

SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM CYCLE THRESHOLD-POLYMERASE CHAIN REACTION VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GIỮA NGƯỜI BỆNH COVID-19 THỂ NHẸ CÓ VÀ KHÔNG TRIỆU CHỨNG

Võ Nguyên Trung^{1,2}, Lê Việt Tùng², Hà Mạnh Tuấn^{1,2}, Trần Ngọc Nguyên¹, Nguyễn Văn Thọ¹, Nguyễn Quốc Vinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: So sánh đặc điểm cycle threshold-polymerase chain reaction và kết quả điều trị giữa người bệnh COVID-19 thể nhẹ có và không có triệu chứng, đồng thời tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả CT-PCR và kết quả điều trị ở cả hai nhóm.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu các trường hợp dương tính với SARS-CoV2 thể nhẹ có và không triệu chứng tại khu cách ly tập trung quận 10 Thành phố Hồ Chí Minh từ 16/8/2021 đến 6/11/2021.

Kết quả: 34,4% đối tượng nghiên cứu có các triệu chứng, trong đó các triệu chứng thường gặp là ho khan (20,1%), nghẹt mũi (13,5%), mất mùi (10,1%), đau họng (8%), và mất vị giác (7,3%). Không có sự khác biệt về chỉ số CT-PCR lúc được chẩn đoán nhiễm SARS-COV2 và ở ngày 7 sau theo dõi và điều trị giữa nhóm có triệu chứng và không triệu chứng. Tỷ lệ hết nguy cơ lây truyền (CT-PCR âm tính hoặc ≥ 35) vào ngày 7 chiếm gần 50% ở cả 2 nhóm. Việc tiêm vắc-xin giúp giảm tỉ lệ người mắc COVID-19 có triệu chứng và giảm tỉ lệ phải chuyển viện, trong khi đó việc mắc bệnh nền làm tăng tỷ lệ chuyển viện và tử vong. Nhóm có triệu chứng có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không triệu chứng.

Kết luận: Không có sự khác biệt về chỉ số CT-PCR thời điểm nhập viện và ở ngày 7 sau theo dõi, điều trị giữa 2 hai nhóm có triệu chứng và không triệu chứng. Nhóm có triệu chứng có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không triệu chứng. Việc tiêm vắc-xin cho thấy giúp giảm tỉ lệ người mắc COVID-19 có triệu chứng, đồng thời làm giảm tỉ lệ phải

¹ Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, ² Bệnh viện Y Dược thành phố Hồ Chí Minh-CS2

Người phản hồi (Corresponding): Võ Nguyên Trung (nguyentrong27@ump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 25/5/2023, ngày phản biện: 10/8/2023

Ngày bài báo được đăng: 30/9/2023

chuyển viện. Trong khi đó, việc mắc bệnh nền làm tăng tỷ lệ chuyển viện và tử vong.

Từ khoá: COVID-19, SARS-CoV2, CT-PCR.

COMPARISON OF THE CHARACTERISTICS OF CYCLE THRESHOLD-POLYMERASE CHAIN REACTION AND TREATMENT OUTCOMES BETWEEN PATIENTS WITH MILD AND ASYMPTOMATIC COVID-19 DISEASE

ABSTRACT

Purpose: Compare the characteristics of cycle threshold-polymerase chain reaction and treatment outcomes between patients with mild and asymptomatic COVID-19 disease, and find out the factors affecting the results of cycle threshold-polymerase chain reaction and treatment outcomes in both groups.

Methods: Retrospective cohort study of mild and asymptomatic SARS-CoV2 positive cases at concentrated isolation wards in District 10, Ho Chi Minh City from August 16, 2021 to November 6, 2021.

Results: 34.4% of population had symptoms, of which common symptoms were dry cough (20.1%), nasal congestion (13.5%), loss of smell (10.1%), sore throat (8%), and taste loss (7.3%). There was no difference in cycle threshold-polymerase chain reaction at diagnosis of SARS-COV2 infection and at day 7 after follow-up and treatment between symptomatic and asymptomatic groups. The risk-free rate (negative cycle threshold-polymerase chain reaction or ≥ 35) on day 7 accounted for nearly 50% in both groups. Vaccination reduces the proportion of people with symptomatic COVID-19 and hospital referrals, while comorbidities increased hospitalization and death rates. The symptomatic group had a higher mortality rate than the asymptomatic group.

Conclusions: There was no difference in the cycle threshold-polymerase chain reaction at the time of admission and at day 7 after follow-up, treatment between the symptomatic and asymptomatic groups. The symptomatic group had a higher mortality rate than the asymptomatic group. Vaccination has been shown to reduce the proportion of people with symptomatic COVID-19, while also reducing hospitalizations. Meanwhile, having an underlying disease increased the rate of hospitalization and death.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, CT-PCR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dịch viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của vi-rút Cô-rô-na

(COVID-19) khởi phát tại thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, miền trung Trung Quốc. Bệnh nhân đầu tiên được phát hiện vào ngày 08/12/2019, sau đó diễn biến rất

phức tạp do tốc độ lây lan của dịch bệnh tăng theo cấp số mũ.

Khi nhiễm COVID-19, biểu hiện lâm sàng trên mỗi người rất khác nhau từ hoàn toàn không có triệu chứng, có triệu chứng nhẹ, triệu chứng nặng cho đến nhiều trường hợp rơi vào suy hô hấp cấp và tử vong nhanh chóng và thời gian lây truyền vi-rút cũng khác nhau. Hầu hết những người nhiễm COVID-19 đều ở thể nhẹ hoặc không triệu chứng. Tuy nhiên, đây lại là đối tượng mang mầm bệnh và gây lây nhiễm trong cộng đồng khiến việc kiểm soát dịch gặp nhiều khó khăn. Xét nghiệm Polymerase chain reaction (PCR) không chỉ được sử dụng để chẩn đoán xác định bệnh COVID-19 mà còn được dùng đánh giá nồng độ vi-rút ở vùng hô hấp trên qua thông số cycle threshold (CT) - yếu tố chính quyết định khả năng lây truyền. Người nhiễm COVID-19 với mức CT dưới 35 được cho là có khả năng lây truyền cao và do đó, các đối tượng này cần được cách ly phù hợp.

Đã có nhiều nghiên cứu khảo sát các yếu tố giúp tiên lượng mức độ nặng của COVID-19, tuy nhiên hiện vẫn chưa có nghiên cứu nào khảo sát đặc điểm CT-PCR và kết quả điều trị ở nhóm COVID-19 thể nhẹ có và không triệu chứng. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu so sánh đặc điểm CT-PCR và kết quả điều trị giữa người bệnh COVID-19 thể nhẹ có và không có triệu chứng, đồng thời tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả CT-PCR và kết quả điều trị ở cả hai

nhóm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 288 trường hợp dương tính với SARS-CoV2 thể nhẹ có và không triệu chứng được điều trị và theo dõi tại khu cách ly tập trung quận 10-Thành phố Hồ Chí Minh từ 16/8/2021 đến 6/11/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tiêu chuẩn chọn vào: Các trường hợp được chẩn đoán COVID-19 bằng xét nghiệm PCR dịch tỵ hầu, có chỉ số CT<35.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp được theo dõi bằng xét nghiệm test nhanh dịch tỵ hầu, có dấu hiệu nặng ngay khi nhập khu cách ly, hoặc không ghi nhận trong hồ sơ chỉ số CT trong xét nghiệm PCR.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

Biến số nghiên cứu: Các biến số thu thập trong nghiên cứu dựa trên bệnh án điện tử quá trình điều trị người bệnh COVID-19 gồm: tuổi, giới, dân tộc, nơi ở, nghề nghiệp, bệnh nền, số mũi tiêm vắc xin, chỉ số BMI, tình trạng hút thuốc lá, triệu chứng lâm sàng, giá trị CT-PCR và kết quả điều trị.

Xử lý dữ liệu: Dữ liệu được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm Stata 15.1. Sử dụng tần số, tỷ lệ phần trăm cho

các biến định tính, và trung bình, độ lệch chuẩn sẽ được sử dụng để mô tả các biến số định lượng.

Sử dụng phép kiểm Chi bình phương và t test sẽ được sử dụng để kiểm tra các yếu tố liên quan đến triệu chứng lâm sàng, CT-PCR và kết quả điều trị. Kết

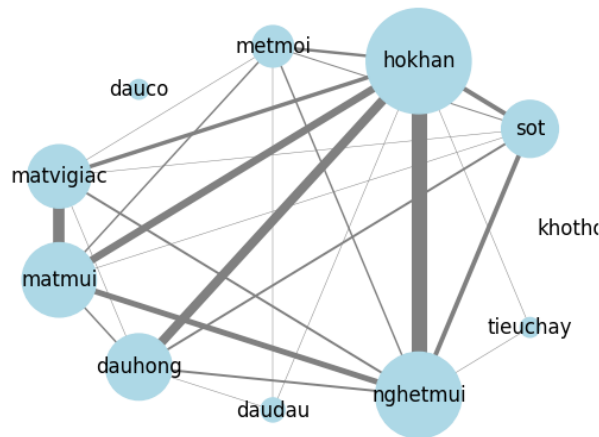
quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

Đạo đức trong nghiên cứu:
Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh theo quyết định số 166 /HĐĐĐ-ĐHYD.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Triệu chứng lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=288)

| Triệu chứng | Giá trị | Tần số | Tỷ lệ (%) |
|----------------------|---------|--------|-----------|
| Triệu chứng lâm sàng | Có | 99 | 34,4 |
| | Không | 189 | 65,6 |



Biểu đồ 1: Biểu đồ Network plot mô tả các triệu chứng lâm sàng của người bệnh

Trong nghiên cứu ghi nhận 34,4% đối tượng nghiên cứu có các triệu chứng lâm sàng, trong đó các triệu chứng thường gặp là ho khan (20,1%), nghẹt mũi (13,5%), mất mùi (10,1%), đau họng (8%), và mắt vị giác (7,3%).

Bảng 3.2. Kết quả PCR của đối tượng nghiên cứu lúc được chẩn đoán nhiễm SARS-COV-2

| | Có triệu chứng | Không triệu chứng | Giá trị p |
|--------|----------------|-------------------|-----------|
| CT-PCR | 20,03 ± 6,72 | 19,54 ± 3,84 | 0,77 |

Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về chỉ số CT-PCR giữa nhóm có và không triệu chứng lúc được chẩn đoán nhiễm SARS-COV2.

Bảng 3.3. Kết quả CT-PCR ở ngày 7 của các đối tượng nghiên cứu (n=288)

| Giá trị | Có triệu chứng | Không triệu chứng | Chung | Giá trị p |
|-----------------------|----------------|-------------------|------------|-----------|
| Âm tính, CT ≥ 35 | 49 (49,5) | 92 (48,7) | 141 (49,0) | 0,89 |
| CT <35 | 50 (50,5) | 97 (51,3) | 147 (51,0) | |

Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về kết quả PCR ở ngày 7 sau theo dõi và điều trị giữa nhóm có triệu chứng và không triệu chứng với $p=0.89$. Tỷ lệ hết nguy cơ lây truyền (CT-PCR âm tính hoặc ≥ 35) vào ngày 7 chiếm gần 50% ở cả 2 nhóm.

Bảng 3.4. Liên quan giữa tình trạng tiêm vắc-xin và kết quả PCR ở ngày 7 sau theo dõi và điều trị của đối tượng nghiên cứu (n=288)

| Đặc điểm | Giá trị | Âm tính, CT ≥ 35 | CT <35 | Tổng cộng | Giá trị p |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------|------------|-----------|
| Tình trạng tiêm vắc-xin | Chưa tiêm | 50 (54,4) | 42 (45,6) | 92 (31,9) | 0,14 |
| | 1 mũi | 54 (51,4) | 51 (48,6) | 105 (36,5) | |
| | 2 mũi | 37 (44,7) | 54 (59,3) | 91 (31,6) | |

Kết quả cho thấy không có liên quan giữa việc tiêm vaccin và kết quả PCR ở ngày 7 sau theo dõi và điều trị với $p=0,14$.

Bảng 3.5. Đặc điểm tiêm vắc-xin, bệnh nền và kết quả điều trị giữa nhóm có và không triệu chứng (n=288)

| Biến số | Giá trị | Có triệu chứng | Không triệu chứng | Tổng cộng | Giá trị p |
|-------------------------|---------------|----------------|-------------------|------------|-----------|
| Tình trạng tiêm vắc-xin | Chưa tiêm | 37 (40,2) | 55 (59,8) | 92 (31,9) | <0,001 |
| | 1 mũi | 50 (47,6) | 55 (52,4) | 105 (36,5) | |
| | 2 mũi | 12 (13,2) | 79 (86,8) | 91 (31,6) | |
| Bệnh nền | Có | 31 (45,6) | 37 (54,4) | 68 (23,6) | 0,02 |
| | Không | 68 (30,9) | 152 (69,1) | 220 (76,4) | |
| Kết quả điều trị | Chuyên viện | 16 (41,0) | 23 (59,0) | 39 (13,5) | 0,001 |
| | Đang điều trị | 0 (0,0) | 18 (100,0) | 18 (6,3) | |
| | Ra viện | 83 (36,1) | 147 (63,9) | 230 (79,9) | |
| | Tử vong | 1 (100,0) | 0 (0,0) | 1 (0,3) | |

Kết quả cho thấy việc tiêm vắc-xin, bệnh nền, và kết quả điều trị khác nhau giữa nhóm có và không triệu chứng. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ không triệu chứng ở nhóm

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

được tiêm 2 mũi cao hơn so với nhóm 1 mũi và không tiêm, tỷ lệ có triệu chứng ở nhóm có bệnh nền cao hơn so với nhóm không có bệnh nền, và nhóm có triệu chứng có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không có triệu chứng.

Bảng 3.6. Liên quan giữa bệnh nền và kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu (n=288)

| Đặc điểm | Giá trị | Có bệnh nền | Không bệnh nền | Tổng cộng | Giá trị p |
|---------------------|---------------|-------------|----------------|------------|-----------|
| Tình trạng điều trị | Chuyển viện | 20 (51,2) | 19 (48,7) | 39 (13,5) | <0,001 |
| | Đang điều trị | 4 (22,2) | 14 (77,8) | 18 (6,3) | |
| | Ra viện | 43 (18,7) | 187 (81,3) | 230 (79,9) | |
| | Tử vong | 1 (100,0) | 0 (0,0) | 1 (0,3) | |

Kết quả nghiên cứu cho thấy có liên quan giữa tình trạng bệnh nền với kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu, nhóm có bệnh nền có tỷ lệ chuyển viện và tử vong cao hơn so với nhóm không có bệnh nền ($p < 0,001$).

Bảng 3.7. Liên quan giữa tiêm vắc-xin kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu (n=288)

| Đặc điểm | Giá trị | Chưa tiêm | 1 mũi | 2 mũi | Giá trị p |
|---------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Tình trạng điều trị | Chuyển viện | 15 (16,3) | 17 (16,2) | 7 (7,7) | <0,001 |
| | Đang điều trị | 2 (2,2) | 1 (1,0) | 15 (16,5) | |
| | Ra viện | 74 (80,4) | 87 (82,8) | 69 (75,8) | |
| | Tử vong | 1 (1,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |

Kết quả nghiên cứu cho thấy có liên quan giữa tình trạng tiêm vắc-xin với kết quả điều trị, nhóm chưa tiêm vắc-xin và tiêm 1 mũi có tỷ lệ chuyển viện cao hơn nhóm tiêm 2 mũi và ở nhóm chưa tiêm ghi nhận một trường hợp tử vong ($p < 0,001$).

4. BÀN LUẬN

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 288 người bệnh COVID-19 mức độ nhẹ có và không triệu chứng tại khu cách ly tập trung quận 10-Thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả cho thấy không có sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số CT-PCR thời điểm nhập viện và ở ngày 7 sau theo dõi, điều trị ở 2 hai nhóm có triệu chứng và không triệu chứng, đồng thời cũng không có sự liên quan giữa việc tiêm vắc-xin và kết quả CT-PCR tại ngày 7. Việc tiêm vắc-xin cho thấy giúp giảm tỉ lệ người mắc COVID-19 có triệu chứng, đồng thời làm giảm tỉ lệ phải chuyển viện ở người bệnh COVID-19 thể nhẹ. Nhóm có triệu chứng có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không triệu chứng và việc mắc bệnh nền cũng làm tăng tỷ lệ chuyển viện và tử vong.

Vi-rút SARS-CoV-2 thâm nhập vào cơ thể thông qua các giọt bắn đường hô hấp trên, với kích thước $\leq 5\text{mm}$, và phần lớn trong số đó là qua đường mũi [1]. Thụ thể Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) có nhiều trên bề mặt tế bào biểu mô đường hô hấp trên sẽ được gắn với glycoprotein gai S1 của vi-rút, từ đó kích hoạt quá trình nhập bào dẫn đến sự xâm nhập của vi-rút vào trong tế bào biểu mô đường hô hấp [2], dẫn đến các triệu chứng liên quan đường hô hấp trên như ho, đau họng. Thụ thể ACE2 còn có nhiều trong các tế bào biểu mô niêm mạc xoang mũi và xoang hàm, nên khi vi-rút xâm nhập thường sẽ dẫn đến tình trạng viêm mũi – xoang cấp tính, từ đó có các triệu chứng như nghẹt mũi, chảy mũi [3]. Ngoài ra khi vi-rút nhân lên trong tế bào sẽ giải phóng ra các hóa chất trung gian gây kích hoạt các đại thực bào, làm giải phóng các cytokines (IL-1, IL-6 và TNF α) và chemokines (CXCL10 và CCL2) vào mạch máu, gây tăng tính thấm thành mạch tại phổi, dẫn đến sự thoát huyết tương vào trong các phế nang, gây suy hô hấp [4]. Ngoài ra IL-1, IL-6 và TNF α còn gây ảnh hưởng đến vùng hạ đồi, làm kích thích sản xuất prostaglandin, gây nên sốt [5].

Khoảng 1/3 bệnh nhân mắc COVID-19 trong nghiên cứu của chúng tôi có triệu chứng lâm sàng, với các triệu chứng thường gặp nhất là ho khan (20,1%), nghẹt mũi (13,5%), mất mùi (10,1%), đau họng (8%), mất vị giác (7,3%). Điều này khá tương đồng với

nghiên cứu của Wang và cộng sự trên 1139 người bệnh COVID-19 mức độ nhẹ, với chủng Omicron chiếm đa số, cho thấy nhóm triệu chứng hô hấp trên vẫn phổ biến nhất với ho (57.5%), đờm (48.3%), sổ mũi và ngạt mũi (43.4%) [6]. Ở một nghiên cứu khác của Wang và cộng sự trên 159 người bệnh COVID-19 mắc chủng Delta cho thấy sốt là triệu chứng phổ biến nhất (63%), tiếp đó là ho (65%), đờm (53%) và đau họng (25%) [7]. Một nghiên cứu khác được thực hiện tại Anh so sánh triệu chứng nhiễm hai chủng Delta and Omicron trên 9980 người bệnh mắc COVID-19 cho thấy có sự tương đồng giữa triệu chứng hai nhóm, với phần lớn bệnh nhân bị sổ mũi, đau họng, ho và khàn giọng [8]. Sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng có thể là do sự khác biệt đặc điểm dân số nghiên cứu, và sự khác biệt về chủng COVID-19 phổ biến tại thời điểm chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khoảng 50% số người bệnh vẫn còn CT <35 dù có hay không có triệu chứng, do đó theo lý thuyết vẫn có khả năng lây truyền sau 7 ngày cách ly và điều trị. Do đó, việc có hay không có triệu chứng không có mối liên quan đến khả năng lây truyền của SARS-CoV-2. Nghiên cứu của tác giả Singanayagam và cộng sự cũng cho thấy giá trị CT ở hai nhóm người bệnh có và không triệu chứng là tương đương nhau sau 10 ngày kể từ khi có triệu chứng [9]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rằng giá trị CT giữa 2 nhóm tiêm và không

tiêm vắc-xin cũng không có sự khác biệt. Khác với chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Wu và cộng sự trên 142 người bệnh COVID-19 cho thấy nhóm tiêm vắc-xin chỉ mất trung bình 12.6 ngày để đạt mức $CT \geq 35$, so với 14.8 ngày ở nhóm không tiêm vắc-xin [10]. Sự khác biệt này liên quan đến sự khác nhau về thời điểm khảo sát, do nguồn lực y tế giới hạn nên chúng tôi chỉ có thể đánh giá CT-PCR vào 1 thời điểm ngày 7 sau theo dõi, điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng không sao tránh khỏi một số giới hạn. Đầu tiên là số lượng cỡ mẫu khá khiêm tốn và các người bệnh đều đến từ một khu vực trong thành phố. Điều này làm cho tính đại diện của mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa được phổ quát. Bên cạnh đó ranh giới giữa không triệu chứng và có triệu chứng trong một số trường hợp sẽ rất mờ nhạt. Thể nhẹ ở đây được định nghĩa ở đây là theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế tuy nhiên có một số bệnh nhân có triệu chứng rất rầm rộ như sốt cao, mệt mỏi, ho khan, nghẹt mũi nhiều, chúng ảnh hưởng rất nhiều tới sinh hoạt của người bệnh. Vì là hồi cứu dữ liệu nên chúng tôi bị mất dữ liệu khá nhiều khi đánh giá CT từ xét nghiệm PCR của người bệnh. Khá nhiều người bệnh chỉ được làm xét nghiệm PCR vào ngày thứ 7 nhưng không được thực hiện PCR vào ngày nhập viện mà chỉ làm xét nghiệm nhanh kháng nguyên. Tình trạng tiêm vắc-xin cũng không thể nói rõ được là loại nào và thời gian được chích là bao lâu trước khi mắc COVID-19.

5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt chỉ số CT-PCR thời điểm nhập viện và ở ngày 7 sau theo dõi, điều trị giữa 2 hai nhóm có triệu chứng và không triệu chứng. Việc tiêm vắc-xin cho thấy giúp giảm tỉ lệ người mắc COVID-19 có triệu chứng, đồng thời làm giảm tỉ lệ phải chuyển viện. Nhóm có triệu chứng có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không triệu chứng, đồng thời việc mắc bệnh nền cũng làm tăng tỷ lệ chuyển viện và tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. Camner, B. Bakke (1980) "Nose or mouth breathing?". *Environ Res*, 21 (2), 394-8.
2. Y. R. Guo, Q. D. Cao, Z. S. Hong, Y. Y. Tan, S. D. Chen, H. J. Jin, et al. (2020) "The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status". *Mil Med Res*, 7 (1), 11.
3. M. J. Kesic, M. Meyer, R. Bauer, I. Jaspers (2012) "Exposure to ozone modulates human airway protease/antiprotease balance contributing to increased influenza A infection". *PLoS One*, 7 (4), e35108.
4. C. Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, et al. (2020) "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China". *JAMA Intern Med*, 180 (7),

934-943.

5. J. Vallamkondu, A. John, W. Y. Wani, S. P. Ramadevi, K. K. Jella, P. H. Reddy, et al. (2020) "SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets". *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866 (10), 165889.

6. M. Wang, Z. Liu, Z. Wang, K. Li, Y. Tian, W. Lu, et al. (2023) "Clinical characteristics of 1139 mild cases of the SARS-CoV-2 Omicron variant infected patients in Shanghai". *J Med Virol*, 95 (1), e28224.

7. Y. Wang, R. Chen, F. Hu, Y. Lan, Z. Yang, C. Zhan, et al. (2021) "Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China". *EClinicalMedicine*, 40, 101129.

8. C. Menni, A. M. Valdes, L. Polidori, M. Antonelli, S. Penamakuri, A. Nogal, et al. (2022) "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*, 399 (10335), 1618-1624.

9. A. Singanayagam, M. Patel, A. Charlett, J. Lopez Bernal, V. Saliba, J. Ellis, et al. (2020) "Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020". *Euro Surveill*, 25 (32).

10. J. Wu, Y. Wei, F. Shen, S. Zhu, Y. Lu, X. Tian, et al. (2022) "Vaccination Is Associated With Shorter Time to Target Cycle Threshold Value in Patients With SARS-CoV-2 Omicron Variant". *Front Cell Infect Microbiol*, 12, 943407.