1984-5.

19. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7.

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>

20. Kamming D, Gardam M, Chung F. Anaesthesia and SARS. *Br J Anaest* 2003; 90: 715-8.

21. Masur H, Emanuel E, Lane HC. Severe acute respiratory syndrome - proving care in the face of uncertainty. *JAMA* 2003; 289:2861-3. Published online May 06, 2003.

22. Mukherjee RK, Back MF, Lu JJ, Shakespeare TP, Wynne CJ. Hiding in the Bunker: Challenges for a radiation oncology department operating in the Severe Acute Respiratory Syndrome outbreak. *Australasian Radiology* 2003; 47:143-5.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12780442>

23. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>

24. Li T, Buckley TA, Yap F, Sung J, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361. <http://SARSReference.com/link.php?id=6>

25. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1966-70. Published online May 23, 2003.

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>

26. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* [early online release 2003 Apr 8]. Available: <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf> (accessed April 24, 2003).
27. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. *Lancet* 2003. <http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>
28. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
29. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
30. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6. Published online May 23, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
31. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519–20. <http://SARSReference.com/link.php?id=1>
32. So L, Lau A, Yam L, Cheung T, Poon E, Yung R, Yuen K. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory

syndrome. Lancet 2003; 361:1615-6.
<http://SARSReference.com/link.php?id=12>

33. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. May 4, 2003.
<http://SARSReference.com/link.php?id=5> (accessed May 4)

34. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003.
http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf

35. WHO, WER 20/2003. SARS Outbreak in the Philippines. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 189-192.
<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7820.pdf>

36. WHO, WER 22/2003. SARS Outbreak in the Philippines. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 189-192.
<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7822.pdf>

37. WHO Update 50. WHO extends its SARS-related travel advice to Tianjin, Inner Mongolia and Taipei in China.
http://www.who.int/entity/csr/sars/archive/2003_05_08/en

38. WHO Update 64. Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals.
http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_23b/en

39. WHO Update 70. Singapore removed from list of areas with local SARS transmission.
http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_30a/en

40. WHO Update 83. One hundred days into the outbreak.
http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_18/en

41. WHO Update 96. Update 96 - Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area.

http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/

42. Yeoh E-k. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June, 2003. Kuala Lumpur.

Chương 6: Định nghĩa Ca bệnh

Định nghĩa Ca bệnh của WHO

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), xếp loại vào ca bệnh nghi ngờ [suspected case] là khi có bệnh ở một người có bằng chứng của sốt (nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$), có triệu chứng đường hô hấp dưới, và có tiếp xúc với một người được coi là bị SARS hoặc có tiền sử đi đến một vùng địa lí tại đó đã được chứng tỏ là có lây truyền bệnh này.

Một ca bệnh nghi ngờ kèm theo 1) biểu hiện viêm phổi trên X quang phổi, hoặc 2) hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, hoặc 3) bệnh hô hấp chưa giải thích được, gây tử vong với các biểu hiện ở tử thiết phù hợp với giải phẫu bệnh của ARDS mà không thể xác định được nguyên nhân, được xem như một ca bệnh khả năng [probable case].

Định nghĩa Ca bệnh của WHO hiện có tại:

<http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>.

Khuyến cáo các nhà lâm sàng không nên giảm nhẹ mức phân loại định nghĩa ca bệnh của bệnh nhân trong khi chờ kết quả xét nghiệm hoặc trên cơ sở kết quả xét nghiệm âm tính. Xem “Các phương pháp xét nghiệm để chẩn đoán SARS”, <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/>.

Ca bệnh nghi ngờ (suspected case)

1. Một người hiện diện sau ngày 1 tháng Mười Một năm 2002¹ với bệnh sử có:

- sốt cao ($> 38^{\circ}\text{C}$)

và

- ho hoặc khó thở

và có ít nhất một trong các phơi nhiễm sau trong vòng 10 ngày trước khi khởi phát triệu chứng:

- **tiếp xúc gần**² với một người là ca bệnh SARS nghi ngờ hoặc khả năng nhiễm;
- có tiền sử đi, đến vùng gần đây có lây truyền SARS trong khu vực (<http://www.who.int/entity/csr/sarsareas/en>).
- ở trong vùng gần đây có lây truyền SARS trong khu vực.

2. Một người có bệnh hô hấp cấp không lý giải được, gây nên tử vong sau ngày 1 tháng Mười Một năm 2002¹, nhưng không được tiến hành tử thi

và có ít nhất một trong các phơi nhiễm sau trong vòng 10 ngày trước khi khởi phát triệu chứng:

- **tiếp xúc gần**² với một người là ca bệnh SARS nghi ngờ hoặc khả năng nhiễm;
- có tiền sử đi, đến vùng gần đây có lây truyền SARS trong khu vực.
- ở trong vùng gần đây có lây truyền SARS trong khu vực.

¹ Giai đoạn giám sát bắt đầu ngày 1 tháng Mười Một năm 2002 để tìm những trường hợp viêm phổi không điển hình ở Trung Quốc, nay được biết dưới tên gọi SARS. Lây truyền quốc tế của SARS lần đầu được báo cáo vào tháng Ba 2003 đối với những ca bệnh khởi phát vào tháng Hai 2003.

² Tiếp xúc gần: chăm sóc, sống cùng, hoặc có tiếp xúc trực tiếp với chất tiết hô hấp hoặc với các dịch cơ thể của một ca bệnh SARS nghi ngờ hoặc khả năng nhiễm.

Ca bệnh khả nhiễm (probable case)

1. Một ca bệnh nghi ngờ có bằng chứng thâm nhiễm trên X quang phù hợp với viêm phổi hoặc hội chứng suy hô hấp tiến triển (RDS) trên X quang phổi (CXR).
2. Một ca bệnh nghi ngờ SARS có một hay nhiều thử nghiệm dương tính đối với coronavirus gây SARS. Xem “Các phương pháp xét nghiệm để chẩn đoán SARS”, <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/>
3. Một ca bệnh nghi ngờ có các biểu hiện trên tử thiết phù hợp với giải phẫu bệnh của RDS mà không xác định được nguyên nhân.

Các tiêu chuẩn loại trừ

Một ca bệnh sẽ bị loại trừ nếu có thể lí giải đầy đủ được về tình trạng bệnh bằng một chẩn đoán thay thế khác.

Phân loại lại các ca bệnh

Vì SARS thường là một chẩn đoán loại trừ, trạng thái ca bệnh đã báo cáo có thể thay đổi theo thời gian. Luôn xử trí bệnh nhân sao cho hợp lí về mặt lâm sàng, bất kể trạng thái ca bệnh thế nào.

- Một ca bệnh phân loại ban đầu là nghi ngờ hoặc khả nhiễm, khi có một chẩn đoán thay thế có thể lí giải đầy đủ tình trạng bệnh, nên loại bỏ chẩn đoán ban đầu sau khi xem xét cẩn thận khả năng đồng nhiễm.
- Một ca bệnh nghi ngờ, sau khi thăm dò xét nghiệm, thấy thỏa mãn định nghĩa ca bệnh khả nhiễm thì nên phân loại lại là “khả nhiễm”.
- Một ca bệnh nghi ngờ có CXR bình thường nên được điều trị, nếu thấy là thích hợp, và theo dõi trong 7 ngày. Những trường hợp hồi phục không thích đáng nên được đánh giá lại bằng CXR.

- Những ca bệnh nghi ngờ hồi phục thích đáng nhưng tình trạng bệnh không thể lí giải đầy đủ được bằng một chẩn đoán thay thế khác thì vẫn nên coi là “nghi ngờ”.
- Một ca bệnh nghi ngờ bị tử vong, không được tiến hành tử thiết thì vẫn phân loại là “nghi ngờ”. Tuy nhiên khi xác định ca bệnh này nằm trong dây chuyền truyền bệnh SARS thì nên phân loại trường hợp này là “khả nhiễm”.
- Nếu tiến hành tử thiết và không thấy có bằng chứng giải phẫu bệnh của RDS thì nên “loại bỏ” trường hợp này.

Định nghĩa Ca bệnh của CDC

Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Bệnh tật đã bổ sung thêm các tiêu chuẩn xét nghiệm về bằng chứng nhiễm trùng coronavirus-liên-quan-đến-SARS (SARS-CoV) đối với định nghĩa ca bệnh tạm thời dùng cho giám sát.

Sử dụng các tiêu chuẩn xét nghiệm này, một trường hợp SARS được khẳng định về mặt xét nghiệm nếu thỏa mãn một trong các điều sau:

- phát hiện kháng thể SARS-CoV trong huyết thanh, hoặc
- phát hiện RNA của SARS-CoV bằng phản ứng chuỗi polymerase có men sao mã ngược (RT-PCR), phản ứng này phải được khẳng định bằng một xét nghiệm PCR thứ hai lấy mẫu từ cùng bệnh phẩm nhưng sử dụng bộ môi PCR khác, hoặc
- phân lập được SARS-CoV.

Các kết quả xét nghiệm PCR, cấy virus hoặc xét nghiệm kháng thể âm tính trong vòng 28 ngày bị bệnh không loại trừ được nhiễm trùng coronavirus. Trong những trường hợp này, cần xét nghiệm kháng thể với

một mẫu lấy sau khi khởi phát bệnh trên 28 ngày để xác định nhiễm trùng.

“Định nghĩa Cập nhật Ca bệnh Tạm thời dùng cho Giám sát Hội chứng Hô hấp Cấp Nặng (SARS)” xuất bản ngày 18 tháng Bảy 2003, hiện có trên Internet tại <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>

Chương 7: Các Xét nghiệm Chẩn đoán

Wolfgang Preiser, Christian Drosten

Vào đề

Cho dù lúc đầu có những bước tiến nhanh trong việc khám phá tác nhân gây bệnh (xem Chương 2: Virus học) và sớm phát triển xét nghiệm chẩn đoán, những tiến bộ tiếp theo trong việc xây dựng các xét nghiệm SARS vẫn còn chậm hơn so với mong đợi ban đầu.

Trong khi nhiều thử nghiệm phân tử (dựa trên nền PCR) đã được phát triển bởi nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới, và dù một trong các thử nghiệm đó đã sẵn có trên thị trường, vẫn không nên dùng kết quả của các xét nghiệm này để loại trừ một ca bệnh SARS nghi ngờ, theo như khuyến cáo hiện nay của WHO.

Vẫn còn thiếu một xét nghiệm nhanh để giúp chẩn đoán các ca bệnh SARS nghi ngờ khiến cho khu vực này trở thành một ưu tiên để nỗ lực nghiên cứu sâu hơn nữa (WHO Update 71).

Trong nhiều bệnh virus, virus phát tán nhiều nhất trong giai đoạn sớm, nghĩa là xung quanh, và ngay sau khi khởi phát triệu chứng. Điều không may là sự thải virus ra ngoài tương đối thấp trong pha đầu tiên của SARS. Nó đạt đến đỉnh điểm trong các bệnh phẩm hô hấp và trong phân xung

quanh ngày thứ 10 sau khi khởi phát bệnh lâm sàng. Vì thế, để có được chẩn đoán sớm, cần phải dùng các xét nghiệm rất nhạy có khả năng phát hiện genom virus với nồng độ thấp xuất hiện trong những ngày đầu bị bệnh.

Bởi các xét nghiệm hiện có nói chung không thể phát hiện được lượng nhỏ coronavirus SARS (SARS-CoV) phát tán lúc đầu nên chúng vẫn chưa có vai trò gì trong việc xử trí bệnh nhân và kiểm soát ca bệnh, khi mà bệnh nhân SARS vẫn có thể gây nhiễm cho những người khác trong giai đoạn đầu, và cần được phát hiện một cách chắc chắn và nhanh chóng cách li (WHO, Update 71).

Kết quả các nghiên cứu lâm sàng đầu tiên về SARS hiện đang sẵn có và có thể soi sáng cho ý nghĩa lâm sàng của nhiều loại xét nghiệm với các mẫu bệnh phẩm khác nhau ở những thời điểm khác nhau. Trong một loạt nghiên cứu, sự chuyển đảo huyết thanh IgG ghi nhận được ở 93% bệnh nhân vào thời điểm trung bình là 20 ngày; khoảng 50% bệnh nhân có chuyển đảo huyết thanh xung quanh 15 ngày sau khởi phát triệu chứng (Peiris).

Cũng trong nghiên cứu này, phát hiện RNA của coronavirus liên quan đến SARS trong dịch hút tị hầu bằng RT-PCR ở 20 bệnh nhân (32%) lúc khám ban đầu (trung bình 3,2 ngày sau khởi phát bệnh), và ở 68% vào ngày thứ 14 (Peiris). Lượng hóa cho thấy tải lượng virus đạt đỉnh điểm vào ngày 10 với giá trị cấp số nhân trung bình là $1,9 \times 10^7$ bản sao/ml, so sánh với các giá trị $2,3 \times 10^5$ bản sao/ml và $9,8 \times 10^4$ bản sao/ml tương ứng ngày 5 và 15 (Peiris).

Hơn nữa, RNA virus phát hiện được trong 97% các mẫu phân lấy muộn hơn trong quá trình bệnh (trung bình 14,2 ngày sau khởi phát). Cũng

giống như vậy, RNA virus phát hiện được ở 42% các mẫu nước tiểu thu thập tại thời điểm trung bình 15,2 ngày sau khởi phát triệu chứng (Peiris).

Vì vậy các tác giả kết luận rằng mặc dù phát hiện RNA virus trong chất hút tị hầu chỉ có độ nhạy 32% lúc khám ban đầu, việc xét nghiệm mẫu tị hầu và mẫu phân nhiều lần có thể làm tăng giá trị tiên đoán của thử nghiệm RT-PCR (Peiris).

Các xét nghiệm

Nhờ những nỗ lực tìm SARS của mạng lưới các phòng xét nghiệm hợp tác đa trung tâm quốc tế do WHO chỉ đạo, các xét nghiệm tìm coronavirus mới - phát triển với một tốc độ chưa từng thấy (SARS: các xét nghiệm chẩn đoán - 29 tháng Tư 2003 (<http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/>)). Các mẫu lấy từ các ca bệnh SARS nghi ngờ hoặc khả năng đã được xét nghiệm tìm SARS-CoV trong những thời điểm nhất định ở vài nước, bao gồm Canada, Pháp, Đức, Đặc khu Hành chính Hồng Kông, Ý, Nhật Bản, Hà Lan, Singapore, Anh Quốc và Hoa Kỳ.

Dù sao, cho đến khi sẵn có các sinh hóa phẩm chuẩn để phát hiện virus và kháng thể và các phương pháp đã được thử nghiệm đầy đủ trên thực địa, thì chẩn đoán SARS vẫn dựa trên các phát hiện lâm sàng và dịch tễ học. Định nghĩa ca bệnh chính sửa ngày 1 tháng Năm 2003 (xem: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>) lần đầu tiên đã bao gồm cả kết quả xét nghiệm: một ca bệnh SARS nghi ngờ mà dương tính với SARS-CoV trong một hay nhiều thử nghiệm thì nên phân loại lại là một ca bệnh khả năng. Hiện tại không có tiêu chuẩn rõ ràng đối với kết quả xét nghiệm SARS-CoV để khẳng định hay bác bỏ chẩn đoán SARS.

Kết quả xét nghiệm dương tính đối với các tác nhân đã biết khác có khả năng gây viêm phổi không điển hình như *Legionella pneumophila*, các

virus cúm và á cúm, *Mycoplasma pneumoniae* v.v. có thể đóng vai trò tiêu chuẩn loại trừ: theo định nghĩa ca bệnh, nên loại trừ một ca bệnh nếu một chẩn đoán thay thế có thể lý giải toàn bộ tình trạng bệnh. Tuy nhiên, phải loại trừ hoàn toàn khả năng nhiễm trùng kép.

Các xét nghiệm phân tử

Có thể phát hiện RNA đặc hiệu cho SARS-CoV trong nhiều loại bệnh phẩm lâm sàng như máu, phân, chất tiết hô hấp hoặc các dịch cơ thể bằng phản ứng chuỗi polymerase (PCR). Một số cách thức tiến hành PCR do các thành viên của mạng lưới xét nghiệm WHO phát triển hiện sẵn có trên website của WHO (<http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>). Hơn nữa, kit xét nghiệm RT-PCR 5'-nuclease chứa đoạn môi và chứng dương tính và âm tính do Viện Bernhard Nocht (<http://www.bni-hamburg.de/>; Drosten et al.) phát triển hiện sẵn có trên thị trường (<http://www.artus-biotech.de>). Một chế phẩm tiêu chuẩn bất hoạt cũng sẵn có cho các mục đích chẩn đoán thông qua Mạng lưới Âu châu đối với các Nhiễm trùng Virus Nhập nội (ENIVD; <http://www.enivd.de>). ENIVD cũng đang chuẩn bị một kế hoạch tiếp cận chất lượng ngoại thương quốc tế đối với các thử nghiệm SARS-CoV.

Dù đôi khi có độ nhạy cao, các xét nghiệm PCR hiện có không thể loại trừ một cách chắc chắn sự có mặt của virus SARS ở bệnh nhân (Peiris, McIntosh, Poon). Mặt khác, sự nhiễm bản mẫu ở phòng xét nghiệm có thể dẫn đến kết quả dương tính giả. Vì vậy WHO đã đưa ra những hướng dẫn nghiêm ngặt về kiểm soát chất lượng phòng xét nghiệm và làm xét nghiệm khẳng định (<http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>).

Một kết quả PCR dương tính chắc chắn chỉ điểm rằng có vật chất di truyền (RNA) của SARS-CoV trong mẫu. Tuy nhiên nó không có nghĩa

rằng virus hiện diện gây nhiễm bệnh, hoặc rằng nó hiện diện với số lượng đủ lớn để gây nhiễm cho người khác.

Kết quả PCR âm tính không loại trừ được SARS. Bên cạnh khả năng có được kết quả xét nghiệm âm tính giả, không chính xác (như do thiếu độ nhạy), có thể bệnh phẩm thu thập không đúng vào lúc virus hoặc vật chất di truyền của nó có mặt.

Hiện nay, người ta đang nỗ lực cải thiện độ nhạy của các thử nghiệm PCR nhằm tăng ý nghĩa lâm sàng. Một cách tiếp cận là làm khuếch đại một gen khác của SARS-CoV hơn là dùng gen polymerase như hiện nay; do cách thức sao mã đơn nhất của các coronavirus, PCR nhằm vào nucleoprotein có thể có độ nhạy cao hơn (Lai). Trong khi phương pháp PCR này đang được đánh giá, cách tiến hành hiện đã sẵn có ở Viện Bernhard Nocht.

Phân lập virus

Có thể phát hiện sự có mặt của virus gây nhiễm bệnh bằng cách nuôi cấy tế bào thích hợp (như tế bào Vero) với bệnh phẩm của bệnh nhân (như chất tiết hô hấp, máu hoặc phân) và nhân virus in vitro. Khi đã phân lập được, phải xác định virus có phải là SARS-CoV không bằng các xét nghiệm chuyên sâu. Nuôi cấy tế bào là một xét nghiệm đòi hỏi khắt khe, nhưng hiện nay (với ngoại lệ các thử nghiệm động vật) là cách duy nhất để chứng minh sự tồn tại của virus sống. Nó phải tiến hành dưới các điều kiện độ an toàn sinh học (BSL) tối thiểu ở mức độ 3. Kết quả nuôi cấy tế bào dương tính chỉ ra sự có mặt của SARS-CoV sống trong mẫu xét nghiệm. Kết quả nuôi cấy tế bào âm tính không loại trừ được SARS (xem kết quả xét nghiệm PCR âm tính).

Phát hiện kháng thể

Nhiều phương pháp đưa ra khả năng phát hiện kháng thể sinh ra trong đáp ứng với nhiễm SARS-CoV. Các loại kháng thể khác nhau (IgM và IgG) xuất hiện và thay đổi nồng độ trong quá trình nhiễm trùng. Có thể không phát hiện được các kháng thể này trong các giai đoạn sớm của nhiễm trùng. IgG thường vẫn phát hiện được sau khi đã hết nhiễm trùng (Li).

Các xét nghiệm sau đây đã được phát triển:

- Thử nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn men (ELISA): một xét nghiệm phát hiện hỗn hợp kháng thể IgM và IgG trong huyết thanh bệnh nhân SARS và chắc chắn có được kết quả dương tính vào xung quanh ngày thứ 21 sau khởi phát bệnh.
- Thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang (IFA): Thử nghiệm này cần dùng tế bào đã nhiễm SARS-CoV cố định trên một tiêu bản hiển vi; kháng thể của bệnh nhân gắn với kháng nguyên virus và được phát hiện bằng kháng thể thứ cấp kháng IgM hoặc IgG hoặc cả hai gắn huỳnh quang miễn dịch, thông qua việc sử dụng kính hiển vi huỳnh quang miễn dịch. Diễn hình thì IFA có được kết quả dương tính sau khoảng 10 ngày sau khi khởi phát bệnh. Kết quả có thể lượng hóa bằng chuẩn độ hàng loạt huyết thanh bệnh nhân. Trên thị trường hiện có sẵn IFA cho SARS-CoV do Euroimmun AG (Seekamp 31, D-23560 Lÿbeck, Germany; <http://www.euroimmun.de/>) sản xuất để phát hiện kháng thể IgG và IgM đối với SARS-CoV.
- Xét nghiệm trung hòa (NT): Xét nghiệm này đánh giá và định lượng - bằng cách chuẩn độ - khả năng trung hòa của huyết thanh bệnh nhân đối với tính gây nhiễm của SARS-CoV trên nuôi cấy tế bào. Vì thế NT có nhiều khả năng là tương quan tốt nhất đối với tính miễn dịch. Tuy

nhiên, do dùng virus có tính gây nhiễm, NT bị hạn chế ở những cơ sở có độ an toàn sinh học mức độ 3 [BSL-3].

Phiên giải kết quả

Kết quả xét nghiệm kháng thể dương tính chỉ điểm có nhiễm SARS-CoV trước đó. Chuyển đảo huyết thanh từ âm tính sang dương tính hoặc tăng hiệu giá kháng thể lên bốn lần từ huyết thanh giai đoạn cấp đến huyết thanh giai đoạn phục hồi bệnh chỉ điểm có nhiễm trùng mới đây. Một kết quả xét nghiệm kháng thể âm tính sau 21 ngày kể từ khởi phát bệnh có nhiều khả năng chỉ điểm không có nhiễm trùng SARS-CoV. Cho đến giờ dường như không có tư liệu về tỉ lệ hiện mắc huyết thanh kháng SARS-CoV trong các quần thể chúng đã được sàng lọc. Việc xét nghiệm kháng thể cho phép chẩn đoán gián tiếp nhiễm trùng SARS-CoV và không thích hợp cho giai đoạn cấp của bệnh; nó có lợi điểm là khá độc lập với loại mẫu và thời gian lấy mẫu, trái với các phương pháp phát hiện virus khác.

Các hạn chế

Tất cả các xét nghiệm tìm SARS-CoV sẵn có tới nay đều có hạn chế. Vì thế cần hết sức thận trọng khi đưa ra quyết định xử trí dựa trên các kết quả xét nghiệm virus học. Chi tiết hơn, xem WHO Update 39, "Rất thận trọng khi dùng các xét nghiệm chẩn đoán": http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_25/en/. Đặc biệt là các kết quả âm tính giả (do độ nhạy thấp, loại mẫu hoặc thời gian lấy mẫu không thích hợp, v.v.) có thể dẫn đến một cảm giác an toàn giả; trong trường hợp xấu nhất, nó có thể làm cho những người mang virus SARS sẽ thoát khỏi không bị phát hiện và có thể làm lây cho người khác.

Để giúp tìm hiểu tốt hơn về SARS, WHO khuyến cáo lưu trữ các mẫu liên tiếp lấy từ bệnh nhân SARS nghi ngờ hay khả nhiễm - và cũng lấy từ người tiếp xúc gần bản thân không bị ốm - để dùng trong tương lai. Điều

này đặc biệt quan trọng đối với những ca bệnh đầu tiên đã nhận biết được ở các nước không báo cáo có SARS trước đó. Cũng nên thu thập dữ liệu về bệnh sử lâm sàng và tiền sử tiếp xúc để tìm hiểu tốt hơn mô hình phát tán virus và thời gian lây truyền. Những mẫu của bệnh nhân như thế nên lấy sao cho phù hợp với các thử nghiệm nuôi cấy virus, PCR, phát hiện kháng nguyên, nhuộm miễn dịch và xét nghiệm kháng thể huyết thanh học. Chi tiết hơn, tham khảo " Lấy mẫu để xét nghiệm chẩn đoán Hội chứng Hô hấp Cấp Nặng (SARS)" (<http://www.who.int/csr/sars/sampling/en/>). WHO cũng khuyến khích mỗi nước chọn một phòng xét nghiệm tham vấn để nghiên cứu và/hoặc tập trung mẫu của các bệnh nhân có khả năng SARS.

Xem xét Độ an toàn sinh học

Cho đến nay, không một trường hợp nhiễm trùng SARS-CoV nào liên quan đến phòng xét nghiệm được báo cáo. Tuy nhiên, WHO đã ra hướng dẫn về an toàn sinh học đối với việc xử lý bệnh phẩm lâm sàng liên quan đến các ca bệnh SARS và các chất sinh ra do nghiên cứu SARS tại phòng xét nghiệm (ngày 25 tháng Tư 2003; xem http://www.who.int/csr/sars/biosafety2003_04_25/en/) . Phải tiến hành các biện pháp thích hợp để phòng nguy cơ lan rộng do giọt nhỏ, không khí, và/hoặc từ các bề mặt và các vật thể bị nhiễm trùng, đặc biệt nhấn mạnh việc tránh vô ý tạo hơi khí dung.

Đối với việc xét nghiệm các mẫu huyết thanh và máu trong chẩn đoán thường qui, các thao tác liên quan đến tiêu thể virus bất hoạt (đã li giải, cố định hoặc nếu không thì đã xử lý) đã biết và/hoặc các tiểu phần không hoàn chỉnh, không gây lây nhiễm của genom virus, xét nghiệm nuôi cấy nấm và vi khuẩn thường qui, và cuối cùng là đóng gói bệnh phẩm (đã cho vào đồ chứa bịt kín và không nhiễm bẩn) để vận chuyển đến các phòng xét nghiệm chẩn đoán làm các xét nghiệm bổ sung thì các cơ sở có độ an

toàn sinh học mức độ 2 [BSL-2] với thực hành làm việc BSL-2 thích hợp là đủ. Tất cả các biện pháp kỹ thuật có thể tạo khí dung nên tiến hành trong một buồng an toàn sinh học, và nhân viên phòng xét nghiệm nên mang phòng hộ mắt và khẩu trang phẫu thuật ngoài những trang bị bảo hộ tiêu chuẩn như găng, v.v.

Nuôi cấy tế bào có tác nhân gây bệnh in vitro và các thao tác liên quan đến sự phát triển hoặc tập trung tác nhân gây bệnh: cần các cơ sở độ an toàn sinh học mức độ 3 [BSL-3] với thực hành làm việc BSL-3.

Qui định Hàng hóa Nguy hiểm hiện nay (2003) của Hiệp hội Vận tải Hàng không Quốc tế (IATA) cho phép vận chuyển các bệnh phẩm đã biết hoặc nghi ngờ có chứa tác nhân SARS dưới dạng "Các mẫu Chẩn đoán" UN 3373 khi chúng được vận chuyển với mục đích chẩn đoán hoặc nghiên cứu. Các bệnh phẩm vận chuyển với mục đích khác, và nuôi cấy chuẩn bị để tạo bệnh nguyên có chủ ý thì phải vận chuyển dưới dạng UN 2814 và dán nhãn: "Chất gây nhiễm bệnh, ảnh hưởng đến con người (virus Hội chứng Hô hấp Cấp Nặng)". Tất cả các mẫu được vận chuyển (UN3373 hay UN 2814) phải được đóng gói ba lần gồm ba lớp bao bì.

Có thể tìm thấy thông tin chi tiết hơn nữa về các cơ sở đóng gói và thực hành an toàn sinh học ở Sách hướng dẫn An toàn sinh học Phòng xét nghiệm của WHO, ấn bản lần thứ hai có sửa chữa, hiện có ở website của WHO:

<http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labbiosafety.pdf>

Triển vọng

Ngoài việc cho phép chẩn đoán nhiễm trùng SARS, các xét nghiệm chẩn đoán sẵn có sẽ giúp giải đáp những câu hỏi quan trọng như thời gian virus phát tán (và thời gian lây nhiễm) trong thời kì lành bệnh, sự xuất hiện

virus trong các dịch cơ thể và chất thải khác nhau, và sự có mặt của virus phát tán trong giai đoạn ủ bệnh.

Cho đến khi các xét nghiệm SARS-CoV được tiêu chuẩn hóa và đảm bảo chất lượng nhất định, vẫn phải sử dụng kết quả xét nghiệm với sự thận trọng cao nhất trong các tình huống lâm sàng. Nên kiểm tra cẩn thận các khuyến cáo cập nhật của WHO và của các tổ chức trong nước có liên quan đến cung cấp và sử dụng các xét nghiệm này. Nếu nghi ngờ, nên tìm kiếm lời khuyên từ các phòng xét nghiệm tham vấn (xem <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>)

Các sự kiện diễn ra gần đây ở Canada một lần nữa khẳng định sự cấp thiết phải đưa ra được các phương pháp tiên tiến và chuẩn mực (Vụ dịch ở British Columbia, Canada không phải là SARS, báo cáo của WHO); mọi xét nghiệm cận lâm sàng dành cho SARS-CoV cần được xem xét đánh giá cẩn thận trước khi công bố kết quả. Bởi các coronavirus ở người trước đây không được chú ý đến nên còn nhiều vấn đề cần nghiên cứu về dịch tễ học và lâm sàng của chúng và luôn phải cẩn thận để tránh nhầm lẫn do độ nhạy thấp của các xét nghiệm hiện có.

Bảng, Hình

Bảng 1: Các xét nghiệm chẩn đoán coronavirus liên quan SARS sẵn có hiện nay (tháng Bảy 2003)

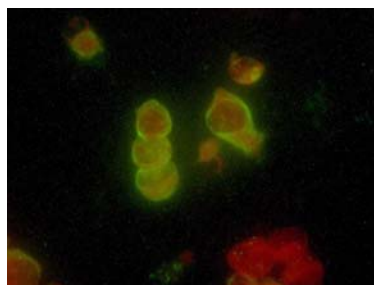
Phương pháp phát hiện	Chất/mẫu lâm sàng	Chi tiết kỹ thuật	ý nghĩa chẩn đoán
Phát hiện virus			
Phân lập virus trên nuôi cấy tế	Các mẫu đường hô hấp: đờm,	Dòng tế bào thích hợp: Vero;	Chỉ ra sự có mặt của virus gây

bào	dịch rửa phế quản (BAL)	cần phải có cơ sở có độ an toàn sinh học mức 3	nhiễm; kết quả âm tính không loại trừ SARS!
Phản ứng chuỗi polymerase (PCR)	Các mẫu đường hô hấp: đờm, dịch rửa phế quản (BAL), ngoáy họng, rửa họng, phân	Các trình tự môi và qui trình khác nhau có sẵn tại website* của WHO	Chỉ ra sự có mặt của genom virus, không nhất thiết là virus gây nhiễm; kết quả âm tính không loại trừ SARS!*
Phát hiện kháng thể			
Thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang (IFA)	Huyết thanh	Để phát hiện kháng thể IgG hoặc IgM đặc hiệu hoặc cả hai	IgM IFA thường dương tính từ ngày thứ 10 sau khởi phát triệu chứng
Thử nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn men (ELISA)	Huyết thanh	Có thể thiết kế để phát hiện kháng thể IgG hoặc IgM đặc hiệu hoặc cả hai	Thường dương tính từ ngày thứ 21 sau khởi phát triệu chứng
Xét nghiệm trung hòa (NT)	Huyết thanh	Cần cơ sở có độ an toàn sinh học mức độ 3 (virus	Đang xem xét; chỉ dùng cho nghiên cứu

		“sống”)	
<p>Xem thêm: ”Hội chứng Hô hấp Cấp Nặng (SARS): Các xét nghiệm chẩn đoán” (http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/)</p>			
<p>*xem “Các đoạn mồi PCR tìm SARS được phát triển bởi Các phòng xét nghiệm kết nối mạng của WHO” (http://www.who.int/csr/sars/primers/en/) và “Khuyến cáo đối với việc xét nghiệm bằng PCR tìm sự có mặt của RNA coronavirus SARS” (http://www.who.int/csr/sars/coronarecommendations/en/)</p>			

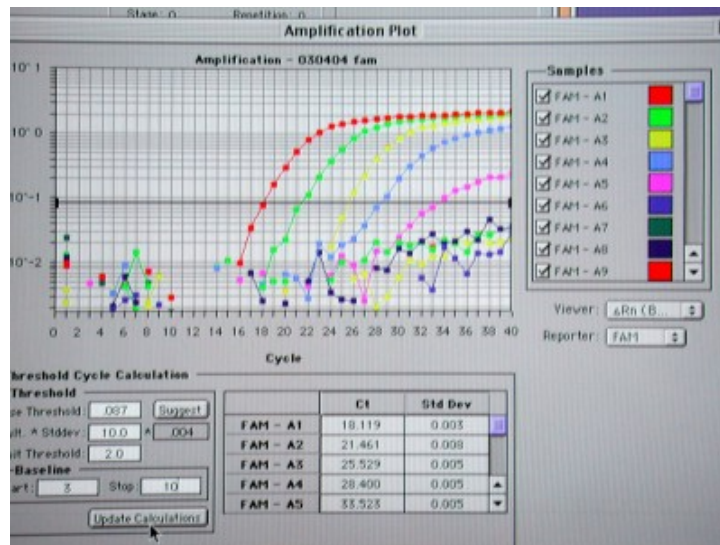
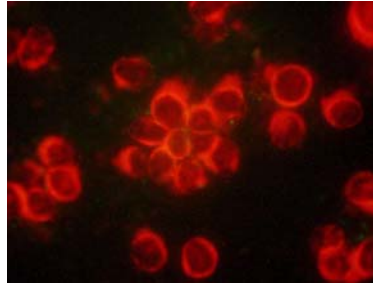
Hình 1. Thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang (IFA): tế bào Vero nhiễm SARS-CoV ủ với huyết thanh bệnh nhân (pha loãng 1:50) lấy sau khởi phát triệu chứng 11 ngày, cho thấy có huỳnh quang trong bào tương. (Nguồn: Viện Virus học Y học, Giám đốc: W. Doerr)

http://www.sarsreference.com/archive/verocells_patientserum.jpg



Hình 2. Thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang (IFA): tế bào Vero nhiễm SARS-CoV ủ với huyết thanh chứng âm tính. (Nguồn: Viện Virus học Y học, Giám đốc: W. Doerr)

http://www.sarsreference.com/archive/verocells_controlserum.jpg



Hình 3. Biểu đồ khuếch đại của PCR thời gian thực “TaqMan” (5’ nuclease) để phát hiện RNA SARS-CoV trong các mẫu lâm sàng. Đây là một thử nghiệm được dùng rộng rãi, phát triển bởi BNI. Các đoạn môi và đoạn dò gắn huỳnh quang định khu trên gen polymerase của SARS-CoV (Nguồn ảnh: Viện Virus học Y học, Giám đốc: W. Doerr)

Tài liệu tham khảo

1. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
2. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. Adv.Virus Res. 1997; 48:1-100.

3. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N.Engl.J.Med.* 2003; 349:508-509.

4. McIntosh K. The SARS coronavirus: rapid diagnostics in the limelight. *Clin Chem* 2003; 49: 845-6.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12765977>

5. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

6. Poon LL, Wong OK, Luk W, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Rapid diagnosis of a coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Chem* 2003; 49: 953-5. Erratum in: *Clin Chem.* 2003 Jul;49(7):1234. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12765993>

7. WHO Update 71. Status of diagnostic tests, training course in China. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_02a/en

8. WHO. Outbreak in British Columbia, Canada is not SARS.

http://www.who.int/csr/don/2003_08_25a/en/

Chương 8: Biểu hiện Lâm sàng và Chẩn đoán

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

Không có xét nghiệm đơn nhất dùng để chẩn đoán được SARS với một mức độ chính xác phải chăng. Vì vậy chẩn đoán vẫn phải dựa vào thăm khám lâm sàng với sự hỗ trợ của các định nghĩa ca bệnh có đề cập đến tiền sử đi lại. Những triệu chứng ban đầu của SARS không đặc hiệu, làm cho chẩn đoán phân biệt phức tạp. Tuy nhiên một số đặc điểm trong tiền sử, thăm khám lâm sàng, các kết quả X quang và xét nghiệm sẽ giúp các nhà lâm sàng có thể chẩn đoán SARS, thậm chí cả khi tiền sử tiếp xúc không chắc chắn. Các đặc điểm này được mô tả dưới đây.

Biểu hiện Lâm sàng

Triệu chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân SARS là sốt với thân nhiệt > 38,0°C (100,4°F). Vì thế sốt là tiêu chuẩn chính trong định nghĩa ca bệnh SARS nghi ngờ hay khả nhiễm hiện hành của WHO. Tuy nhiên, có thể không có sốt trong giai đoạn sớm của bệnh và ở những người có bệnh kèm theo nên bị mất khả năng sốt.

Sốt hay kèm theo các triệu chứng khác bao gồm gai rét, rét run, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi và đau cơ (CDC, Lee, Tsang, Peiris, Chan-Yeung, Donnelly, Booth). Tần số các triệu chứng này trong các thuần tập khác nhau được trình bày trong bảng 1. Như vậy thì các triệu chứng ban đầu có lẽ giống như trong các thể khác của "viêm phổi không điển hình" vốn thường do các loài legionella, mycoplasma và chlamydia gây ra.

Ho đờm, đau họng, chảy mũi, buồn nôn và nôn ít gặp hơn (Lee, Booth). Có thể nghe thấy ran nổ ở đáy phổi. Nói chung không có tiếng thổi rít. ỉa chảy dường như chỉ là triệu chứng nổi bật trong ổ dịch bùng phát ở Amoy

Gardens Hồng Kông (Peiris 2003b). Trong các thuần tập khác đã công bố cho đến nay, ỉa chảy ít gặp hơn.

Bảng 1- Các triệu chứng lâm sàng khi khám ban đầu (theo %)

	Lee và cs n = 138	Peiris và cs n = 50	Donnelly và cs n > 1250	Booth và cs n = 144
Sốt	100	100	94	99
Gai rét hoặc rét run	73	74	65*	28*
Ho	57	62	50	69
Đau cơ	61	54	51	49
Mệt mỏi	không có thông tin	50	64	31
Chảy mũi	23	24	25	2
Đau họng	23	20	23	12
Thở nông	không có thông tin	20	31	không có thông tin
Ỉa chảy	20	10	27	24
Đau đầu	56	20	50	35
* gai rét				

Còn chưa rõ nhiễm trùng không triệu chứng có thể xuất hiện ở mức độ nào. Một mô tả toàn diện phổ bệnh SARS lâm sàng phụ thuộc vào các cuộc điều tra huyết thanh lớn trong các quần thể có virus SARS lan truyền đến.

Các Biểu hiện Huyết học

Trong cả quá trình diễn biến bệnh, các trị số huyết học bất thường là phổ biến. Những nghiên cứu đầu tiên đã cho thấy sự giảm bạch cầu lymphô và giảm tiểu cầu hay gặp ở các bệnh nhân SARS (Tsang, Lee, Poutanen). Hiện nay có một nghiên cứu phân tích các thay đổi huyết học trong SARS chi tiết hơn (Wong R). Giảm bạch cầu lymphô tiến triển ở máu ngoại vi của 153/157 (98%) các bệnh nhân SARS, đạt tới điểm thấp nhất trong tuần thứ hai. Giảm bạch cầu lymphô cũng thấy ở các cơ quan máu-bạch huyết lúc khám nghiệm sau khi chết. Số tế bào lymphô nói chung hồi phục trong tuần thứ ba, nhưng khoảng 30% các bệnh nhân vẫn giảm bạch cầu lymphô tới tuần thứ năm ở bệnh nhân SARS.

Phần lớn các bệnh nhân giảm số tế bào T CD4 và CD8 trong giai đoạn sớm của bệnh, với số lượng tế bào T CD4 và CD8 trung bình tương ứng là 287 tế bào/ μ l (bình thường: 410 đến 1590 tế bào/ μ l) và 242 tế bào/ μ l (bình thường: 62 đến 559 tế bào/ μ l). Giảm số lượng tế bào lymphô CD4 và CD8 lúc khám ban đầu liên quan tới kết cục xấu trong nghiên cứu này (Wong R).

Giảm bạch cầu tạm thời thấy ở 64% bệnh nhân trong tuần đầu của bệnh. Tuy nhiên, trong tuần thứ hai và tuần thứ ba của bệnh, 61% có tăng bạch cầu. Tăng bạch cầu trung tính ($> 7500/\mu$ l) gặp ở 82% bệnh nhân, có lẽ phản ánh việc sử dụng rộng rãi corticosteroid.

Nói chung, 55% bệnh nhân có giảm tiểu cầu tự giới hạn, có thể do cơ chế miễn dịch. Trừ ngoại lệ 2% bệnh nhân, mức độ giảm tiểu cầu là nhẹ (số

lượng tiểu cầu > 50000/ μ l), xuống đến mức thấp ở cuối tuần thứ nhất. Không có bệnh nhân nào chảy máu nhiều hoặc cần truyền tiểu cầu (Wong R).

Các đặc điểm khác về xét nghiệm

Các bất thường điện giải và sinh hóa hay gặp bao gồm tăng mức lactate dehydrogenase (LDH), aspartate và alanine aminotransferase và creatine kinase (Lee, Tsang, Poutanen, Peiris, Booth; Bảng 2). Vì mức lactate dehydrogenase tăng cao thường thấy kèm theo hủy hoại mô, một số tác giả đề xuất rằng phát hiện này chỉ điểm tổn thương phổi lan rộng (Lee). Tuy nhiên, dường như có nhiều khả năng mức lactate dehydrogenase và transaminase tăng cao có thể, ít nhiều là hậu quả thứ phát của tán huyết khi điều trị ribavirin (Booth). Trong một phân tích đa biến, LDH tăng cao là một yếu tố dự báo độc lập cho kết cục xấu của bệnh nhân SARS (Lee).

Một tỉ lệ lớn các bệnh nhân có hạ mức calci, phospho, magne, natri và kali (Lee, Peiris, Booth). Những bất thường này có xu hướng xấu đi trong thời gian nằm viện. Cũng vẫn chưa rõ liệu những thay đổi này có phản ánh diễn biến tự nhiên của nhiễm trùng hay nó là thứ phát do ảnh hưởng của việc điều trị bằng ribavirin hoặc các thuốc khác có ảnh hưởng đến chức năng ống thận (Booth).

Rõ ràng là các thông số đông máu (thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần, tỉ suất chuẩn hóa quốc tế, và D-dimer) có thể bị rối loạn ở một số lượng lớn các bệnh nhân (Lee).

Bảng 2 - Đặc điểm xét nghiệm lúc khám ban đầu (theo %)

	Lee và cs n = 138	Peiris và cs n = 50

Giảm bạch cầu ($< 3,5 \times 10^9/l$)	34	26
Giảm bạch cầu lymphô ($< 1,0 \times 10^9/l$)	70	68
Giảm tiểu cầu	45	40
Alanine aminotransferase ↑	23	34
Creatine kinase ↑	32	26
LDH ↑	71	không có
Giảm natri máu	20	không có
Giảm kali máu	25	không có
Mức D-dimer ↑	45	không có
Thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần kéo dài	43	không có
không có: không có dữ liệu		

Bệnh cảnh không điển hình

Bệnh nhân SARS không được nhận biết hoặc chẩn đoán bị bỏ sót, nếu không được phát hiện trong một khoảng thời gian trễ chấp nhận được, thì sẽ trở thành nguồn gốc của những vụ siêu lan truyền như những gì được báo cáo từ Singapore, Hồng Kông, Toronto, và Đài Loan (xem thêm Chương 3: Lây truyền và Chương 4: Dịch tễ học).

Có một số báo cáo về bệnh cảnh lâm sàng không điển hình của SARS. Bệnh nhân có thể không sốt, hoặc có ỉa chảy nhưng không viêm phổi (Hon). Fisher và cs mô tả bốn bệnh nhân có bệnh cảnh không điển hình sau này được chẩn đoán là SARS, nhấn mạnh những khó khăn trong việc

định bệnh SARS khi không có xét nghiệm chẩn đoán đáng tin cậy. Khi nhập viện, các bệnh nhân này không sốt kiểu điển hình của SARS ($> 38^0$) vì có bệnh mạn tính kèm theo (Bảng 3). Điều này gợi lên câu hỏi về độ nhạy của việc theo dõi nhiệt độ dùng làm công cụ sàng lọc. Chỉ một thời gian sau, bệnh nhân mới có sốt với tình trạng lâm sàng và X quang xấu đi, cuối cùng thỏa mãn các tiêu chuẩn của SARS. Tuy nhiên, cả bốn bệnh nhân này đều có giảm bạch cầu lymphô và tăng nồng độ lactate dehydrogenase huyết thanh. Những bất thường không đặc hiệu này có thể cảnh báo cho các bác sĩ ở vùng có bệnh về bệnh cảnh không điển hình (Fisher).

Như thế, bệnh cảnh SARS không điển hình là mối đe dọa đối với bệnh nhân, nhân viên và người thăm. Định nghĩa ca bệnh của WHO là một công cụ dịch tễ học hữu ích; tuy nhiên, nó không thay thế được sự đánh giá tỉ mỉ hàng ngày các bệnh nhân có triệu chứng của SARS về lâm sàng, xét nghiệm, X quang (Fisher).

*Bảng 3: Các đặc điểm của bốn bệnh nhân có bệnh cảnh SARS không điển hình**

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4
Tuổi (năm)	71	43	78	63
Thời gian cho đến lúc cách li (giờ)	3	8	4	12
Nhiệt độ khi nhập viện (0C)	38,7	37,3	36,3	36,0

Bạch cầu (10 ⁹ /l)	4,5	19,3	11,2	9,3
Tế bào lymphô (10 ⁹ /l)	0,78	0,94	0,69	0,63
LDH (IU/l)	747	2513	1032	1770
Chẩn đoán ban đầu	Có thể suy tim ứ máu	Viêm phổi hai bên, có thể do vi khuẩn	Đợt cấp của bệnh phổi mạn, có thể suy tim ứ máu	Suy tim ứ máu
Bệnh tật kèm theo	Đái đường, bệnh tim thiếu máu	Tăng huyết áp	Bệnh mô liên kết đang điều trị steroid, bệnh tim thiếu máu	Bệnh tim thiếu máu
Kết cục	Sống	Chết	Chết	Chết
* dựa theo Fisher và cs có sửa đổi				

Các bất thường X quang phổi

Hình ảnh đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán SARS và theo dõi đáp ứng với điều trị. Khu trú chủ yếu vùng ngoại vi, cách thức tiến triển từ mờ khoang chứa khí kiểu ổ ở một bên tới nhiều ổ ở một bên hoặc tổn thương hai bên trong quá trình điều trị, và không có hình ảnh hang, không

có hạch to, và không có tràn dịch màng phổi là những đặc điểm X quang khá đặc trưng (Wong 2003b).

X quang phổi

Vào lúc khởi phát sốt, 70-80% bệnh nhân có X quang phổi bất thường (Booth, Wong 2003b, Peiris 2003b). Nên để ý rằng trong một số các ca bệnh, X quang phổi có thể bình thường trong giai đoạn trước sốt, cũng như trong suốt cả quá trình diễn biến bệnh. Trong những trường hợp khác, X quang có thể có biến đổi viêm phổi từ trước sốt (Rainer), nhất là ở những người có bệnh tật kèm theo làm suy giảm khả năng sốt lên (Fisher 2003a).

Đặc điểm X quang phổi điển hình bắt đầu bằng đốm mờ nhỏ, một bên, tiến triển trong 1-2 ngày thành hai bên và lan tỏa, có thâm nhiễm kẽ hoặc hợp lưu. Cuối cùng xuất hiện mờ khoang chứa khí trong quá trình diễn biến bệnh. ở những bệnh nhân lâm sàng xấu đi, mờ khoang chứa khí có thể tăng lên về kích thước, mức độ lan rộng và độ nặng (Tsang, Lee).

Trong thuần tập lớn đầu tiên của Hồng Kông, 55% bệnh nhân có tổn thương kiểu ổ ở một bên và 45% có tổn thương đa ổ hoặc một bên hoặc hai bên vào lúc khởi phát sốt (Lee). Trong một thuần tập tiến cứu, tổn thương ban đầu giới hạn ở một vùng phổi chiếm 49% và ở nhiều vùng phổi chiếm 21% các bệnh nhân (Peiris 2003b).

Biến đổi trên X quang ban đầu có lẽ không phân biệt được với những biến đổi viêm phế quản phổi do các căn nguyên khác. Nhóm nghiên cứu từ Hồng Kông gợi ý rằng X quang phổi có thể đưa ra những đầu mối chẩn đoán quan trọng, nhất là khi sau khoảng một tuần mà những vùng đông đặc một bên, chủ yếu ở ngoại vi, tiến triển thành đông đặc dạng đốm hai bên, và khi mà mức lan rộng của vùng mờ của phổi tương quan với sự xấu đi của chức năng hô hấp (Lee).

Dường như có tổn thương chủ yếu ở vùng ngoại vi. Thường không có tràn dịch màng phổi, không có tạo hang và không có hạch to rốn phổi. Các triệu chứng hô hấp và các triệu chứng nghe phổi có thể nhẹ một cách không tương xứng với các dấu hiệu trên X quang phổi (Lee).

Một nghiên cứu lớn tập trung vào hình ảnh X quang và cách tiến triển (Wong 2003b). Trong thuần tập 138 bệnh nhân này, người ta nhận thấy có 4 dạng thức tiến triển trên X quang: loại 1 (sự xấu đi ban đầu về X quang đạt mức độ đỉnh, sau đó có sự cải thiện về X quang) chiếm 70,3%, loại 2 (biến đổi X quang dao động) chiếm 17,4%, loại 3 (hình ảnh X quang hằng định) chiếm 7,3%, và loại 4 (hình ảnh X quang tiến triển xấu dần) chiếm 5,1% bệnh nhân. Những biểu hiện trong giai đoạn xấu đi là phù hợp với đặc điểm X quang của hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển.

CT Scan

Bất thường chủ yếu thấy trên CT Scan ban đầu là các vùng đông đặc dạng ổ dưới màng phổi với hình phế quản chứa khí và hình mờ kiểu kính mài (Tsang). Thường hay bị thùy dưới, nhất là trong các giai đoạn sớm. Bệnh nhân - trong những ca bệnh nặng - càng nhiều khả năng tổn thương hai bên (Wong 2003a). Tổn thương có xu hướng ở vùng ngoại vi và nhỏ hơn khi phổi bị nhẹ hơn, và cũng gợi ý giai đoạn bệnh sớm hơn. Trong những ca bệnh nặng hơn, có những tổn thương lớn hơn (> 3 cm) ở vùng trung tâm, quanh rốn phổi. Phần lớn các tổn thương là một vùng hình mờ dạng kính mài kèm theo đông đặc hoặc không. Các đặc điểm khác bao gồm dày trong tiểu thùy, dày gian vách tiểu thùy, dạng gạch lát và giãn phế quản (Wong 2003a). Nói chung không thấy giãn phế quản lộ rõ (Lee).

Về mặt X quang, SARS không thể phân biệt được với các thể viêm phổi nặng khác. Nó cũng có diện mạo CT giống các tình trạng bệnh khác có

gây bệnh khoang chứa khí dưới màng phổi, như viêm phổi trong viêm tiểu phế quản tắc nghẽn và viêm phổi kẽ cấp tính (Tsang).

Các nhà X quang của Bệnh viện Hoàng tử xứ Wales ở Hồng Kông khuyến nghị trình tự chẩn đoán hình ảnh các bệnh nhân nghi ngờ SARS như sau (Wong 2003a):

a) Bệnh nhân có triệu chứng và dấu hiệu phù hợp với SARS và có các bất thường trên X quang phổi được theo dõi bằng chụp X quang hàng loạt: Không cần CT scan để chẩn đoán.

b) Bệnh nhân có triệu chứng và dấu hiệu phù hợp với SARS và có X quang phổi bình thường: sẽ chụp CT lớp mỏng để khẳng định chẩn đoán; Sau đó sẽ tiến hành chụp X quang hàng loạt để theo dõi.

Chẩn đoán

Xác định các bệnh nhân đang nằm viện bị SARS là khó khăn, nhất là khi không biết được mối liên hệ dịch tễ và khi có các triệu chứng không đặc hiệu. Bệnh nhân SARS có thể có các triệu chứng thông thường như các bệnh nhân nằm viện (như sốt hoặc các tiền chứng đau đầu, mệt mỏi, và đau cơ), và xét nghiệm chẩn đoán để phát hiện các ca bệnh thì bị hạn chế (MMWR 52: 547-50). Trừ phi có các xét nghiệm đặc hiệu (PCR, phát hiện kháng thể SARS; xem Chương 7: Các xét nghiệm Chẩn đoán) khẳng định nghi ngờ ban đầu về nhiễm SARS, chẩn đoán SARS vẫn dựa trên các biểu hiện lâm sàng của một viêm phổi không điển hình không qui được về căn nguyên nào khác, cũng như một tiền sử phơi nhiễm với một ca bệnh SARS nghi ngờ hay khả nhiễm, hoặc phơi nhiễm với chất tiết hô hấp hay các dịch cơ thể khác của họ.

Như đã đề cập ở trên, trong các giai đoạn sớm, có lẽ khó phân biệt được SARS với các nhiễm virus khác, nhất là khi triệu chứng không đặc hiệu (Rainer). Xét nghiệm chẩn đoán ban đầu đối với bệnh nhân nghi ngờ

SARS nên có X quang phổi, đo độ bão hòa oxy qua da, cấy máu, đờm và nước tiểu tìm vi khuẩn, huyết thanh tìm mycoplasma, chlamydia, influenza, parainfluenza, virus hợp bào hô hấp và các adenovirus, hút dịch tị hầu để cấy tìm virus, và làm phiến đồ đờm trực tiếp có nhuộm bạc để tìm *Pneumocystis jiroveci*. Cũng nên xem xét việc lấy mẫu xét nghiệm kháng nguyên Legionella và kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu (CDC, <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnosis.htm>).

Hình ảnh X quang các hình mờ khoang chứa khí vùng ngoại vi không thể phân biệt được với các nguyên nhân khác gây viêm phổi không điển hình, như Mycoplasma, Chlamydia và Legionella, và lẫn với các dạng viêm phổi do virus khác. Sự có mặt của hình mờ khoang chứa khí trên X quang phổi đã giúp ích cho việc khẳng định chẩn đoán (Wong 2003b).

Các nhà lâm sàng nên lưu lại mọi bệnh phẩm lâm sàng sẵn có (dịch tiết hô hấp, máu và huyết thanh) để xét nghiệm thêm cho đến khi có được một chẩn đoán đặc hiệu. Nên thu thập các mẫu huyết thanh giai đoạn cấp và giai đoạn lành bệnh (trên 21 ngày sau khi khởi phát triệu chứng) của từng bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn định bệnh SARS. Những chỉ dẫn chuyên biệt đối với việc thu thập bệnh phẩm từ các bệnh nhân nghi ngờ SARS hiện có trên Internet: <http://SARSreference.com/link.php?id=19>

Bảng 4: Đặc điểm của SARS giúp chẩn đoán lâm sàng (Nguồn: WHO)

SARS	Ví dụ	Chú ý
Bệnh sử	Tiền triệu kiểu cúm xuất hiện đột ngột, ho khan, triệu chứng ngoài hô hấp như ỉa chảy cũng thường gặp	Hỏi tiền sử đi lại, nằm viện và tiếp xúc với các bộ phận y tế. Không có các tiền sử này cũng không loại trừ chẩn đoán SARS
Khám lâm sàng	Không tương xứng với thay đổi trên X quang phổi	Không có biểu hiện hô hấp ở một số nhóm bệnh nhân ví dụ người già

Theo dõi tại giường	Thiếu oxy	Nhiệt độ có thể không tăng lúc nhập viện, phải đếm nhịp thở
Xét nghiệm máu	Giảm lympho	
Xét nghiệm sinh hoá	LDH tăng	Kiểm tra điện giải và chức năng gan
Chụp X quang	Thay đổi khó định loại, kiểu lốm đốm hoặc tiến triển	Có thể biểu hiện dưới dạng viêm phổi thùy, tràn khí màng phổi hoặc tràn khí trung thất
Xét nghiệm vi sinh	Tim các căn nguyên gây viêm phổi cộng đồng và viêm phổi mắc phải trong bệnh viện, kể cả viêm phổi không điển hình	Đồng nhiễm là hoàn toàn có khả năng
Xét nghiệm virus	Tim các căn nguyên gây viêm phổi không điển hình khác	Đánh giá xét nghiệm SARS một cách thận trọng
Điều trị	Hiện chưa có điều trị đặc hiệu, chú ý điều trị hỗ trợ	Không đáp ứng với điều trị kháng sinh chuẩn cho viêm phổi cộng đồng kể cả viêm phổi không điển hình là một gợi ý giúp chẩn đoán SARS

Diễn biến Lâm sàng

Thời gian ủ bệnh của SARS ngắn. Hai nghiên cứu lớn đã nhất quán ghi nhận thời gian ủ bệnh trung bình là 6 ngày (Lee, Booth). Tuy nhiên, thời gian từ lúc phơi nhiễm đến khi khởi phát triệu chứng có lẽ khá dao động, thay đổi trong khoảng từ 2 đến 16 ngày (Lee, Tsang). Điều này có lẽ phản ánh sự sai lệch trong báo cáo, các đường lây truyền khác nhau, hoặc liều lượng virus khác nhau (Donnelly). WHO vẫn tiếp tục kết luận rằng ước tính thời gian ủ bệnh tối đa đúng nhất hiện nay là 10 ngày (WHO Update 49).

Diễn biến lâm sàng của SARS rất dao động, thay đổi từ những triệu chứng nhẹ cho đến quá trình bệnh nặng có suy hô hấp và tử vong. Sự xấu đi về lâm sàng kết hợp với giảm độ bão hòa oxy cần chăm sóc tăng cường và thông khí hỗ trợ - nói chung xuất hiện sau khởi phát triệu chứng 7 đến 10 ngày (Lee, Peiris). Trong những trường hợp nặng, SARS là bệnh kịch phát, tiến triển từ trạng thái dễ chịu đến suy hô hấp cần phải đặt nội khí quản trong vòng chưa đầy 24 giờ (Tsang, Fisher).

Nghiên cứu tiến cứu đầu tiên về diễn biến lâm sàng được công bố ngày 24 tháng Năm 2003 trên Lancet (Peiris 2003b). Nghiên cứu 24 ngày này bao gồm 75 bệnh nhân ở Hồng Kông. Diễn biến lâm sàng của SARS thống nhất một cách rõ rệt trong thuần tập này, theo một dạng thức ba pha ở phần lớn các trường hợp:

1. Tuần 1 có đặc điểm sốt, đau cơ, và có các triệu chứng toàn thân khác nói chung cải thiện sau vài ngày. Về sự tiến triển của bệnh thì trừ một bệnh nhân còn tất cả đều hết sốt trong vòng 48 giờ khi dùng phác đồ điều trị tiêu chuẩn, bao gồm amoxicillin-clavulanate tĩnh mạch, azithromycin uống, ribavirin tĩnh mạch và một công thức corticosteroid phụ trợ.
2. Khi bệnh tiến triển sang tuần thứ 2, bệnh nhân thường có sốt lại, bắt đầu ỉa chảy, và giảm độ bão hòa oxy. Sốt tái phát ở 85% bệnh nhân vào thời điểm trung bình ngày thứ 8,9. Ghi nhận X quang xấu đi ở 80% vào thời điểm trung bình ngày thứ 7,4: Gần một nửa số bệnh nhân có sự chuyển vị tổn thương X quang, thấy rõ qua sự xuất hiện tổn thương mới sau khi tổn thương ban đầu đã cải thiện. Chuyển đảo huyết thanh IgG, dường như tương ứng với sự giảm tải lượng virus, có thể phát hiện được từ ngày 10 đến ngày 15. Lâm sàng xấu đi nhiều cũng xuất hiện vào lúc này.

3. 20% các bệnh nhân tiến triển đến pha thứ ba, đặc trưng bởi ARDS cần hỗ trợ thông khí. Vài bệnh nhân bị nhiễm trùng cơ hội bệnh viện trong giai đoạn tổn thương cơ quan tận và giảm nặng bạch cầu lymphô này.

Tổng cộng lại có 32% bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường vào thời điểm trung bình ngày thứ 11,0 sau khi khởi phát triệu chứng, trong số đó có 79% phải đặt ống nội khí quản vào thời điểm trung bình ngày thứ 12,9. Thời gian nằm viện trung bình của 75 bệnh nhân là 22,1 ngày, trong khi đó đối với 15 bệnh nhân bị ARDS thời gian nằm viện trung bình là 26,8 ngày. Trong thuần tập này, tỉ lệ tử vong chung là 7%.

Hai thuần tập hồi cứu ở Canada và Hồng Kông cho thấy một kết cục có thể so sánh được (Booth, Lee). Trong cả hai thuần tập, 20-23% các bệnh nhân nhập viện phải vào đơn vị chăm sóc tăng cường, và 59-69% số này được thở máy. Tỉ lệ tử vong trong các nghiên cứu này thấp hơn, thay đổi từ 3,6% (Lee) đến 6,5% (Booth) trong vòng 21 ngày đầu tiên.

Tuy nhiên, nên để ý rằng WHO đã chỉnh sửa ước tính ban đầu về tỉ suất tử vong của bệnh SARS vào ngày 7 tháng Năm (WHO Update 49). Việc chỉnh sửa dựa trên một phân tích dữ liệu mới nhất từ Canada, Trung Quốc, Đặc khu Hành chính Hồng Kông, Singapore và Việt Nam. Trên cơ sở dữ liệu chi tiết và đầy đủ hơn, và phương pháp đáng tin cậy hơn, WHO ước tính rằng tỉ suất tử vong của bệnh SARS thay đổi từ 0% đến 50% tùy thuộc nhóm tuổi bị bệnh, với ước tính chung tử vong là 14% đến 15%. Theo WHO, ước tính tỉ suất tử vong thay đổi từ 11% đến 17% ở Hồng Kông, từ 13% đến 15% ở Singapore, từ 15% đến 19% ở Canada và 5% đến 13% ở Trung Quốc.

Vài nghiên cứu đã chứng tỏ có một số yếu tố nguy cơ dẫn tới kết cục xấu. Trong phần lớn các nghiên cứu, phân tích đa biến cho thấy cao tuổi và các tình trạng bệnh tật kèm theo là các tiên liệu độc lập (Bảng 4)

Bảng 5 - Các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xấu đi về lâm sàng

Tác giả	N	Các yếu tố nguy cơ
Lee và cs	138	Cao tuổi, tăng số lượng bạch cầu trung tính, đỉnh LDH cao
Peiris 2003a	50	Cao tuổi, giảm nặng bạch cầu lymphô, alanine aminotransferase biến loạn, chậm trễ trong việc dùng ribavirin và steroid
Peiris 2003b	75	Cao tuổi, nhiễm viêm gan B mạn tính
Booth và cs	144	Đái tháo đường và các tình trạng bệnh tật kèm theo khác (có xu hướng đối với tuổi cao)
Wong và cs	157	Cao tuổi, tăng LDH
Wong và cs	31	Số lượng CD4 và CD8 thấp lúc khám ban đầu

Hiện chưa có thông tin về việc liệu đột biến độc lực của virus SARS có liên quan tới các trường hợp tử vong hay không. Việc so sánh các mẫu gen SARS phân lập được từ các trường hợp tử vong với các trường hợp nhẹ hơn sẽ xác định được các đột biến virus có thể liên quan tới sự tăng độc lực (Holmes).

Trong một số ít các bệnh nhân, đã có báo cáo các mức độ xơ hóa phổi khác nhau sau khi hồi phục. Cơ chế sinh lý bệnh của phát hiện này còn chưa rõ. Sẽ là quan trọng khi đánh giá theo dõi các bệnh nhân này để xác định hậu quả lâu dài của SARS.

Tải lượng virus và sự hủy hoại đáp ứng miễn dịch mang tính chất đáp ứng miễn dịch bệnh lí

RT-PCR định lượng từ dịch hút tị hầu cho thấy tải lượng đỉnh virus ở ngày thứ 10 và giảm xuống mức nhập viện ở ngày thứ 15 (Peiris 2003b).

Sự tăng tải lượng virus vào cuối tuần đầu của bệnh gợi ý rằng các triệu chứng và dấu hiệu (sốt tái phát, ỉa chảy, sự xấu đi của các dấu hiệu X quang) có thể liên quan với ảnh hưởng của sự nhân lên của virus và sự li giải tế bào (Peiris 2003b).

Tuy nhiên, sự xấu đi hơn nữa vào cuối tuần thứ 2, khi có một số bệnh nhân xấu đi nghiêm trọng về lâm sàng, có lẽ không liên quan với sự nhân lên của virus không kiểm soát được, mà có thể chính là do đáp ứng miễn dịch bệnh lí (Peiris 2003b). Điều giả định này được ủng hộ bởi sự giảm nhanh chóng tốc độ phát tán virus từ tị hầu, phân và nước tiểu từ ngày 10 đến ngày 21 sau khi khởi phát triệu chứng. Bên cạnh đó, gần một nửa số bệnh nhân có chuyển vị hình mờ X quang. Nếu sự hủy hoại do virus gây nên là cơ chế bệnh lí học cơ bản thì khó giải thích được dạng thức chuyển vị biến đổi X quang này (Peiris 2003b).

Tóm lại, những phát hiện này gợi ý rằng sự hủy hoại phổi trong pha này có liên quan đến đáp ứng miễn dịch bệnh lí do kết quả của đáp ứng vật chủ quá mức, hơn là do sự nhân lên không kiểm soát được của virus (Peiris 2003b).

Mô bệnh học

Sinh thiết Phổi

Xét nghiệm mô bệnh học một mẫu sinh thiết phổi của một bệnh nhân SARS cho thấy viêm kẽ nhẹ với các phế bào phế nang rải rác có tế bào trương to, bào tương bất màu lưỡng tính dạng hạt, và nhân lớn với hạt

nhân nổi rõ. Không có tế bào nào có thể vùi điển hình của nhiễm virus herpes hay adenovirus (Peiris 2003a).

Các đặc điểm sau tử vong

Đánh giá mô bệnh học mô phổi sau tử vong của các bệnh nhân chết do SARS cho thấy hủy hoại phế nang lan tràn ở các mức độ tiến triển và độ nặng khác nhau, phù hợp với các biểu hiện bệnh lí học của hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (Ksiazek, Tsang, Poutanen).

Những biến đổi bao gồm hình thành màng kính trong hyaline, thâm nhiễm viêm đơn nhân kẽ, và bong các phế bào vào trong khoang phế nang (Ksiazek, Nicholls). Cũng có rải rác các ổ mô nguyên bào sợi dạng nhầy phế nang, một tổn thương phù hợp với pha tổ chức hóa sớm của viêm phổi tiến triển. Vách gian phế nang dày nhẹ, có thâm nhiễm đơn nhân nhẹ (Tsang). Bong tróc biểu mô phế quản, mất lông chuyển và dị sản vảy là những biểu hiện sớm (Nicholls). Sự xuất hiện thực bào tế bào máu ủng hộ luận điểm rằng sự rối loạn điều hòa cytokine có thể giải thích, ít nhất là một phần, độ nặng của bệnh trên lâm sàng (Nicholls).

Xét nghiệm gan có thể thấy thoái hóa mỡ vi nang, xuất huyết dạng ổ, và hoại tử tế bào gan với các thể ưa acid rải rác. Lách cho thấy những vùng rộng có khả năng hoại tử thiếu máu và một số tế bào lymphô không điển hình ở các bao xung quanh tiểu động mạch (Poutanen).

Trong một loạt nghiên cứu, tử thiết các cơ quan tạo máu-bạch huyết của bốn bệnh nhân không thấy hạch to ở phần mềm ngoại vi hoặc các bộ phận cơ thể khác cũng như không có tăng sinh lymphô phản ứng hay phản ứng vùng T. Tủy trắng của lách teo và nghèo lymphô, còn tủy đỏ thì sung huyết. Tủy xương vẫn hoạt động với sự có mặt của cả ba dòng. Không có các biểu hiện tủy giảm sinh hoặc hội chứng thực bào tế bào máu phản ứng (Wong R).

Ra viện và Theo dõi

Thời gian phát tán virus SARS từ chất tiết hô hấp của bệnh nhân SARS có vẻ dao động. Một số động vật có thể phát tán kéo dài coronavirus - có khả năng gây nhiễm từ đường ruột trong nhiều tuần hay nhiều tháng mà không còn dấu hiệu của bệnh, làm lây truyền virus gây bệnh cho trẻ sơ sinh và các động vật cảm thụ khác (Holmes). Các nghiên cứu đang được tiến hành để tìm hiểu liệu virus SARS có phát tán kéo dài từ đường hô hấp và/hoặc đường ruột của một số người không có dấu hiệu của bệnh hay không (Holmes). Trong lúc ấy, tất cả các bệnh nhân SARS nên hạn chế các quan hệ hoạt động ở ngoài nhà mình và không nên đi làm, đi học, đi nhà trẻ hoặc đến các khu vực công cộng khác cho tới khi hết sốt và các triệu chứng hô hấp từ 10 đến 14 ngày. Trong thời gian này, nên tuân thủ các khuyến cáo kiểm soát nhiễm trùng đối với bệnh nhân SARS. Trong một nghiên cứu nhỏ 14 bệnh nhân, không có ca bệnh thứ phát nào trong hộ gia đình được báo cáo sau khi cho họ ra viện về nhà (Avendano).

Khi theo dõi thăm bệnh một tuần sau khi ra viện, tất cả 14 bệnh nhân trong nhóm vẫn còn thấy yếu và kêu khó thở khi gắng sức. Tất cả họ đều sút cân nhiều trong giai đoạn bệnh cấp tính (trung bình 7 kg). Hai bệnh nhân có sốt nhẹ (đến 37,5⁰C) trong 2-3 ngày sau khi ra viện. Chỉ có 2 bệnh nhân ho khan nhẹ dai dẳng. X quang phổi sạch hết tổn thương ở 7 bệnh nhân, và ở 7 bệnh nhân còn lại cho dù có cải thiện, những bất thường trên X quang phổi vẫn còn tồn tại (Avendano). Hai tuần sau, những bệnh nhân này không còn yếu nữa, nhưng vẫn kêu dễ bị mệt và khó thở khi leo cầu thang. Không còn ho nữa. Thêm 2 bệnh nhân X quang phổi sạch tổn thương. 5 bệnh nhân vẫn còn bất thường X quang phổi, nhưng có sự cải thiện (Avendano).

Các vấn đề Tâm lý xã hội

Phần lớn các bệnh nhân phàn nàn kéo dài kiểu trầm cảm và lo âu về nhiều mặt bệnh tật, nằm viện, và tác động trên nhân cách và gia đình (Maunder). Các bệnh nhân khác thông báo mất ngủ và ác mộng. Không nên coi nhẹ các khía cạnh tâm lý xã hội liên quan đến bệnh lý này và cần nghiên cứu sâu hơn. Bên cạnh những ảnh hưởng đối với bệnh nhân, tác động tâm lý xã hội trên nhân viên y tế và gia đình họ cũng được ghi nhận là đáng kể (Avendano).

Tài liệu tham khảo

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Published online on June 24, 2003.

<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>

2. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003; 289:2801-9.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12734147>

3. CDC. Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome. MMWR 2003; 52:255-6.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a5.htm>

4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>

5. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers – Toronto, April 2003. MMWR 2003; 52: 433-6.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5219a1.htm>

6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>

7. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2.

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>

8. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-6. Published online May 7, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

9. Fisher DA, Lim TK, Lim YT, Singh KS, Tambyah PA. Atypical presentations of SARS. Lancet 2003; 361:1740.

10. Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003; 111:1605-9.

<http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>

11. Hon K, Li AM, Cheng F, Leung TF, NG PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. Lancet 2003; 361: 1984-5.

12. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. Emerg Infect Dis 2003; 9: 713-7.

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>

13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>

14. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>

15. Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ* 2003. Published online May 13, 2003.

http://www.cma.ca/cmaj/early_releases/maunder.pdf

16. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-8.

<http://image.thelancet.com/extras/03art4347web.pdf>

17. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003a, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

18. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

19. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

20. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–8.

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>

21. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671062>

22. WHO. Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. August 14, 2003.

<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>

23. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7.

http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/

24. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 73 Patients Exposed to or with the Disease. Published online before print May 8, 2003a.

<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2283030541v1>

25. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic Appearances and Pattern of Progression in 138 Patients. Published online before print May 20, 2003b.

<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2282030593v1>

26. Wong R, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326: 1358–62.

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1358>

Chương 9: Điều trị SARS

Loletta Kit-Ying SO

Arthur Chun-Wing LAU

Loretta Yin-Chun YAM

Điều trị SARS do coronavirus đang tiếp tục phát triển và vì vậy không có sự thống nhất về một công thức điều trị tối ưu. Chương này tổng thuật những kinh nghiệm điều trị khác nhau và những tranh cãi cho đến nay, nhằm củng cố kiến thức chúng ta hiện có và chuẩn bị cho khả năng quay trở lại của căn bệnh này.

Đầu tiên các chiến lược điều trị SARS phát triển trên cơ sở lí thuyết và hình thành từ những quan sát và suy luận lâm sàng. Việc thiếu các thử nghiệm điều trị tiến cứu ngẫu nhiên có đối chứng trong đại dịch đầu tiên của căn bệnh mới này là điều có thể hiểu được. Những can thiệp điều trị SARS chủ yếu bao gồm kháng sinh phổ rộng và chăm sóc hỗ trợ, các thuốc kháng virus và liệu pháp điều hòa miễn dịch. Thông khí hỗ trợ kiểu không xâm nhập hoặc xâm nhập đặt ra ở những bệnh nhân SARS có biến chứng suy hô hấp.

Điều trị kháng sinh

Các thuốc kháng khuẩn được kê một cách thường qui cho bệnh nhân SARS vì biểu hiện bệnh khi nhập viện là không đặc hiệu và vẫn chưa có xét nghiệm nhanh có thể chẩn đoán chắc chắn virus SARS-CoV trong vài ngày đầu nhiễm trùng. Vì vậy kháng sinh thích hợp dùng theo kinh nghiệm là cần thiết để bao vây các mầm bệnh thông thường đường hô hấp theo các hướng dẫn điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng hoặc trong bệnh viện đối với từng quốc gia hay khu vực ([Niederman et al 2001](#)).

Ngay khi loại trừ được các mầm bệnh khác thì có thể ngừng điều trị kháng sinh.

Ngoài các tác dụng kháng khuẩn, người ta biết rằng một số kháng sinh có các đặc tính điều hòa miễn dịch, nhất là các quinolone ([Dalhoff & Shalit 2003](#)) và macrolide ([Labro & Abdelghaffar 2001](#)). Tác dụng của chúng lên quá trình diễn biến SARS vẫn chưa được xác định.

SARS có thể biểu hiện một phổ bệnh nặng nhẹ khác nhau. Một số ít bệnh nhân nhẹ hồi phục mà không dùng bất cứ dạng điều trị đặc hiệu nào hoặc chỉ điều trị kháng sinh đơn độc (Li G et al 2003; [So et al 2003](#)).

Điều trị kháng virus

Nhiều loại thuốc kháng virus được kê theo kinh nghiệm từ lúc bắt đầu đại dịch và chúng vẫn tiếp tục được dùng cho dù thiếu các bằng chứng về tính hiệu quả. Với việc phát hiện tác nhân gây bệnh là SARS-CoV, các cơ quan khoa học trên thế giới đang nỗ lực xác định hoặc phát triển một loại thuốc kháng virus có hiệu quả. Các thử nghiệm chuyên sâu về tính nhạy cảm *in vitro* vẫn đang tiếp tục.

Ribavirin

Ribavirin là một chất tương tự nucleoside được chọn dùng rộng rãi như là một liệu pháp kinh nghiệm đối với SARS bởi hoạt tính kháng virus phổ rộng của nó chống lại được nhiều virus DNA và RNA. Thông thường nó được dùng cùng corticosteroid và từ đó đã trở thành thuốc kháng virus hay được dùng nhất cho SARS ([Peiris et al 2003a](#), [2003b](#); [So et al 2003](#); [Tsang KW et al 2003](#); [Poutanen et al 2003](#); [Chan-Yeung & Yu 2003](#); [Koren et al 2003](#); [Lee et al 2003](#); [Booth et al 2003](#); Tsang & Lam 2003; [Chan et al 2003](#); [Tsui et al 2003](#); [Ho JC et al 2003](#)).

Việc sử dụng ribavirin đã bị chỉ trích nhiều do hiệu quả chưa được chứng minh và các tác dụng phụ quá mức của nó (Cyranoski 2003). Ở nồng độ

không gây độc, ribavirin không có hoạt tính chống SARS-CoV trực tiếp *in vitro* ([Huggins 2003](#); [Cinatl et al 2003a](#); [Health Canada July 2, 2003](#)). Cho đến nay kinh nghiệm lâm sàng, bao gồm cả phản ứng chuỗi polymerase enzyme sao mã ngược (RT-PCR) có định lượng theo dõi tải lượng virus dịch tị hầu cũng chưa thể gợi ý bất kì tác dụng kháng virus *in vivo* đáng kể nào có được từ thuốc này ([Peiris et al 2003b](#)). Vẫn còn có điểm cần bàn là liệu tác dụng điều hòa miễn dịch của ribavirin phát hiện được trong những tình huống khác ([Ning et al 1998](#); [Hultgren et al 1998](#)) có thể cũng đóng vai trò trong điều trị SARS hay không ([Peiris et al 2003b](#); Lau & So 2003).

Tỉ lệ xuất hiện các tác dụng phụ của ribavirin là phụ thuộc liều. Liều cao thường gây ra nhiều tác dụng có hại hơn, như thiếu máu huyết tán, tăng nồng độ transaminase và nhịp tim chậm ([Booth et al 2003](#)). Tuy nhiên liều ribavirin thấp hơn thì không gây ra tác dụng có hại đáng kể về mặt lâm sàng ([So et al 2003](#)). Các tác dụng phụ cũng hay thấy hơn ở người già (Kong et al 2003).

Thuốc ức chế neuraminidase

Oseltamivir phosphate (Tamiflu[®], Roche Laboratories Inc., USA) là một thuốc ức chế neuraminidase để điều trị cả virus cúm A và B. Nó hay được kê cùng với các dạng điều trị SARS khác tại một số trung tâm ở Trung Quốc. Do không có bằng chứng cho thấy thuốc này có hiệu quả chống SARS-CoV, nhìn chung đây không phải là một điều trị được khuyến cáo ngoại trừ vai trò của nó trong điều trị theo kinh nghiệm để bao vây khả năng cúm.

Thuốc ức chế protease

Kết hợp lopinavir-ritonavir (Kaletra[®], Abbott Laboratories, USA) là một chế phẩm thuốc ức chế protease dùng điều trị nhiễm trùng virus gây suy

giảm miễn dịch ở người (HIV). Nó đã được dùng kết hợp với ribavirin trong một vài bệnh viện ở Hồng Kông với hi vọng có thể ức chế protease coronavirus, từ đó phong tỏa quá trình xử lý polyprotein enzyme nhân lên của virus và ngăn không cho RNA virus nhân lên.

Những kết quả bước đầu gợi ý rằng bổ sung lopinavir-ritonavir dùng đồng thời với ribavirin và corticosteroid có thể làm giảm tỉ lệ đặt ống nội khí quản và tử vong, nhất là khi dùng sớm ([Sung 2003](#)). Vì vậy có lẽ tiến hành nghiên cứu có đối chứng nhóm thuốc đầy hứa hẹn này là việc đáng làm.

Interferon người

Interferon là một dòng các cytokine quan trọng trong đáp ứng miễn dịch tế bào. Chúng được chia làm typ I (interferon α và β , chung nhau các thành phần có cùng receptor) và typ II (interferon γ gắn với một hệ receptor riêng biệt) với các tiềm năng kháng virus và hoạt tính điều hòa miễn dịch khác nhau.

Cho đến nay việc dùng interferon trong điều trị SARS mới chỉ giới hạn ở interferon α theo báo cáo từ Trung Quốc ([Zhao Z et al 2003](#); [Wu et al 2003](#); [Gao et al 2003](#)) và Canada (Loutfy et al 2003). Kinh nghiệm từ Trung Quốc chủ yếu là dùng kết hợp interferon với globulin miễn dịch hoặc thymosin, do vậy không thể xác định chính xác hiệu quả. Quan sát thấy sự phục hồi nhanh hơn một cách lạ kì trong những nghiên cứu nhỏ ở Canada có dùng interferon alfacon-1 (Infergen[®], InterMune Inc., USA), cũng gọi là interferon liên ứng, loại này có 88% tương đồng với interferon α -2b và khoảng 30% tương đồng với interferon β .

Thử nghiệm interferon tái tổ hợp chống SARS-CoV in vitro gần đây đã được tiến hành ở Đức ([Cinatl et al 2003b](#)) với interferon α -2b (Intron A[®], Essex Pharma), interferon β -1b (Betaferon[®], Schering AG) và interferon

γ -1b (Imukin[®], Boehringer Ingelheim). Interferon β thấy mạnh hơn nhiều so với interferon α hay γ và vẫn còn hiệu quả sau nhiễm trùng virus. Mặc dù interferon α cũng có thể ức chế hữu hiệu sự nhân lên của SARS-CoV trong nuôi cấy tế bào, chỉ số chọn lọc của nó thấp hơn interferon β 50-90 lần. Những kết quả in vitro này gợi ý rằng interferon β đang hứa hẹn và sẽ là interferon được lựa chọn trong các thử nghiệm điều trị tương lai.

Globulin miễn dịch từ người

Gamma globulin miễn dịch từ người được dùng trong một số bệnh viện ở Trung Quốc và Hồng Kông ([Wu et al 2003](#); [Zhao Z et al 2003](#)). Đặc biệt là một sản phẩm globulin miễn dịch giàu IgM (Pentaglobin[®], Biotest Pharma GmbH, Đức) đã được thử trên những bệnh nhân SARS chọn lọc, những người mà tình trạng xấu đi cho dù có điều trị (Tsang & Lam 2003). Tuy nhiên, do thường sử dụng đồng thời các liệu pháp khác như corticosteroid, hiệu quả của những chế phẩm này đối với SARS còn chưa chắc chắn.

Huyết tương lại sức được thu thập từ những bệnh nhân hồi phục cũng là một điều trị thử nghiệm ở Hồng Kông. Người ta tin rằng globulin miễn dịch trung hòa trong huyết tương lại sức có thể kiềm chế sự tăng tải lượng virus. Kinh nghiệm ban đầu trong việc dùng ở một số ít bệnh nhân chỉ ra một số ích lợi lâm sàng và cần phải đánh giá thêm ([Wong et al 2003](#)).

Thuốc thay thế

Ở Trung Quốc, thảo dược cổ truyền thường xuyên được dùng kết hợp với thuốc phương Tây để điều trị SARS, và người ta tin là có hiệu quả ([Zhong & Zeng 2003](#); [Xiao et al 2003](#); [Lin L et al 2003](#); [Zhao CH et al 2003](#)).

Gần đây, glycyrrhizin, một thành phần có hoạt tính chiết xuất từ rễ cây cam thảo được thử nghiệm chống SARS-CoV *in vitro* ([Cinatl et al 2003a](#)). Trước đây nó đã được dùng trong điều trị nhiễm trùng virus HIV và viêm gan C và cho thấy là tương đối không độc với các tác dụng phụ ít gặp (như tăng huyết áp; hạ kali máu). Trong nuôi cấy tế bào Vero, nó có thể ức chế sự bám dính, xâm nhập và nhân lên của SARS-CoV, và có hiệu quả nhất khi dùng cả trong và sau khi virus bám dính. Người ta đã mặc nhiên công nhận rằng cơ chế tác dụng là qua trung gian con đường nitơ-ôxit ([Cinatl et al 2003a](#)). Tuy nhiên glycyrrhizin chỉ có thể có tác dụng chống SARS-CoV ở một nồng độ rất cao, liều dùng và việc áp dụng thuốc trong lâm sàng vẫn còn chưa chắc chắn. Chắc rằng có thể nghiên cứu thuốc làm một liệu pháp bổ sung cho SARS, hoặc vẫn tiếp tục để dưới dạng một thành phần hoặc cơ sở của các chế phẩm thảo dược.

Liệu pháp điều hòa miễn dịch

Căn cứ để dùng liệu pháp điều hòa miễn dịch trong SARS dựa trên thực tế là nhiễm trùng cấp tính nói chung có thể kích thích giải phóng các cytokine sinh viêm. Trong SARS, có thể có đáp ứng vật chủ quá mức hoặc rối loạn điều hòa cytokine. Có thể chứng minh giả thuyết này từ những quan sát thấy tình trạng lâm sàng xấu đi một cách nghịch thường dù tải lượng virus đã giảm khi xảy ra sự chuyển đảo huyết thanh IgG ([Peiris et al 2003b](#)), cũng như từ các phát hiện tử thiết chứng tỏ có sự tăng rõ rệt các đại thực bào phế nang với hiện tượng thực bào tế bào máu ([Nicholls et al 2003](#)). Vì thế, một mô hình bệnh sinh ba giai đoạn đã được đề xuất bao gồm các giai đoạn virus nhân lên, tăng hoạt miễn dịch và phá hủy phổi ([Peiris et al 2003b](#); [Sung 2003](#)). Dường như liệu pháp điều hòa miễn dịch áp dụng một cách thận trọng trong giai đoạn tăng miễn dịch có thể là một thành phần điều trị quan trọng trong SARS.

Corticosteroid

Corticosteroid đã là liệu pháp điều hòa miễn dịch đầu tay đối với SARS. Dùng đúng lúc thường kéo theo sự cải thiện sớm về các mặt lui sốt, đỡ thâm nhiễm trên X quang và oxy hóa tốt hơn như đã mô tả trong nhiều báo cáo của Trung Quốc và Hồng Kông ([Zhong & Zeng 2003](#); [Xiao et al 2003](#); [Wu et al 2003](#); [Zhao Z et al 2003](#); [Meng et al 2003](#); [So et al 2003](#); [Lau & So 2003](#); [Lee et al 2003](#); [Tsang & Lam 2003](#); [Ho JC et al 2003](#)). Tuy nhiên, có nhiều hoài nghi và tranh cãi về việc dùng corticosteroid, tập trung vào tính hiệu quả, các tác dụng ức chế miễn dịch gây hại và ảnh hưởng trên kết cục cuối cùng của bệnh nhân.

Một báo cáo của Singapore trong thời kì đầu về năm bệnh nhân thở máy đã chỉ ra rằng corticosteroid không thấy có lợi ([Hsu et al 2003](#)). Một nghiên cứu hồi cứu trên 320 bệnh nhân ở một bệnh viện khu vực tại Hồng Kông đã kết luận rằng hai phần ba tiến triển sau khi dùng ribavirin và corticosteroid sớm, nhưng chỉ khoảng một nửa trong số này sau đó đáp ứng với methylprednisolone dùng liều kiểu tấn công ([Tsui et al 2003](#)). Một nghiên cứu thuần tập cũng ghi nhận rằng khoảng 80% bệnh nhân sốt lại và hình ảnh X quang xấu đi ([Peiris et al 2003b](#)). Điều này trái ngược với một bài báo khác mô tả bốn kiểu hình bệnh nhân có đáp ứng với liệu pháp methylprednisolone dùng liều kiểu tấn công, đó là người đáp ứng tốt, người đáp ứng tốt có tái phát sớm, người đáp ứng trung bình và người đáp ứng tồi. Người đáp ứng tốt là nhóm hay gặp nhất ([Tsang & Lam 2003](#)). Cũng đã có một nghiên cứu so sánh cho thấy hiệu quả và độ an toàn của methylprednisolone dùng liều kiểu tấn công trong điều trị khởi đầu so với công thức dùng liều thấp hơn ([Ho JC et al 2003](#)). Trái lại, methylprednisolone dùng liều kiểu tấn công được xác định là một yếu tố tiên đoán độc lập chủ yếu đối với tỉ lệ tử vong ([Tsang OTY et al 2003](#)).

Sự thiếu nhất quán trong kết cục điều trị SARS (hoặc các bệnh khác) có thể do những khác biệt về thời điểm, liều lượng và thời gian dùng corticosteroid (Lau & So 2003; Meduri & Chrousos 1998). Những điểm sau đây đã được nhấn mạnh ([So et al 2003](#); Lau & So 2003):

1. Thời điểm bắt đầu dùng corticosteroid nên trùng khớp với lúc khởi phát của một đáp ứng miễn dịch thực sự là quá mức, có thể xác định tốt nhất bằng cách kết hợp các tiêu chuẩn đại diện về lâm sàng-X quang. Dùng corticosteroid quá sớm về mặt lí thuyết có thể kéo dài giai đoạn nhân lên của virus và tăng tải lượng virus, trong khi dùng muộn sẽ không thể ngăn chặn được cơn bão cytokine và phòng tránh được tổn thương phổi do miễn dịch bệnh lí.
2. Nên chọn liều corticosteroid đủ để đối nghịch với mức độ tăng hoạt tính miễn dịch. Nên điều chỉnh theo cân nặng từng cá nhân và mức độ nặng của bệnh, mức độ này được phản ánh bằng các tiêu chuẩn đại diện trước khi có được hiểu biết đầy đủ về khía cạnh miễn dịch của SARS.
3. Nên điều chỉnh thời gian dùng corticosteroid đủ để duy trì cân bằng miễn dịch tối ưu. Liệu trình quá ngắn có thể gây ra sự dội lại cơn bão cytokine làm tổn thương phổi, trong khi dùng kéo dài sẽ đặt bệnh nhân vào nguy cơ bị nhiều biến chứng do corticosteroid.

Theo lí thuyết, mục tiêu cuối cùng cần đạt được là cân bằng miễn dịch tối ưu sao cho bệnh nhân có thể có được một đáp ứng miễn dịch đủ để thải loại virus, nhưng không gây hậu quả tổn thương phổi không thể đảo ngược do tính phản ứng miễn dịch quá mức. Một phác đồ đã được công bố (Phụ lục 1) dựa vào cách phân tích trên đây báo cáo đã đạt được những kết cục lâm sàng mong đợi ([So et al 2003](#); Lau & So 2003).

Mặc dù corticosteroid có thể là có lợi, việc dùng nó không phải là không có nguy cơ. Ức chế miễn dịch mạnh do dùng corticosteroid liều cao không cần thiết hoặc dùng kéo dài không chỉ tạo thuận lợi cho sự nhân lên của coronavirus khi không có thuốc kháng virus hữu hiệu mà còn tạo điều kiện cho nhiễm trùng huyết vi khuẩn và các nhiễm trùng cơ hội. Đã có báo cáo một bệnh nhân SARS chết do nhiễm nấm toàn thân ([Wang et al 2003](#)).

Phải biết hiện tượng hay gặp là "chậm trễ X quang" (tổn thương X quang hết muộn hơn cải thiện lâm sàng). Chỉ cần bệnh nhân còn ổn định về mặt lâm sàng, nhiều khả năng sẽ đạt được cân bằng miễn dịch tối ưu, và phần lớn các thâm nhiễm X quang sẽ dần hết theo giai đoạn giảm dần liều corticosteroid trong 2-3 tuần. Không cần thêm corticosteroid để thúc đẩy sự biến mất tổn thương X quang trong những tình huống như thế (Lau & So 2003; [Yao et al 2003](#)). Cũng phải phân biệt bất thường X quang do viêm phổi vi khuẩn bội nhiễm với tổn thương phổi do miễn dịch bệnh lý tiến triển của SARS, vì tổn thương do miễn dịch như thế sẽ dẫn đến việc phải dùng thêm corticosteroid.

Vì nhiễm trùng bội nhiễm là gia tăng tỉ lệ di chứng bệnh tật và tỉ lệ tử vong và đánh đổi lại các tác dụng có lợi của corticosteroid trong SARS, việc thực hiện kiểm soát nghiêm ngặt tăng đường huyết khi dùng corticosteroid để giảm cơ hội phát sinh các biến chứng nhiễm trùng ([Vanden Berghe et al 2001](#)) và áp dụng các biện pháp để phòng viêm phổi liên quan máy thở ([Collard et al 2003](#)) có ý nghĩa quan trọng sống còn. Kiểm soát thành công nhiễm trùng bội nhiễm cũng yêu cầu phải thận trọng sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm và theo định hướng kết quả nuôi cấy.

Tóm lại, không kê corticosteroid một cách nhất loạt cho SARS mà chỉ nên dùng theo các nguyên tắc đã nêu ở trên và có được phán đoán tốt về lâm sàng.

Các thuốc điều hòa miễn dịch khác

Thymosin alpha 1 (Zadaxin[®], SciClone Pharmaceuticals Inc., USA) vốn dùng trong điều trị viêm gan mạn tính B và C cũng đã được dùng cho bệnh nhân SARS ở một số bệnh viện Trung Quốc ([Zhao Z et al 2003](#); [Gao et al 2003](#)). Đây là sản phẩm khá an toàn và có thể tăng cường chức năng tế bào T. Vẫn còn chưa xác định được vai trò và hiệu quả của thuốc này trong SARS.

Các thuốc điều hòa miễn dịch khác dùng tản mạn bao gồm thuốc phong tỏa yếu tố hoại tử khối u tên là etanercept (Enbrel[®], Immunex Corporation, USA) và infliximab (Remicade[®], Centocor Inc., USA) và một số hợp chất khác như cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporin và thalidomide.

Thông khí hỗ trợ

Cho dù nỗ lực điều trị, một số bệnh nhân SARS vẫn có suy hô hấp cấp giảm oxy máu. Theo y văn hiện nay, 20-30% SARS phải nhập viện vào các đơn vị chăm sóc tăng cường, và 10-20% cuối cùng vẫn phải đặt ống nội khí quản và thở máy.

Xử trí ban đầu cho suy hô hấp liên quan đến SARS là bổ sung oxy. Nếu độ bão hòa oxy vẫn thấp hoặc khó thở kéo dài thì phải xem xét đến thông khí hỗ trợ qua các phương tiện không xâm nhập cũng như xâm nhập.

Thông khí không xâm nhập

Thông khí không xâm nhập (NIV) thiết lập qua mặt nạ mặt hoặc mũi, khác với thông khí xâm nhập cần phải đặt ống nội khí quản. Đây là một điều trị quan trọng cho suy hô hấp cấp do nhiều nguyên nhân, và có thể tránh được các biến chứng liên quan với việc đặt ống nội khí quản và thông khí xâm nhập ([Baudouin et al 2002](#); [Peter et al 2002](#)). Ứng dụng nó trong SARS có lẽ đặc biệt hữu ích do bệnh nhân SARS thường được điều

trị corticosteroid liều cao khiến họ tăng nguy cơ nhiễm trùng, trong đó có viêm phổi liên quan máy thở.

NIV, dưới hình thức hỗ trợ áp lực đường thở dương liên tục (CPAP) hay hỗ trợ áp lực hai mức đã được dùng phổ biến tại nhiều bệnh viện Trung Quốc ([Zhong & Zeng 2003](#); Luo & Qian 2003; [Liu et al 2003](#); [Xiao et al 2003](#); [Zhao Z et al 2003](#); [Wu et al 2003](#); [Li H et al 2003](#)) và tại một bệnh viện ở Hồng Kông ([So et al 2003](#)). Biện pháp này có thể cải thiện sự oxy hóa và thở nhanh trong vòng một giờ, và nó có thể tránh phải dùng thêm corticosteroid cho suy hô hấp ([Liu et al 2003](#)). Nhìn chung, người ta thấy NIV có thể tránh được việc đặt ống nội khí quản và thông khí xâm nhập ở hai phần ba số bệnh nhân SARS nặng ([Xiao et al 2003](#); [Zhao Z et al 2003](#); Dữ liệu chưa công bố ở Hồng Kông).

NIV có thể dùng CPAP 4-10 cm H₂O hoặc hỗ trợ áp lực hai mức với áp lực đường thở dương thì thở vào (IPAP) < 10 cm H₂O và áp lực đường thở dương thì thở ra (EPAP) 4-6 cm H₂O. Trái với tình huống gặp trong hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển không liên quan tới SARS, trong trường hợp này áp lực cao là không cần thiết và nên tránh bất cứ khi nào có thể, vì không chỉ thường không có thêm sự cải thiện rõ rệt nào về mặt lâm sàng mà nó còn tăng thêm nguy cơ tràn khí màng phổi và tràn khí trung thất. Những tổn thương này được cho là biến chứng của SARS ngay cả khi không thông khí hỗ trợ áp lực dương ([Peiris et al 2003b](#)).

Mặc dù NIV có thể cải thiện kết cục bệnh nhân, nguy cơ lây nhiễm liên quan với sự sinh khí dung đã cản trở việc dùng nó trong nhiều bệnh viện. Dù vậy, những trung tâm có kinh nghiệm đã báo cáo việc dùng NIV là an toàn khi áp dụng các biện pháp ngăn ngừa cần thiết ([Li H et al 2003](#); [Zhao Z et al 2003](#); Dữ liệu chưa công bố ở Hồng Kông). Bên cạnh các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng tiêu chuẩn đã khuyến cáo đối với các thủ thuật sinh khí dung (Trung tâm Ngăn ngừa và Kiểm soát Bệnh [CDC]

[May 6](#), [September 23](#), 2003; Tổ chức Y tế Thế giới [WHO] [April 24, 2003](#)), việc dùng các đầu thở ra có tạo dòng khí trải lớp vòng quanh ống (như bộ Whisper Swivel II, Respironics Inc., USA) và đặt lọc virus-vi khuẩn giữa mặt nạ và đầu thở ra có thể làm giảm hơn nữa nguy cơ lây nhiễm.

Thông khí nhân tạo xâm nhập

Bệnh nhân bị suy hô hấp liên quan với SARS mà tình trạng vẫn tiếp tục xấu đi khi dùng NIV, hoặc khi NIV bị chống chỉ định thì nên đặt ống nội khí quản và thở máy ngay. Thủ thuật đặt ống nội khí quản thực tế chứa đựng nguy cơ lây nhiễm cao và nhân viên chăm sóc y tế phải tuân thủ nghiêm ngặt tất cả các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng. Để giảm thiểu nguy cơ, thủ thuật phải được tiến hành bởi nhân viên có kỹ năng tốt ([Lapinsky & Hawryluck 2003](#)) và dùng dẫn mê trình tự nhanh. Các cách tiếp cận khác như kỹ thuật đặt ống "thức tỉnh có sửa đổi" và đặt ống chọn lọc nhờ vào việc nhận biết các dấu hiệu của nhu cầu xử trí đường thở sắp xảy đến đã được khuyến cáo ([Cooper et al 2003](#)).

Phần lớn các trung tâm ([Lew et al 2003](#); [Gomersall & Joynt 2003](#)) dùng phương pháp và chế độ thiết định thông khí tham khảo theo các chiến lược dành cho hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) ([The ARDS network 2000](#)). Có thể dùng thông khí kiểm soát cả áp lực và thể tích. Nên giữ thể tích khí lưu thông thấp ở mức 5-6 ml mỗi kg trọng lượng cơ thể theo tiên đoán, và áp lực bình đồ [plateau] nên giữ ở dưới 30 cm H₂O. Cũng nên điều chỉnh áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) thấp ở mức tối thiểu có thể duy trì được sự oxy hóa, vì đã có báo cáo tỉ lệ chấn thương áp lực cao (34%) ([Fowler et al 2003](#)). Nên cho bệnh nhân thở máy đủ an thần và có thể cần phải dùng thuốc giãn cơ tác dụng ngắn để carbonic tăng chấp nhận được.

Kết cục lâm sàng

Trong dịch SARS này, với 8098 ca bệnh khả nhiễm trên khắp thế giới tính đến thời điểm cuối cùng, tỉ suất tử vong chung theo ca bệnh đã được cập nhật là 9,6%. Có sự khác biệt lớn giữa các khu vực. Trung Quốc có số ca bệnh lớn nhất (5327), nhưng tỉ suất tử vong theo ca bệnh được báo chỉ là 7%. Hồng Kông đứng thứ hai với 1755 ca bệnh, trong đó 17% tử vong. Sau đó là Đài Loan, Canada và Singapore với tỉ suất tử vong tương ứng là 11%, 17% và 14% ([WHO September 23, 2003](#)). Tỉ suất tử vong chuẩn hóa theo tuổi ước tính là < 1% ở bệnh nhân ≤ 24 tuổi, 6% ở bệnh nhân 25-44 tuổi, 15% ở bệnh nhân 45-64 tuổi và > 50% ở người già ≥ 65 tuổi ([WHO May 7, 2003](#)). Ước tính tỉ suất này ở Hồng Kông là 13% ở bệnh nhân < 60 tuổi và 43% ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi ([Donnelly et al 2003](#)).

Bên cạnh tuổi, tỉ lệ chết có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác của bệnh nhân như thiên hướng di truyền, tình trạng miễn dịch, bệnh kèm theo đã có trước đó và đảo ngược tim phổi, và bởi mức độ nặng của bệnh theo lí thuyết thì phụ thuộc vào độc lực chủng virus, tải lượng virus và cường độ đáp ứng miễn dịch của vật chủ. Tỉ lệ này cũng có thể liên quan đến các yếu tố khác như cách chọn và số lượng ca bệnh, phương tiện và nhân lực, các chiến lược và công thức điều trị.

Một nghiên cứu đa trung tâm so sánh bốn công thức điều trị ở Quảng Châu, Trung Quốc thấy rằng một công thức (Phụ lục 2) dùng corticosteroid sớm liều cao kết hợp với thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) qua mũi dẫn đến tỉ lệ tử vong thấp nhất. Tất cả 60 bệnh nhân SARS định bệnh trên lâm sàng (tuổi trung bình 30,5 tuổi) điều trị bằng công thức này đều sống, 40% trong số đó dùng CPAP và không cần phải thở máy. Chỉ một số ít tử vong được ghi nhận trong số 160 ca bệnh sau này được điều trị theo cùng công thức đó ([Zhao Z et al 2003](#)).

Các kết cục điều trị hướng theo phác đồ đầy triển vọng cũng đã được báo cáo từ một trung tâm ở Hồng Kông. Phác đồ (Phụ lục 1) được áp dụng cho 88 bệnh nhân SARS nhập viện kế tiếp nhau (tuổi trung bình 42), trong số đó 97% là các ca bệnh được chứng minh bằng xét nghiệm. Tỷ lệ tử vong chung là 3,4% (3/88) chỉ gặp ở những bệnh nhân ≥ 65 tuổi, trong đó có đến hai tử vong vì bệnh kèm theo. 24% phải nhập viện vào đơn vị chăm sóc tăng cường, 14% phải thông khí không xâm nhập (hỗ trợ áp lực hai mức) và 10% thở máy xâm nhập. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao tiến hành sau khi bắt đầu điều trị 50 ngày cho thấy phần lớn người còn sống không có sự sẹo hóa phổi đáng kể về mặt lâm sàng, và không cần bất cứ hình thức phục hồi chức năng phổi nào (Lau & So 2003).

Dựa vào những kinh nghiệm điều trị nói trên và của các trung tâm khác với kết cục tương tự, đủ để nói rằng có lẽ SARS không phải là bệnh có tỷ lệ tử vong cao, ít nhất là đối với những người không già. Ngay dù cho một tỷ lệ lớn có thể cần một giai đoạn hỗ trợ thông khí, có thể giữ được tỷ lệ tử vong thấp chỉ ở mức vài phần trăm bằng cách dùng các chiến lược xử trí và điều trị thích hợp.

Triển vọng

Chúng ta đã có nhiều kinh nghiệm về điều trị SARS. Không tự bằng lòng, các nhà khoa học và các nhà lâm sàng đều đang phấn đấu cho việc điều trị hiệu quả hơn nhằm hạ thấp tỷ lệ tử vong và lây truyền xuống tới mức tối thiểu. Điều này chỉ có thể đạt được cùng với việc tăng cường sự hiểu biết về cấu trúc và các quá trình của virus ([Holmes 2003](#); [Thiel et al 2003](#)) và bởi việc xác định các đích có khả năng phát triển thuốc và vaccin.

Sự phát triển vaccin và thuốc mới dùng cho người thường mất nhiều năm. Để xúc tiến sự phát triển này, những nỗ lực hợp tác khắp nơi trên thế giới

mà trước đây đã làm sáng tỏ căn nguyên của SARS sẽ được tiếp tục. Kiến thức có được trước kia từ HIV ([Ho D 2003](#); [Kliger & Levanon 2003](#); [De Groot 2003](#)), cũng như những thông tin đã biết về các vaccin hiện có đối với các coronavirus động vật (Clarke 2003) có thể dẫn đường cho chúng ta. Việc mô hình hóa vi tính ba chiều các protein quan trọng của virus cũng có thể tạo thuận lợi cho sự tìm kiếm và thiết kế thuốc kháng virus ([Anand et al 2003](#)). Mặt khác, sàng lọc ngẫu nhiên diện rộng và tìm kiếm trọng điểm các hợp chất tiềm năng bởi nhiều cơ quan đã thử nghiệm hàng trăm trong số hàng ngàn hợp chất *in vitro*, và đã có một vài thành công sẽ là mục tiêu nghiên cứu tiếp theo (Abbott 2003).

Bên cạnh các nghiên cứu kháng virus, nghiên cứu về các khía cạnh biểu lộ gen (Cameron et al 2003; [Lin M et al 2003](#)) và các khía cạnh miễn dịch của bệnh ([Li Z et al 2003](#); [Beijing Group of National Research Project for SARS 2003](#)) đang tiến hành. Trong tương lai, chúng sẽ tạo thuận lợi cho việc chẩn đoán, theo dõi và điều chỉnh các liệu pháp miễn dịch đặc hiệu.

Trong khi chờ đợi những đột phá nghiên cứu, chúng ta vẫn phải dựa vào các mô thức điều trị hiện có đã được tổng thuật trong chương này. Vấn đề là với việc dùng sớm các thuốc kháng virus hữu hiệu đơn độc hay kết hợp, nhu cầu dùng liệu pháp điều hòa miễn dịch liều cao sẽ giảm đi. Cần có những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành tốt trên đủ số ca bệnh để làm sáng tỏ hiệu quả và những tranh cãi xung quanh các công thức điều trị hiện có; tuy nhiên có thể không khả thi vì hi vọng một vụ bùng phát trên qui mô rộng sẽ không bao giờ quay trở lại khi chúng ta có tinh thần sẵn sàng chiến đấu cao.

Phụ lục 1

Một phác đồ điều trị chuẩn hóa cho người lớn bị SARS ở Hồng Kông

[Nguồn: So, et al. Lancet 2003;361:1615-6](#)

(1) Điều trị kháng sinh

- Bắt đầu levofloxacin 500 mg một lần hàng ngày đường tĩnh mạch hoặc đường uống
- Hoặc clarithromycin 500 mg hai lần mỗi ngày đường uống cộng với amoxicillin và clavulanic acid 375 mg ba lần hàng ngày đường uống nếu bệnh nhân <18 tuổi, có thai, hoặc nghi ngờ có bệnh lao

(2) Ribavirin và methylprednisolone

Thêm điều trị kết hợp ribavirin và methylprednisolone khi:

- Tổn thương X quang phổi lan rộng hoặc hai bên
- Hoặc tổn thương X quang phổi kéo dài và sốt cao dai dẳng trên 2 ngày
- Hoặc các triệu chứng lâm sàng, X quang phổi, hoặc xét nghiệm gợi ý tình trạng xấu đi
- Hoặc độ bão hòa oxy < 95% ở không khí phòng

Công thức corticosteroid tiêu chuẩn trong 21 ngày

- Methylprednisolone 1 mg/kg mỗi 8 h (3 mg/kg mỗi ngày) đường tĩnh mạch trong 5 ngày
- Sau đó methylprednisolone 1 mg/kg mỗi 12 h (2 mg/kg mỗi ngày) đường tĩnh mạch trong 5 ngày
- Sau đó prednisolone 0.5 mg/kg hai lần mỗi ngày (1 mg/kg mỗi ngày) đường uống trong 5 ngày
- Sau đó prednisolone 0.5 mg/kg mỗi ngày đường uống trong 3 ngày
- Sau đó prednisolone 0.25 mg/kg mỗi ngày đường uống trong 3 ngày
- Sau đó dừng

Công thức ribavirin trong 10–14 ngày

- Ribavirin 400 mg mỗi 8 h (1200 mg mỗi ngày) đường tĩnh mạch trong ít nhất 3 ngày (hoặc cho đến khi tình trạng ổn định)
- Sau đó ribavirin 1200 mg hai lần mỗi ngày (2400 mg mỗi ngày) đường uống

(3) Methylprednisolone dùng kiểu tấn công

- Dùng methylprednisolone kiểu tấn công nếu tình trạng lâm sàng, X quang phổi hoặc độ bão hòa oxy xấu đi (ít nhất có trong số này), và giảm bạch cầu lympho kéo dài
- Cho methylprednisolone 500 mg hai lần mỗi ngày đường tĩnh mạch trong 2 ngày, sau đó quay lại công thức corticosteroid tiêu chuẩn

(4) Thông khí

- Xem xét thông khí không xâm nhập hoặc thở máy nếu độ bão hòa oxy < 96% khi đang thở oxy > 6 L/phút hoặc nếu bệnh nhân phản nản thở nông tăng lên

Phụ lục 2

Một công thức điều trị SARS ở Quảng Châu, Trung Quốc

Trích dẫn & sửa đổi từ [Zhao Z, et al.](#) J Med Microbiol 2003; 52: 715-20

- Levofloxacin 200 mg hai lần mỗi ngày cộng với azithromycin 600 mg hàng ngày đường tĩnh mạch.
- Interferon α tái tổ hợp 3.000.000 U mỗi ngày tiêm bắp (cho 75% các ca bệnh).
- Nếu bệnh nhân không đáp ứng (vẫn còn sốt cao), có thâm nhiễm phổi nhiều hơn một phân thùy phổi, hoặc quan sát thấy vùng đông đặc lan rộng, thì điều trị bằng methylprednisolone liều cao trong 5-14 ngày (160-1000 mg mỗi ngày tùy thuộc triệu chứng và kết quả X quang: 160 mg mỗi ngày nếu tổn thương một thùy; 320 mg mỗi ngày nếu > 1 thùy; 25% cần phải tăng liều từ 160 đến 320-720 mg mỗi ngày để duy trì các thông số sinh lí hô hấp và để kiểm soát nhiệt độ).
- Cho oxy 3-5 L/phút qua mặt nạ nếu SaO₂ < 95% hoặc nếu bệnh nhân thấy thở hụt hơi thì dùng thông khí áp lực đường thở dương liên tục (CPAP).
- Nếu CPAP thất bại (SaO₂ < 90%) thì dùng thở máy.

- Cho một số bệnh nhân nặng globulin miễn dịch, các peptide tuyến ức hoặc protein tái tổ hợp tuyến ức của người.

Tài liệu tham khảo

1. Abbott A. Are drugs for SARS on the horizon? *Nature* 2003;424:125-6.
2. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CL^{pro}) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003;300:1763-7.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5626/1763>
3. Baudouin S, Blumenthal S, Cooper B, et al. for the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
<http://thorax.bmjournals.com/cgi/content/full/57/3/192>
4. Beijing Group of National Research Project for SARS. Dynamic changes in blood cytokine levels as clinical indicators in severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003;116:1283-7.
<http://sarsreference.com/lit.php?id=14527349>
5. Booth CM, Matukas LM, Tomlison GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801-9.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12734147>
6. Cameron MJ, Gold W, Dresser L, et al. Identification of gene expression profiles in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) that may be predictive of diagnosis, severity and clinical outcome of the illness [Abstract]. 43rd Annual Interscience

Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, USA. September 2003.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Interim domestic guidance on the use of respirators to prevent transmission of SARS. May 6, 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/pdf/respirators-sars.pdf>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Interim domestic infection control precautions for aerosol-generating procedures on patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). September 23, 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/pdf/aerosolinfectioncontrol-sars.pdf>
9. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003;58:686-9. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12885985>
10. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003;326:850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
11. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003a;361:2045-6. <http://sarsreference.com/lit.php?id=12814717>
12. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003b;362:293-4. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12892961>
13. Clarke T. What about a vaccine? *Nature* 2003;424:126.

14. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:494-501.
<http://www.annals.org/cgi/content/full/138/6/494>
15. Cooper A, Joglekar A, Adhikari N. A practical approach to airway management in patients with SARS. *CMAJ* [Online]. September 17, 2003. <http://www.cmaj.ca/pdfs/airway-cooper.pdf>
16. Cyranoski D. Critics slam treatment for SARS as ineffective and perhaps dangerous. *Nature* 2003;423:4.
17. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 359–371.
<http://SARSreference.com/lit.php?id=12781508>
18. De Groot AS. How the SARS vaccine effort can learn from HIV – speeding towards the future, learning from the past. *Vaccine* 2003;21:4095-104. <http://SARSreference.com/lit.php?id=14505885>
19. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761–6.
<http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>
20. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart TE. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;290:367-73.
<http://SARSreference.com/lit.php?id=12865378>
21. Gao ZC, Zhu JH, Sun Y, et al. Clinical investigation of outbreak of nosocomial severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003;15:332-5.
<http://SARSreference.com/lit.php?id=12837162>

22. Gomersall C, Joynt G. Severe acute respiratory syndrome (SARS). The Chinese University of Hong Kong. September 15, 2003. <http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/sars.htm>
23. Health Canada. Management of severe acute respiratory syndrome (SARS) in adults: interim guidance for health care providers. July 2, 2003. <http://sarsreference.com/link.php?id=20>
24. Ho D. Blocking SARS virus fusion. New York Academy of Sciences Conference: SARS in the context of emerging infectious threats - approaches to vaccine and drug development, USA. May 17, 2003. <http://nyas.columbia.edu/sars/web/s1/index.html>
25. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, et al. High dose pulse versus non-pulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12947028>
26. Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003;111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
27. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;9:713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
28. Huggins J. USAMRIID-NIAID-CDC in vitro antiviral SARS-CoV testing program. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA. May 2003. <http://SARSreference.com/link.php?id=21>
29. Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sällberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper(Th)1/Th2 subset balance

- in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998;79:2381–91. <http://vir.sgmjournals.org/cgi/reprint/79/10/2381>
30. Kliger Y, Levanon EY. Cloaked similarity between HIV-1 and SARS-CoV suggests an anti-SARS strategy. *BMC Microbiol* 2003;3:20. September 21, 2003. <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/3/20>
 31. Kong TK, Dai D, Leung MF, Au SY, Yung R, Chan MH. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in elders. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1182-3.
 32. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drugs? *CMAJ* 2003;168:1289-92. <http://SARSReference.com/link.php?id=3>
 33. Labro MT, Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother* 2001;13:3-8. <http://SARSreference.com/lit.php?id=11233797>
 34. Lapinsky SE, Hawryluck L. ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:870-5. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12739014>
 35. Lau ACW, So LKY. Editorial overview. Severe acute respiratory syndrome treatment: present status and future strategy. *Curr opin investig drugs* 2003;4:918-20. <http://SARSreference.com/lit.php?id=14508874>
 36. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>

37. Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory syndrome in critically-ill patients with severe acute respiratory syndrome. JAMA 2003;290:374-80. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12865379>
38. Li G, Zhao ZX, Chen LB, Zhou YH. Mild severe acute respiratory syndrome. Emerg Infect Dis 2003;9:1182-3.
39. Li H, Nie L, Wang G, et al. Clinical observation of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). Beijing Da Xue Xue Bao 2003;35 Suppl:41-3. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12914215>
40. Li Z, Guo XH, Hao W, Wu YN, Ji YX, Zhao YM, Liu F, Xie XC. The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. Chin Med J 2003;116:981-4. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12890366>
41. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. BMC Med Genet 2003;4:9. September 12, 2003. <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/4/9>
42. Lin L, Han Y, Yang ZM. Clinical observation on 103 patients with severe acute respiratory syndrome treated by integrative traditional Chinese and western medicine. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2003;23:409-13. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12872389>
43. Liu XQ, Chen SB, He GQ. Management of critical severe acute respiratory syndrome and risk factors for death. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2003;26:329-33. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12899763>
44. Loutfy MR, Blatt L, Ward S, et al. Preliminary results on the potential therapeutic benefit of interferon alfacon-1 plus steroids in

- severe acute respiratory syndrome [Abstract]. 43rd Annual Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, USA. September 2003.
45. Luo D, Qian SC. SARS treatment: experience from a team in Guangdong, China. *Chin Med J* 2003;116:838-9.
 46. Meduri GU, Chrousos GP. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998;114:355-60.
 47. Meng QH, Dong PL, Guo YB, Zhang K, Liang LC, Hou W, Dong JL. Use of glucocorticoid in treatment of severe acute respiratory syndrome cases. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2003;37:233-5.
<http://SARSreference.com/lit.php?id=12930669>
 48. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-8.
<http://image.thelancet.com/extras/03art4347web.pdf>
 49. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/163/7/1730>
 50. Ning Q, Brown D, Parodo J, et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998;160:3487-93.
<http://www.jimmunol.org/cgi/content/full/160/7/3487>

51. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003a;361:1319–25. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
52. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003b;361:1767-72. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
53. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure – a meta-analysis update. Crit Care Med 2002;30:555-62. <http://SARSreference.com/lit.php?id=11990914>
54. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Engl J Med 2003;348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
55. So LKY, Lau ACW, Yam LYC, Cheung TMT, Poon E, Yung RWH, Yuen KY. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361:1615-6. <http://SARSReference.com/link.php?id=12>
56. Sung J. Clinical diagnosis and management of SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Malaysia. June 2003. <http://SARSreference.com/link.php?id=18>
57. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-8. <http://SARSreference.com/lit.php?id=10793162>

58. Thiel V, Ivanov KA, Putics A, et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J Gen Virol* 2003;84:2305-15. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12917450>
59. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671062>
60. Tsang KW, Lam WK. Management of severe acute respiratory syndrome. The Hong Kong University experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:417-24.
61. Tsang OTY, Chau TN, Choi KW, et al. Coronavirus-positive nasopharyngeal aspirate as predictor for severe acute respiratory syndrome mortality. *Emerg Infect Dis* [online]. September 17, 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no11/03-0400.htm>
62. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1064-9. <http://SARSreference.com/lit.php?id=14519241>
63. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67. <http://SARSreference.com/lit.php?id=11794168>
64. Wang HJ, Ding YQ, Li X, Yang L, Zhang WL, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who has treated with corticosteroids. *N Engl J Med* 2003;349:507-8. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12890854>
65. Wong VWS, Dai D, Wu AKL, Sung JJY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003;9:199-201. <http://www.hkmj.org.hk/hkmj/abstracts/v9n3/199.htm>

66. World Health Organization. Hospital infection control guidance for severe acute respiratory syndrome (SARS). April 24, 2003. <http://www.who.int/csr/sars/infectioncontrol>
67. World Health Organization. Update 49 – SARS case fatality ratio, incubation period. May 7, 2003. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/print.html
68. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Revised September 26, 2003. http://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/print.html
69. Wu W, Wang JF, Liu PM, et al. A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China. *Chin Med J* 2003;116:811-8. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12877785>
70. Xiao ZL, Li YM, Chen RC, Li SY, Zhong SQ, Zhong NS. A retrospective study of 78 patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003;116:805-10. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12877784>
71. Yao W, Chen Y, Zhang L, et al. Chest X-ray changes after discontinuation of glucocorticoids treatment on severe acute respiratory syndrome (5 cases report). *Beijing Da Xue Xue Bao* 2003;35 Suppl:26-8. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12914211>
72. Zhao CH, Guo YB, Wu H, et al. Clinical manifestation, treatment, and outcome of severe acute respiratory syndrome: analysis of 108 cases in Beijing. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:897-901. <http://SARSreference.com/lit.php?id=12899786>
73. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in

Guangzhou, PR China. J Med Microbiol 2003;52:715-20.
<http://SARSreference.com/lit.php?id=12867568>

74. Zhong NS, Zeng GQ. Our strategies for fighting severe acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:7-9.
<http://SARSreference.com/lit.php?id=12773318>

Chương 10: SARS Nhi khoa

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Biểu hiện Lâm sàng

Cho đến nay đã có hai nghiên cứu báo cáo về SARS ở trẻ em. Trong một nghiên cứu, sốt dai dẳng, ho, thay đổi trên X quang phổi tiến triển nhanh và giảm bạch cầu lymphô đã được ghi nhận ở cả 10 bệnh nhân (Hon). Những bệnh nhân tuổi thiếu niên có các triệu chứng mệt mỏi, đau cơ, gai rét và rét run tương tự như những gì gặp ở người lớn, trong khi những trẻ nhỏ hơn chủ yếu chỉ có ho và chảy mũi, và không có gai rét, rét run hay đau cơ.

Trong nghiên cứu thứ hai, sốt là triệu chứng xuất hiện ở 19 trong số 21 trẻ. Các tiên chứng đã được báo cáo bao gồm mệt mỏi, chán ăn, gai rét, chóng mặt và chảy mũi. Đau đầu, đau cơ, ỉa chảy, đau họng và phát ban ngoài da tương đối ít gặp (Chiu; Bảng 1). Trong suốt giai đoạn hô hấp dưới của bệnh, khoảng một nửa các trẻ có ho, một phần ba trong số này ho có đờm. Ít thấy khó thở hoặc thở nhanh (Chiu).

Lúc bắt đầu khám thì cả 21 trẻ đều có giá trị hemoglobin bình thường. Tổng số bạch cầu hạ thấp ở năm trẻ (23,8%). Tất cả số bạch cầu trung tính đều bình thường. Mười hai trẻ (57,1%) có giảm bạch cầu lymphô, và năm trẻ (23,8%) có giảm tiểu cầu (Chiu). Sau đó, trong quá trình diễn biến của bệnh thì 19 trẻ (90,5%) có giảm bạch cầu lymphô và 10 trong số này (47,6%) có giảm nhẹ tiểu cầu. Mức thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần tăng trong giai đoạn cấp ở tất cả sáu trẻ (28,6%) sau đó đã trở về mức bình thường. Bất thường D-dimer ở ba trẻ (14,3%). Tất cả các trẻ có chức năng thận bình thường. Mức ALT bất thường gặp ở 2 trẻ (9,5%) khi nhập viện. Biểu hiện viêm gan nhẹ về mặt sinh hóa như ALT tăng gấp

ba lần mức bình thường nhưng bilirubin vẫn bình thường, quan sát thấy ở năm trẻ (23,8%). Mười lăm trẻ (71,4%) có tăng mức LDH, và 9 trẻ (42,9%) có tăng mức CPK (Chiu).

Bảng 1. Diện mạo lâm sàng của trẻ em bị hội chứng hô hấp cấp nặng*

Các biểu hiện	Số trẻ (%)
Sốt	19 (90,5)
Mệt mỏi	13 (61,9)
Chán ăn	12 (57,1)
Gai rét	10 (47,6)
Ho	9 (42,9)
Chóng mặt	8 (38,1)
Chảy mũi	7 (33,3)
Đờm	3 (14,3)
Khó thở/thở nhanh	3 (14,3)
Đau đầu	3 (14,3)
Đau cơ	2 (9,5)
Iả chảy	2 (9,5)
Đau họng	1 (4,8)
Phát ban	1 (4,8)

* Theo Chiu: Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong

Khi so sánh 11 trẻ dưới 12 tuổi với mười trẻ từ 12 tuổi trở lên, nhóm lớn tuổi hơn ít ho hơn. Tuy nhiên, những trẻ này sốt cao hơn, thời gian sốt kéo dài hơn và khó chịu mệt mỏi và chóng mặt nhiều hơn. Ở nhóm này có nhiều xáo trộn hơn trong các kết quả xét nghiệm, bao gồm số lượng tiểu cầu, ALT, LDH và CPK. Tất cả đều được điều trị steroid. Những thay đổi trên X quang phổi mất một thời gian dài hơn mới hết (Chiu).

Các biểu hiện X quang

Cũng trong loạt nghiên cứu này, những thay đổi kiểu viêm phổi trên X quang phổi xuất hiện ở mười trẻ (47,6%) khi nhập viện, nhưng tất cả 21 trẻ đều có X quang phổi bất thường trong cả quá trình diễn biến bệnh. Bất thường X quang tiên phát là mờ khoang chứa khí. Mờ khu trú một bên là biểu hiện hay gặp nhất và thấy ở 18 trẻ (85,7%). Hai trẻ (9,5%) có mờ khu trú đa ổ ở một bên, và một trẻ (4,8%) có tổn thương hai bên. Không có kiểu phân bố đặc biệt. Tổn thương ở vùng ngoại vi gặp ở sáu trẻ (28,6%). Những đám mờ thấy ở trên X quang phổi của các trẻ này có sự tiến triển, với tăng kích thước hoặc tổn thương nhiều vùng ở 18 trẻ (85,7%). Tổn thương hai bên quan sát thấy ở mười trẻ (47,6%). Bất thường X quang phổi xấu nhất vào ngày thứ 6,5 +/- 2,7 ngày sau khi nhập viện. Hai trẻ (9,5%) đã được chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao vùng ngực vì rất nghi ngờ SARS trên lâm sàng, mặc dù X quang phổi lúc đầu âm tính. Cả hai phim cắt lớp đều bất thường và cho thấy những đám mờ dạng kính mài đặc trưng như đã mô tả trước đó ở người lớn (Chiu).

Điều trị

Phác đồ điều trị do Hon và cs đề nghị được trình bày trong Bảng 2. Trong loạt nghiên cứu này, bốn thiếu niên cần liệu pháp oxy và hai thiếu niên cần phải thông khí hỗ trợ, trong khi không có trẻ nào nhỏ tuổi hơn cần phải cung cấp oxy bổ sung (Hon). Trong số 21 trẻ do Chiu báo cáo, chỉ có hai trẻ (9,5%) cần oxy bổ sung. Không trẻ nào cần thông khí nhân tạo.

Bảng 2. Điều trị trẻ em bị SARS*

Chẩn đoán nghi ngờ SARS khi nhập viện	Cefotaxime tĩnh mạch, clarithromycin đường uống, và ribavirin đường uống** (40 mg/kg mỗi ngày, chia hai đến ba liều)
Sốt dai dẳng trên 48 giờ	Prednisolon đường uống** (0,5 mg/kg mỗi ngày đến 2,0 mg/kg mỗi ngày)
Bệnh nhân có các triệu chứng ở mức tương đối với sốt cao dao động và mệt mỏi rõ	Ribavirin tĩnh mạch** (20 mg/kg mỗi ngày, chia ba liều) và hydrocortisone** (2 mg/kg cách 6 giờ một lần) ngay sau khi nhập viện
Sốt dai dẳng và tiến triển xấu về mặt lâm sàng hoặc X quang	Methylprednisolon tĩnh mạch liều tấn công (10-20 mg/kg)
* Theo Hsu: Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children.	
** Dùng ribavirin trong 1-2 tuần và corticosteroid liều giảm dần trong vòng 2-4 tuần	

Diễn biến Lâm sàng

Diễn biến lâm sàng dường như nhẹ hơn và ngắn hơn nhiều ở các bệnh nhân dưới 12 tuổi (Hon, Chiu). Thêm vào đó, những thay đổi X quang nhẹ hơn và nói chung hết nhanh hơn nhóm thiếu niên. So sánh với người lớn và thiếu niên, dường như SARS có diễn biến lâm sàng ít xâm kích hơn ở trẻ nhỏ tuổi hơn (Hon, Chiu). Lí do tại sao trẻ em bị SARS không nặng như ở người lớn và trẻ vị thành niên bị SARS vẫn còn chưa rõ.

Tài liệu tham khảo

1. Chiu WK, Cheung PC, Ng CK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 279-83.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12831407>

2. Health, Welfare & Food Bureau. SARS Bulletin 25 April 2003. (accessed on April 27)

<http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ap/eng/bulletin0425.htm>

3. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Published online April 29, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>