NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN SARS-CoV-2 VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH COVID-19

Trịnh Công Điển[1], Lê Văn Nam[1], Nguyễn Thu Trang[2]*
Phạm Ngọc Thạch[3], Lê Văn Duyệt[3]

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa kiểu gen của virus SARS-CoV-2 với một số đặc điểm lâm sàng ở người bệnh (NB) COVID-19. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả có đối chứng so sánh, phân tích kết quả giải trình tự hệ gen SARS-CoV-2 ở 700 NB COVID-19 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (BVBNĐTW) bằng kỹ thuật Illumina Miseq (từ tháng 01/2021 - 5/2022) ***Kết quả:*** Trong 700 mẫu: 50 mẫu nhiễm biến thể Alpha, 350 mẫu nhiễm Delta và 300 mẫu nhiễm Omicron. Nhóm nhiễm biến thể Alpha có độ tuổi trung bình thấp nhất (41,34 ± 17,58) và hay gặp tiêu chảy ($p < 0,05$). Nhóm nhiễm biến thể Omicron có triệu chứng ho khan và đau họng (76,0% và 30,3%) cao hơn đáng kể ($p < 0,05$). Triệu chứng khó thở (43,7%); rối loạn khứu giác (5,7%); vị giác (2,6%) chiếm ưu thế ở nhóm nhiễm biến thể Delta. Tỷ lệ nặng, nguy kịch và tử vong đều cao hơn ở nhóm nhiễm biến thể Delta tiếp đến là biến thể Omicron và thấp nhất ở nhóm biến thể Alpha ($p < 0,05$). ***Kết luận:*** Nhóm nhiễm biến thể Alpha có triệu chứng lâm sàng phổ biến là tiêu chảy. Triệu chứng đau họng và ho khan ưu thế hơn ở nhóm nhiễm biến thể Omicron. Nhóm nhiễm biến thể Delta đặc trưng là rối loạn khứu giác, vị giác và khó thở; đồng thời có nguy cơ diễn biến nặng, nguy kịch và tỷ lệ tử vong cao.

Từ khóa: Biến thể SARS-CoV-2; COVID-19; Triệu chứng lâm sàng.

---

[1]Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

[2]Đơn vị nghiên cứu lâm sàng của Đại học Oxford tại Hà Nội, Việt Nam (OUCRU)

[3]Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

[*]Tác giả liên hệ: Trịnh Công Điển (drdien.tc@gmail.com)

Ngày nhận bài: 27/12/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 18/01/2024

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.635

STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN SARS-CoV-2 GENOTYPE AND SOME CLINICAL CHARACTERISTICS OF COVID-19 PATIENTS

Abstract

Objectives: To analyze the relationship between the SARS-CoV-2 genotype and some clinical characteristics in COVID-19 patients. ***Methods:*** A descriptive, comparative, controlled study analyzing the results of SARS-CoV-2 genome sequencing in 700 COVID-19 patients at the National Hospital for Tropical Diseases, using Illumina Miseq technology (from January 2021 to May 2022). ***Results:*** We collected 50 samples infected with Alpha, 350 with Delta, and 300 with the Omicron variant. Among the three variant groups, the Alpha variant group has the lowest average age (41.34 ± 17.58), and the most common symptom was diarrhea ($p < 0.05$). The Omicron variant group had significantly higher symptoms of dry cough and sore throat (76.0%) ($p < 0.05$). On the other hand, dyspnea (43.7%), smell disorders (5.7%), and taste disorders (2.6%) predominated in the Delta variant group. The rate of severe, critical illness and death were highest in the Delta variant group, followed by the Omicron variant group, and the lowest one was the Alpha variant group ($p < 0.05$). ***Conclusion:*** The common clinical symptom of the Alpha patients was diarrhea. Smell disorders, taste disorders, and dyspnea were predominant in the Delta patients. On the other hand, sore throat, dry cough, and chest pain were the most common symptoms in Omicron patients. Delta patients had a higher risk of severe, critical illness level and death than other variants.

Keywords: SARS-CoV-2 variant; COVID-19; Clinical characteristics.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tháng 12 năm 2019, chủng *corona virus* mới (SARS-CoV-2) đã được xác định là nguyên nhân gây dịch bệnh nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính (COVID-19) tại Vũ Hán (Trung Quốc), sau đó nhanh chóng lan rộng gây ra đại dịch toàn cầu [1]. Giống bất kỳ loại virus RNA nào, SARS-CoV-2 cũng trải qua quá trình tích lũy hàng trăm, hàng nghìn đột biến trong bộ gen của chúng dẫn đến sự phát triển của một số biến thể mới. Các giả thuyết đặt ra là các biến thể mới có thể liên quan tới khả năng lây nhiễm cũng như thay đổi một số biểu hiện lâm sàng và mức độ nặng của bệnh; tuy nhiên, điều này chưa có sự thống nhất. Tại Việt Nam, do hạn chế về nguồn lực nên việc xét nghiệm (XN) giải trình tự gen của virus SARS-CoV-2 còn ít và chưa có báo cáo liên quan giữa kiểu gen của

virus với đặc điểm lâm sàng của NB COVID-19. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Phân tích mối liên quan giữa kiểu gen của virus SARS-CoV-2 với một số đặc điểm lâm sàng ở NB COVID-19.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* 700 NB được chẩn đoán COVID-19, khẳng định bằng kỹ thuật RT-PCR với SARS-CoV-2 [1] (giá trị Ct < 30 với gen E); được điều trị tại BVBNĐTW; được XN giải trình tự toàn bộ hệ gen của virus SARS-CoV-2.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

NB được chẩn đoán COVID-19 bằng XN nhanh mà không có XN khẳng định bằng XN RT-PCR; Hoặc, những trường hợp có giá trị Ct < 30 nhưng không được giải trình tự hệ gen của virus SARS-CoV-2.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại BVBNĐTW. Thời gian từ tháng 01/2021 - 5/2022. XN RT-PCR SARS-CoV-2 thực hiện tại Khoa Vi sinh - Sinh học phân tử, BVBNĐTW) - thực hiện trên máy PCR-CFX96 của hãng BIO-RAD biotechnology (Hoa Kỳ). Giải trình tự hệ gen SARS-CoV-2 được thực hiện tại OUCRU (Đơn vị nghiên cứu lâm sàng của Đại học Oxford tại Hà Nội - Oxford University Clinical Research Unit) bằng công nghệ Illumina Miseq.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu mô tả, có đối chứng so sánh.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Dựa trên tỷ lệ NB COVID-19 cần nhập viện điều trị, chọn mẫu thuận tiện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* Nghiên cứu dữ liệu trên hồ sơ bệnh án điện tử của BVBNĐTW thông qua bệnh án nghiên cứu

* *Xử lý số liệu:* Các số liệu được mã hóa bằng phần mềm Excel và phân tích thống kê bằng SPSS. Kiểm định t-test hoặc Wilcoxon (so sánh biến định lượng). Kiểm định chi-square X^2 hoặc Fisher's Exact và tính tỷ xuất chênh (OR), 95%CI để so sánh tỷ lệ cùng mối liên quan của biến định tính. Giá trị p < 0,05 được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của BVBNĐTW (số phê chuẩn 21-2022/HĐĐĐ-NDTƯ ngày 16/5/2022). Tất cả các xét nghiệm đều phục vụ quá trình điều trị cho NB, XN giải trình tự hệ gen của SARS-CoV-2 được thực hiện trong nghiên cứu của OUCRU trên mẫu bệnh phẩm đã XN RT-PCR không gây ảnh hưởng đến quá trình điều trị và NB không phải chi trả chi phí cho xét nghiệm này.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

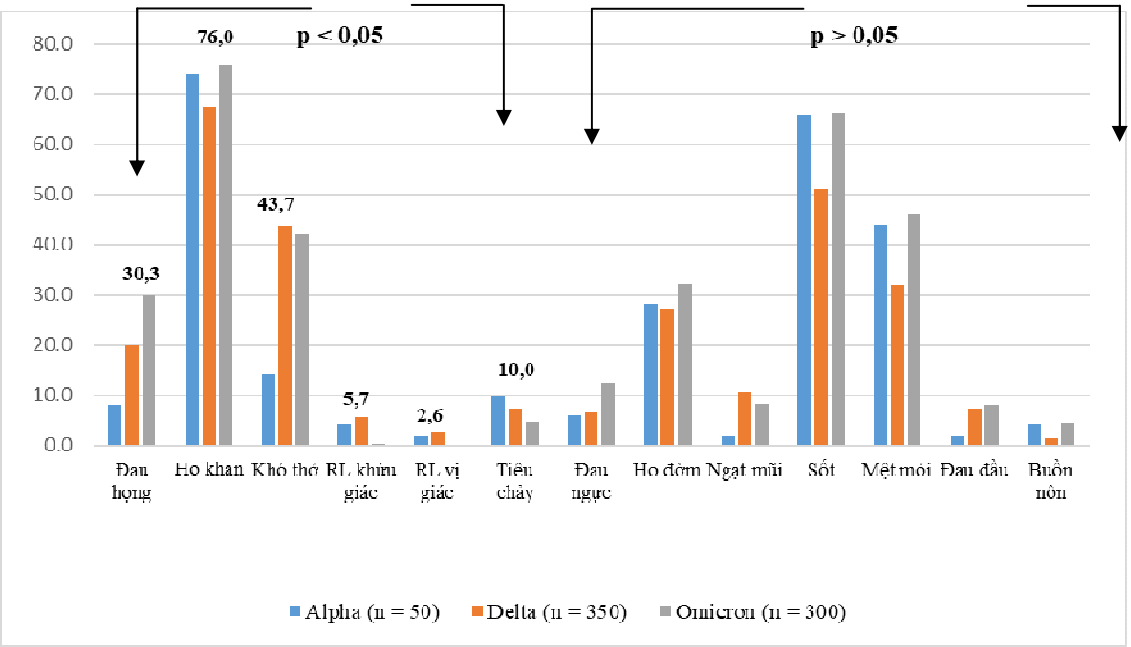
Trong 700 mẫu nghiên cứu chúng tôi xác định được 50 mẫu nhiễm biến thể Alpha, 350 mẫu nhiễm biến thể Delta và 300 mẫu nhiễm biến thể Omicron. Từ đó chúng tôi phân nhóm so sánh và thu được kết quả sau.

Bảng 1. So sánh nhóm tuổi và độ tuổi trung bình của NB giữa các biến thể.

Đặc điểm		Biến thể (n, %)				p
		Alpha[1] (n = 50)	Delta[2] (n = 350)	Omicron[3] (n = 300)	Tổng (n = 700)	
Nhóm tuổi	< 18	02 (4,0)	41 (11,7)	41 (13,7)	84 (12,0)	$p_{12} < 0,05$ $p_{13} < 0,05$ $p_{23} > 0,05$
	18 - 40	25 (50,0)	105 (30,0)	93 (31,0)	223 (31,9)	
	41 - 60	14 (28,0)	79 (22,6)	63 (21,0)	156 (22,3)	
	61 - 80	09 (18,0)	94 (26,9)	75 (25,0)	178 (25,4)	
	> 80	0 (0,0)	31 (8,9)	28 (9,3)	59 (8,4)	
Nhỏ nhất - lớn nhất		1 - 79	1 - 98	1 - 98	1 - 98	
Tuổi trung bình ($\overline{X} \pm SD$)		41,34 ± 17,58	46,81 ± 24,11	47,26 ± 25,00	46,61 ± 24,11	$p_{12} > 0,05$ $p_{13} > 0,05$ $p_{23} > 0,05$

Nhóm nhiễm biến thể Alpha có có độ tuổi trung bình thấp nhất (41,34 ± 17,58), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Nhóm nhiễm Alpha không có NB > 80 tuổi và chỉ có 02 NB (4,0%) < 18 tuổi, trong khi nhóm NB nhiễm Delta và Omicron phân bố nhóm tuổi khá tương đồng.

Sự khác nhau về độ tuổi của NB không có sự tương đồng giữa các nghiên cứu. Một số nghiên cứu nhận thấy độ tuổi của nhóm nhiễm Omicron trẻ hơn đáng kể so với nhóm nhiễm Delta [2]. Tuy nhiên, có nghiên cứu lại cho kết quả nhóm nhiễm Omicron có độ tuổi trung bình cao hơn nhóm nhiễm Delta [3]. Như vậy, kết quả nghiên cứu khác nhau có thể phụ thuộc vào đối tượng, khu vực cũng như phạm vi nghiên cứu. Tại Việt Nam cũng như hầu hết các quốc gia trên thế giới, Alpha là biến thể xuất hiện sớm, thời điểm đó với các biện pháp kiểm soát dịch bệnh chặt chẽ, nên số lượng người nhiễm ít và chủ yếu tập trung ở đối tượng đang trong độ tuổi lao động, có nhiều nguy cơ lây nhiễm hơn trong cộng đồng.

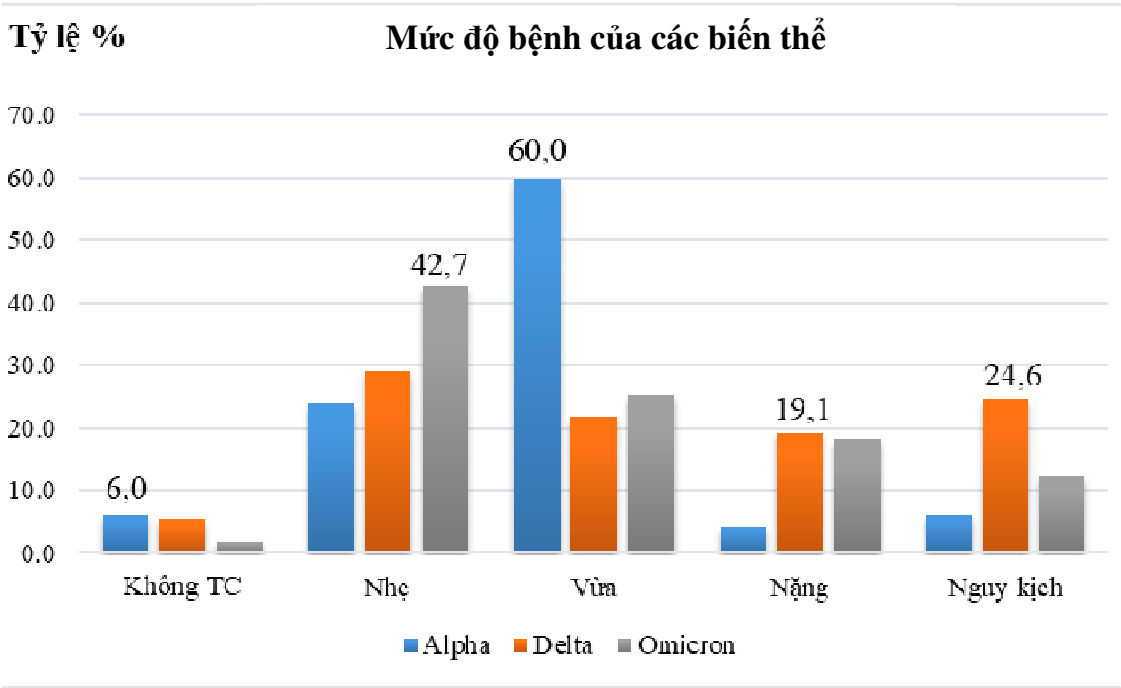


Biểu đồ 1. So sánh triệu chứng lâm sàng giữa các biến thể.

Ở nhóm nhiễm Omicron, tỷ lệ NB có triệu chứng đau họng (30,3%) cao hơn đáng kể so với nhóm nhiễm Alpha và nhóm Delta (lần lượt là 8,0% và 20,0%) ($p < 0,05$); triệu chứng ho khan của NB ở nhóm nhiễm Omicron cũng cao nhất (76,0%). Khó thở hay gặp nhất ở NB nhiễm Delta, sau đó đến Omicron và thấp nhất ở nhóm nhiễm Alpha (lần lượt là 43,7%; 42,3% và 14,0%) ($p < 0,05$). Chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa về triệu chứng ho đờm và ngạt mũi giữa ba nhóm biến thể. Tỷ lệ NB có triệu chứng sốt thấp nhất ở nhóm nhiễm Delta và có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm nhiễm Alpha và nhóm Omicron (lần lượt là 51,1%; 66,0% và 66,3%). Trong khi đó, tỷ lệ NB có triệu chứng tiêu chảy hay gặp hơn ở NB nhóm nhiễm Alpha (với 10,0%) ($p < 0,05$). Triệu chứng rối loạn khứu giác (5,7%); rối loạn vị giác (2,6%) chiếm ưu thế hơn ở nhóm nhiễm Delta ($p < 0,05$). Còn lại, tỷ lệ NB ở nhóm nhiễm Omicron có triệu chứng mệt mỏi (46,0%) và đau đầu (8,0%); buồn nôn và nôn (4,3%) cao hơn hai nhóm còn lại, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu cho kết quả các triệu chứng sốt, khó thở, tiêu chảy ít thường xuyên hơn ở nhóm nhiễm Omicron so với nhóm nhiễm Alpha [4], Esper FP cho thấy đau

họng là triệu chứng phổ biến hơn trong các đợt sóng chiếm ưu thế bởi Omicron so với sự thay đổi về khứu giác vốn tương đối phổ biến trong các đợt chiếm ưu thế bởi Delta [5]. Đây là các triệu chứng đặc trưng cho từng biến thể và là gợi ý ban đầu về lâm sàng để phân biệt các nhóm bệnh nhân nhiễm các biến thể khác nhau.

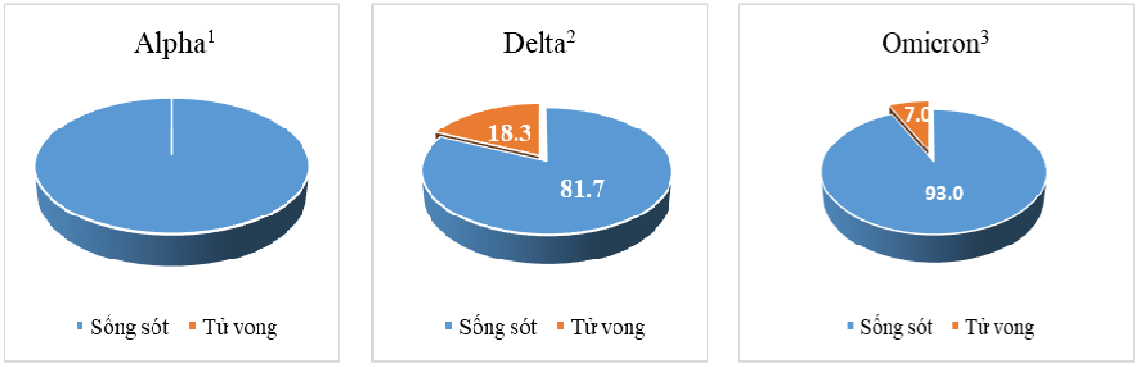


(p_{12}; p_{13}; p_{23} < 0,05).*

Biểu đồ 2. So sánh mức độ bệnh giữa các biến thể.

Tỷ lệ NB mức độ nặng và nguy kịch đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm nhiễm Delta (lần lượt là 19,1% và 24,6%), sau đó đến nhóm nhiễm Omicron và thấp nhất ở nhóm nhiễm Alpha.

Kết quả này tương đồng với những nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng nhiễm biến thể Delta có nguy cơ chuyển nặng hơn các biến thể trước đó (bao gồm biến thể Alpha) và dù rằng xuất hiện sau nhưng biến thể Omicron ít ảnh hưởng đến nguy cơ diễn biến nặng hơn nhóm nhiễm Delta. Trong khi đó, nghiên cứu của Balint G và CS chỉ ra rằng Omicron ít độc lực hơn các biến thể trước đây [6], Deng và CS chỉ ra tình trạng nhẹ phổ biến hơn ở Omicron so với Delta [7].



(p_{12}; p_{13}; p_{23} < 0,05).*

Biểu đồ 3. So sánh tỷ lệ tử vong giữa các biến thể.

Tỷ lệ NB tử vong ở nhóm nhiễm Delta cao hơn đáng kể so với hai nhóm còn lại (lần lượt là 18,3% với Delta; 7,0% với nhóm Omicron và không có NB nào ở nhóm Alpha tử vong). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Nghiên cứu của Đỗ Văn Thành trên đối tượng NB nặng cũng ghi nhận tỷ lệ tử vong khá cao với 52,5% [8]. Một nghiên cứu tại Singapore cũng không ghi nhận trường hợp nào tử vong khi nhiễm biến thể Alpha [9]. Theo Lauring tỷ lệ NB tử vong ở Delta là 13,2% cao hơn so với Alpha (4,3%) và Omicron (5,1%) [10]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trước đó, bên cạnh đó tỷ lệ tử vong ở NB nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với những nghiên cứu tại Việt Nam vì BVBNĐTW là tuyến cuối điều trị NB COVID-19, do vậy tỷ lệ NB nặng, nguy kịch và tử vong sẽ cao hơn.

KẾT LUẬN

Trong ba nhóm biến thể: Nhóm nhiễm Alpha có tỷ lệ NB tiêu chảy cao nhất. Triệu chứng rối loạn khứu giác, vị giác và khó thở chiếm ưu thế ở nhóm nhiễm Delta. Còn lại, triệu chứng đau họng và ho khan phổ biến hơn ở nhóm nhiễm Omicron. Tỷ lệ NB mức độ nặng, nguy kịch và tử vong ở nhóm nhiễm Delta cao hơn so với 2 nhóm còn lại.

Lời cảm ơn: Chúng tôi chân thành cảm ơn Ban Giám đốc, các Khoa - Phòng của Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương; Đơn vị nghiên cứu lâm sàng của Đại học Oxford tại Hà Nội (OUCRU) đã tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Cảm ơn các đồng nghiệp đã giúp đỡ và NB đã tham gia trong quá trình nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không xung đột lợi ích với bất kỳ cá nhân, tổ chức nào, nếu có chúng tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19. 250/QĐ-BYT 28/01/2022. 2022.

2. Quintero AM, Eisner M, Sayegh R, et al. Differences in SARS-CoV-2 clinical manifestations and disease severity in children and adolescents by infecting variant. *Emerging Infectious Disease Journal.* 2022; 28(11):2270.

3. Hyams C, Challen R, Marlow R, et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 25:100556.

4. Kandeel A, Moatasim Y, Fahim M, et al. Comparison of SARS-Cov-2 omicron variant with the previously identified SARS-Cov-2 variants in Egypt, 2020-2022: Insight into SARS-Cov-2 genome evolution and its impact on epidemiology, clinical picture, disease severity, and mortality. *BMC Infectious Diseases.* 2023; 23(1):542.

5. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022; 399(10335): 1618-1624.

6. Bálint G, Vörös-Horváth B, Széchenyi A. Omicron: Increased transmissibility and decreased pathogenicity. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1):151.

7. Deng H, Lin H, Mai Y, et al. Clinical features and predictive factors related to liver injury in SARS-CoV-2 Delta and Omicron variant-infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34(9):933-939.

8. Do TV, Manabe T, Vu GV, et al. Clinical characteristics and mortality risk among critically ill patients with COVID-19 owing to the B.1.617.2 (Delta) variant in Vietnam: A retrospective observational study. *PLoS ONE.* 2023; 18(1):e0279713.

9. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and virological features of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis.* 2022; 75(1):e1128-e1136.

10. Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, COVID-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: Prospective observational study. *Bmj.* 2022; 376:e069761.