

# NGHIÊN CỨU DIỄN TIẾN KÉO DÀI MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG COVID-19 VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

## STUDY ON THE LONG-TERM PROGRESSION OF COVID-19 SYMPTOMS AND ASSOCIATED FACTORS

Lê Thọ Minh Hiếu<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Tường Vi<sup>1</sup>, Trương Thị Ánh Nguyệt<sup>1</sup>, Bùi Minh Triết<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hứa Quang<sup>2</sup>, Hoàng Thị Nam Giang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Y-Dược - Đại học Đà Nẵng, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Nội hô hấp, Bệnh viện Đà Nẵng, Đà Nẵng, Việt Nam

\*Tác giả liên hệ / Corresponding author: leminhhuieu9901@gmail.com

(Nhận bài / Received: 05/5/2023; Sửa bài / Revised: 11/7/2023; Chấp nhận đăng / Accepted: 12/7/2023)

**Tóm tắt** - Nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ các triệu chứng COVID-19 kéo dài sau 3 tháng nhiễm SARS-CoV-2 và các yếu tố liên quan. Nghiên cứu cắt ngang đã thực hiện thông qua phỏng vấn các bệnh nhân đã mắc COVID-19 dựa trên bộ câu hỏi soạn sẵn. Phân tích đa biến được sử dụng để xác định yếu tố liên quan đến tỷ lệ ho sau 3 tháng. Trong tổng số 116 bệnh nhân, có 62,9% bệnh nhân ho sau 1 tháng và tỷ lệ này giảm còn 46,6% sau 3 tháng ( $p=0,012$ ). Bệnh nhân có trên 1 bệnh nền và có trên 5 triệu chứng COVID-19 cấp có liên quan đến tỷ lệ ho sau 3 tháng. Các triệu chứng COVID-19 kéo dài có xu hướng giảm dần theo thời gian. Theo dõi các bệnh nhân có bệnh nền và có nhiều triệu chứng cấp có thể giúp xử trí kịp thời và hạn chế di chứng lâu dài.

**Từ khóa** - Hậu COVID-19; ho; 3 tháng; bệnh nền; yếu tố liên quan

### 1. Đặt vấn đề

Đại dịch COVID-19 đã gây ra một cuộc khủng hoảng sức khỏe và tinh thần của người dân, làm gia tăng gánh nặng cho nền y tế và ảnh hưởng nặng nề đến kinh tế, xã hội trên toàn cầu. Bên cạnh những gánh nặng do COVID-19 mang lại cho người dân trên toàn cầu thì có bằng chứng cho thấy sự xuất hiện của hội chứng thứ phát liên quan được gọi là hội chứng sau COVID-19 hay hội chứng COVID-19 kéo dài, nó gây nên những triệu chứng dai dẳng kéo dài vài tháng sau kể từ khi chẩn đoán xác định nhiễm COVID-19 [1-3]. Theo nghiên cứu phân tích tổng hợp từ 15 nghiên cứu về các triệu chứng COVID-19 kéo dài của Sandra và cộng sự đã báo cáo hơn 50 triệu chứng diễn tiến kéo dài sau 14 đến 110 ngày sau mắc COVID-19 [4]. Các triệu chứng COVID-19 kéo dài không chỉ tác động lên hệ hô hấp mà còn tác động đa cơ quan bao gồm thần kinh, tim mạch, tiêu hóa, cơ xương khớp, tâm lý [5]. Tuy nhiên, hầu hết các triệu chứng COVID-19 kéo dài đều giảm dần theo thời gian [6]. Trong nghiên cứu của Fernández và cộng sự về tỷ lệ ho ở bệnh nhân COVID-19 cho thấy, trong giai đoạn COVID-19 cấp có 28,1% có biểu hiện ho và sau khi theo dõi một năm tỷ lệ này chỉ còn lại 2,5% [7].

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), hội chứng COVID-19 kéo dài là bệnh xảy ra trên bệnh nhân có tiền sử nhiễm SARS-CoV-2, thường trong vòng ba tháng

**Abstract** - This study aims to determine the prevalence of COVID-19 symptoms persisting after 3 months of SARS-CoV-2 infection and associated factors. A cross-sectional study was conducted through interviews COVID-19 patients based on questionnaires. Multivariate analysis was used to identify factors associated with the prevalence of cough after 3 months. Of a total of 116 patients, 62.9% coughed after one month and this rate decreased to 46.6% after 3 months ( $p=0.012$ ). Patients with more than 1 comorbidity and more than 5 acute symptoms of COVID-19 were associated with the incidence of cough at 3 months. Persistent COVID-19 symptoms tend to subside over time. Monitoring patients with comorbidities and many acute symptoms can help in timely management and limit long-term sequelae.

**Key words** - Post COVID-19; cough; 3 months; comorbidities; associated factors

kể từ khi khởi phát COVID-19 với triệu chứng và những ảnh hưởng kéo dài ít nhất hai tháng và không thể giải thích bằng một chẩn đoán thay thế [8]. Những bệnh nhân mắc hội chứng COVID-19 kéo dài thường có một số triệu chứng thường gặp như mệt mỏi, đau đầu, khó thở, khó tập trung và một số ít trường hợp để lại di chứng nặng nề ở phổi và thần kinh [4, 9]. Theo nghiên cứu phân tích tổng hợp trên 8 nghiên cứu về triệu chứng ho sau mắc COVID-19 của Kevin và cộng sự đã cho thấy, 14,0% ho sau COVID-19 (với tỷ lệ dao động từ 6,0% – 24,0%). Tương tự, nghiên cứu của Damiano và cộng sự vào năm 2021 khi theo dõi kết quả chụp cắt lớp vi tính lồng ngực sau 6 tháng mắc bệnh đã chỉ ra có 72,0% bệnh nhân có di chứng muện tại phổi bao gồm xơ hóa phổi và triệu chứng ho là một trong những yếu tố dự báo đáng kể những tổn thương phổi như xơ hóa sau 6 tháng mắc COVID-19 [10]. SARS-CoV-2 không chỉ tác động lên hệ hô hấp, mà nó còn gây nên một số triệu chứng trên hệ cơ quan ngoài phổi bao gồm tiêu hóa, tim mạch, tiết niệu, cơ xương khớp, thần kinh [5]. Một số nghiên cứu cũng cung cấp các bằng chứng ban đầu để hỗ trợ xác định những người có nguy cơ cao mắc các triệu chứng COVID-19 kéo dài như tuổi, chỉ số khối cơ thể hay những người có những triệu chứng nặng nề trong giai đoạn COVID-19 cấp tính [11-13]. Tại Việt Nam, chưa có nhiều báo cáo về tỷ lệ các triệu chứng COVID-19 kéo dài và các

<sup>1</sup> The University of Danang - School of Medicine and Pharmacy, Danang, Vietnam (Le Tho Minh Hieu, Nguyen Thi Tuong Vi, Trương Thị Ánh Nguyệt, Bùi Minh Triết, Hoàng Thị Nam Giang)

<sup>2</sup> Respiratory Department - Danang Hospital, Danang, Vietnam (Nguyễn Hứa Quang)

yếu tố liên quan. Do đó, nhóm tác giả tiến hành nghiên cứu khảo sát tỷ lệ các triệu chứng COVID-19 kéo dài sau 3 tháng mắc COVID-19 và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân đã mắc COVID-19 đến khám tại Khoa Nội hô hấp, Bệnh viện Đà Nẵng.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân trên 18 tuổi đã mắc COVID-19 (xác định theo tiêu chuẩn của Bộ Y Tế Việt Nam theo quyết định số 250/QĐ-BYT ngày 28/1/2022 [14] và được cơ sở y tế tại địa phương xác nhận) đến khám tại phòng khám Nội hô hấp, Bệnh viện Đà Nẵng trong thời gian từ tháng 7 đến tháng 11 năm 2022.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### 2.2.2. Phương pháp thu thập dữ liệu

Kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện trong thời gian từ tháng 7 đến tháng 11 năm 2022 có 116 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đồng ý tham gia nghiên cứu. Các điều tra viên đã được tập huấn về mục tiêu nghiên cứu, cách thức hoàn thành bộ câu hỏi và cách thu thập thông tin cho các điều tra viên. Sau đó, các điều tra viên tiến hành thu thập dữ liệu tại phòng khám Nội hô hấp, Bệnh viện Đà Nẵng. Tất cả những bệnh nhân mắc COVID-19 phù hợp với tiêu chuẩn chọn mẫu đến khám tại Phòng khám Nội hô hấp, Bệnh viện Đà Nẵng trong thời gian nghiên cứu sẽ được giới thiệu về nghiên cứu và mời tham gia nghiên cứu. Khi các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, điều tra viên sẽ tiến hành phỏng vấn dựa trên bộ câu hỏi được in sẵn.

#### 2.2.3. Công cụ thu thập dữ liệu

Bộ câu hỏi được xây dựng dựa trên nghiên cứu phân tích tổng hợp về các triệu chứng COVID-19 kéo dài của Alkodaymi và cộng sự [5]. Bộ câu hỏi được chia làm ba phần chính bao gồm: (1) Thông tin về nhân khẩu học của bệnh nhân gồm giới tính (nam/nữ), năm sinh, nơi ở hiện tại (thành thị/nông thôn), nghề nghiệp (công chức, viên chức/nông dân/nội trợ/hưu trí/công nhân); (2) Tình trạng và các triệu chứng, dấu chứng của đối tượng trong giai đoạn nhiễm COVID-19 cấp gồm cách xác định nhiễm COVID-19, số mũi tiêm vắc-xin COVID-19, thời gian xác nhận nhiễm COVID-19, các bệnh nền được bác sĩ chẩn đoán, tiền sử sử dụng thuốc lá và rượu bia, tình trạng điều trị khi mắc COVID-19, triệu chứng trong giai đoạn COVID-19 cấp; (3) Các triệu chứng và dấu chứng của bệnh nhân thời điểm sau 1 tháng, 3 tháng, sau khi âm tính với COVID-19. Bộ câu hỏi đã được thử nghiệm trên 5 bệnh nhân để đánh giá tính khả thi của bộ câu hỏi và những góp ý để điều chỉnh cho phù hợp trước khi tiến hành khảo sát.

#### 2.2.4. Định nghĩa cách xác định một số biến số chính

Triệu chứng COVID-19 cấp được định nghĩa là các triệu chứng của bệnh nhân trong vòng 4 tuần kể từ khi xác định mắc COVID-19.

Triệu chứng COVID-19 kéo dài được định nghĩa là tình trạng các triệu chứng COVID-19 cấp diễn tiến kéo dài sau 4 tuần kể từ khi xác định mắc COVID-19.

Bệnh nền được định nghĩa là những bệnh lý mạn tính đã được bác sĩ chẩn đoán tại thời điểm trước khi được xác nhận mắc COVID-19.

#### 2.2.5. Phân tích dữ liệu

Trong phân tích các yếu tố liên quan đến triệu chứng ho sau 3 tháng mắc COVID-19, biến phụ thuộc là tình trạng ho sau 3 tháng mắc COVID-19 và biến độc lập bao gồm giới tính, tuổi, tình trạng tiêm vắc-xin COVID-19, hút thuốc lá, sử dụng rượu/bia, tình trạng bệnh nền, nơi điều trị COVID-19 cấp, số triệu chứng giai đoạn COVID-19 cấp và số triệu chứng sau 1 tháng mắc COVID-19.

Đối với phân tích mô tả, các biến định tính như giới tính, nghề nghiệp, nơi cư trú, bệnh nền, thói quen sử dụng rượu bia, thói quen hút thuốc lá, tình trạng tiêm vắc-xin COVID-19, nơi điều trị COVID-19, sử dụng thuốc kháng vi rút, tỷ lệ các triệu chứng giai đoạn cấp, sau mắc bệnh 1 tháng và 3 tháng được mô tả theo số lượng và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng như tuổi, thời gian nằm viện được trình bày theo trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị và phạm vi nếu không phân phối chuẩn. Kiểm định Chi-square được sử dụng để đánh giá sự khác nhau giữa các tỷ lệ phần trăm. Hồi quy logistic đa biến được sử dụng để đánh giá các mối liên quan giữa biến độc lập và biến phụ thuộc, đồng thời thể hiện tỷ số Odds đã điều chỉnh (aOR) và khoảng tin cậy (CI) 95%. Giá trị p là <0,05 được coi có ý nghĩa thống kê. Các phân tích được thực hiện bằng phần mềm R phiên bản 4.1.2.

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Đà Nẵng phê duyệt theo Quyết định số 1305/BVĐN-HĐYĐ ngày 21/07/2022.

## 3. Kết quả nghiên cứu

### 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm chung của bệnh nhân tham gia nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1. Trong tổng số 116 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, giới tính nam chiếm 31,0%, tuổi trung bình của bệnh nhân là  $44,75 \pm 16,26$  (tuổi thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 73 tuổi). Có 59,5% bệnh nhân báo cáo không có bất kỳ bệnh nền nào.

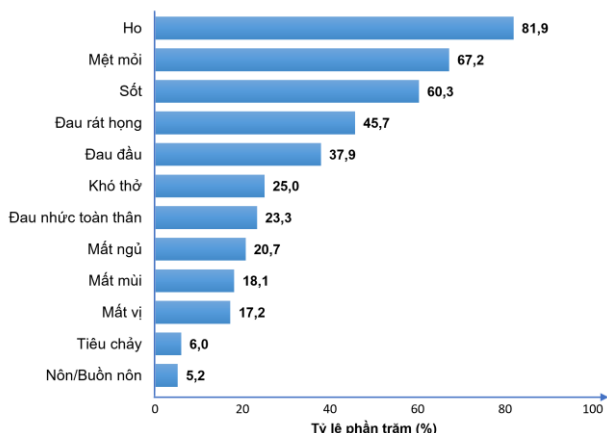
**Bảng 1.** Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm		n (%)
Giới tính (Nam)		36 (31,0)
Tuổi*		44,75 ± 16,26
Nơi cư trú	Nông thôn	40 (34,5)
	Thành thị	76 (65,5)
Nghề nghiệp	Công chức/Viên chức	25 (21,6)
	Nông dân	11 (9,5)
	Nội trợ	20 (17,2)
	Hưu trí	16 (13,8)
	Công nhân	28 (24,1)
	Sinh viên	12 (10,3)
	Khác	4 (3,4)
Tiêm vắc-xin COVID-19 trước khi	Chưa tiêm	2 (1,7)
	Mũi 1	6 (5,2)
	Mũi 2	58 (50,0)

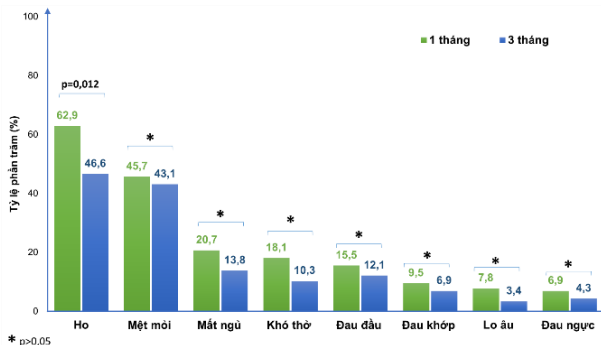
Đặc điểm		n (%)
mắc bệnh	Mũi 3	47 (40,5)
	Mũi 4	3 (2,6)
Loại bệnh nền	Tăng huyết áp	25 (21,6)
	Bệnh lý chuyển hóa	11 (9,5)
	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	5 (4,3)
	Bệnh tim mạch	17 (14,7)
	Hen phế quản	7 (6,0)
	Bệnh khớp	9 (7,8)
Số lượng bệnh nền	Không có bệnh nền	69 (59,5)
	Có 1 bệnh nền	24 (24,7)
	> 1 bệnh nền	23 (15,8)
Thói quen	Hút thuốc lá	20 (17,2)
	Sử dụng rượu bia	31 (26,7)
Nơi điều trị COVID-19	Tại bệnh viện	5 (4,3)
	Tại nhà	111 (95,7)
Thời gian nằm viện (N=5)*		5,40 ± 4,16
Sử dụng thuốc kháng vi rút		5 (4,3)

\* Trung bình ± độ lệch chuẩn

### 3.2. Tỷ lệ diễn tiến kéo dài một số triệu chứng COVID-19



Hình 1. Tỷ lệ một số triệu chứng COVID-19 cấp



Hình 2. Diễn tiến một số triệu chứng COVID-19 kéo dài sau 1 tháng và 3 tháng

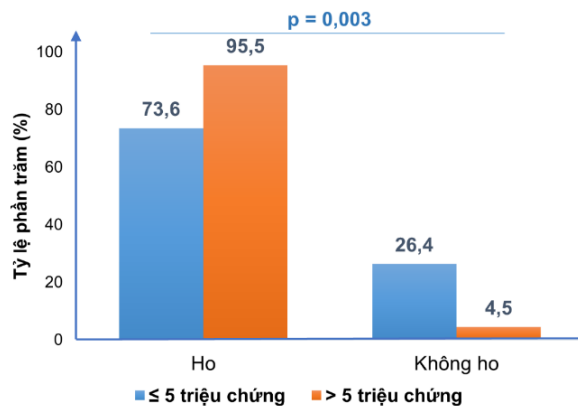
Tỷ lệ ho trong giai đoạn COVID-19 cấp là cao nhất với 81,9%, theo sau là mệt mỏi chiếm 67,2%. Một số triệu chứng ít gặp khác bao gồm nôn/buồn nôn, tiêu chảy, mất vị giác, mất mùi với tỷ lệ lần lượt 5,2%, 6,0%, 17,2% và 18,1%. Chi tiết về tỷ lệ các triệu chứng của bệnh nhân trong giai đoạn COVID-19 cấp được trình bày trong Hình 1.

Tỷ lệ mắc các triệu chứng COVID-19 kéo dài có xu hướng giảm dần theo thời gian 1 tháng và 3 tháng (Hình 2). Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ho sau 1 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất với 62,9%. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ho giảm dần theo thời gian, so với tỷ lệ ho sau 1 tháng, tỷ lệ ho sau 3 tháng giảm đi 16,3%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p=0,012$ ).

Bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi thì có tỷ lệ mắc  $> 5$  triệu chứng COVID-19 cấp cao hơn so với bệnh nhân dưới 60 tuổi ( $p=0,024$ ). Bên cạnh đó, có 15,5% bệnh nhân có trên một bệnh nền khởi phát với trên 5 triệu chứng của COVID-19 cấp, cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p<0,001$ ) so với bệnh nhân có  $\leq 1$  bệnh nền (Bảng 2).

Bảng 2. Mối liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu, tình trạng bệnh nền với số lượng triệu chứng trong giai đoạn COVID-19 cấp

Đặc điểm	Số triệu chứng COVID-19 cấp		Giá trị p	
	$\leq 5$ triệu chứng	$> 5$ triệu chứng		
	n (%)	n (%)		
Giới tính	Nam	24 (20,7)	12 (10,3)	0,494
	Nữ	48 (41,4)	32 (27,6)	
Nhóm tuổi	18 - 39 tuổi	37 (31,9)	13 (11,2)	0,024
	40 - 59 tuổi	23 (19,8)	15 (12,9)	
	$\geq 60$ tuổi	12 (10,3)	16 (13,8)	
Số lượng bệnh nền	$\leq 1$ bệnh nền	77 (66,4)	16 (13,8)	$<0,001$
	$> 1$ bệnh nền	5 (4,3)	18 (15,5)	



Hình 3. Tỷ lệ ho sau 1 tháng mắc COVID-19 phân theo số lượng triệu chứng COVID-19 cấp

Hình 3 cho thấy tỷ lệ ho sau 1 tháng ở nhóm bệnh nhân  $> 5$  triệu chứng trong giai đoạn COVID-19 cấp cao hơn so với nhóm bệnh nhân  $\leq 5$  triệu chứng ( $p=0,003$ ).

Sau khi điều chỉnh các biến khác nhau bằng mô hình hồi quy logistic đa biến, số lượng bệnh nền của bệnh nhân và số triệu chứng giai đoạn COVID-19 cấp là những yếu tố liên quan đến tỷ lệ ho sau 3 tháng mắc COVID-19 của bệnh nhân (Bảng 3). Những bệnh nhân có trên 1 bệnh nền được chẩn đoán trước đó có khả năng ho sau 3 tháng mắc COVID-19 tăng lên gấp 3,65 lần so với bệnh nhân có  $\leq 1$  bệnh nền (KTC 95%: 1,98 – 13,6,  $p = 0,047$ ). Bên cạnh đó, những bệnh nhân mắc trên 5 triệu chứng trong giai đoạn COVID-19 cấp cũng tăng khả năng mắc ho sau 3 tháng lên gấp 2,60 lần so với bệnh nhân có  $\leq 5$  triệu chứng COVID-19 cấp (KTC 95%: 1,03 – 6,57,  $p = 0,043$ ).

**Bảng 3.** Yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc triệu chứng ho sau 3 tháng nhiễm COVID-19.

Đặc điểm	Không ho	Ho	OR (KTC 95%)	Giá trị p	aOR (KTC 95%)	Giá trị p
	n (%)	n (%)				
<b>Giới tính</b>						
Nam	24 (66,7)	12 (33,3)	1		1	
Nữ	38 (47,5)	42 (52,5)	2,21 (0,97 – 5,02)	0,054	3,43 (0,83 – 14,09)	0,087
<b>Tuổi *</b>	43,4 ± 15,6	47,5 ± 16,7	1,02 (0,99 – 1,04)	0,089	1,00 (0,67 – 25,27)	0,899
<b>Tình trạng tiêm vắc-xin COVID-19</b>						
≤ 1 mũi	6 (75,0)	2 (25,0)	1		1	
≥ 2 mũi	56 (51,9)	52 (48,1)	2,79 (0,54 – 14,42)	0,222	4,1 (0,67 – 25,27)	0,128
<b>Hút thuốc lá</b>						
Không	50 (52,1)	46 (47,9)	1		1	
Có	12 (60,0)	8 (40,0)	0,72 (0,27 – 1,93)	0,520	0,68 (0,12 – 3,79)	0,663
<b>Sử dụng rượu/bia</b>						
Không	45 (52,9)	40 (47,1)	1		1	
Có	17 (54,8)	14 (45,2)	0,93 (0,41 – 2,12)	0,856	2,54 (0,46 – 14,00)	0,284
<b>Tình trạng bệnh nền</b>						
≤ 1 bệnh nền	57 (61,3)	36 (38,7)	1		1	
> 1 bệnh nền	5 (21,7)	18 (78,3)	5,7 (1,95 – 16,7)	< 0,001	3,65 (1,98 – 13,60)	0,047
<b>Nơi điều trị COVID-19 cấp</b>						
Bệnh viện	2 (40,0)	3 (60,0)	1		1	
Tại nhà	60 (54,1)	51 (45,9)	0,57 (0,09 – 3,52)	0,542	0,93 (0,13 – 6,83)	0,943
<b>Số lượng triệu chứng giai đoạn COVID-19 cấp</b>						
≤ 5 triệu chứng	48 (66,7)	24 (33,3)	1		1	
> 5 triệu chứng	14 (31,8)	30 (68,2)	4,29 (1,92 – 9,55)	< 0,001	2,60 (1,03 – 6,57)	0,043
<b>Số lượng triệu chứng sau 1 tháng mắc COVID-19</b>						
< 3 triệu chứng	52 (59,1)	36 (40,9)	1		1	
≥ 3 triệu chứng	10 (35,7)	18 (64,3)	2,60 (1,08 – 6,28)	0,034	1,83 (0,66 – 5,04)	0,242
* Trung bình ± độ lệch chuẩn						
aOR: adjusted odd ratio – tỷ suất chênh đã điều chỉnh; KTC 95%: Khoảng tin cậy 95%						

#### 4. Bàn luận

Nghiên cứu hiện tại cho thấy, ho là triệu chứng thường gặp nhất trong giai đoạn COVID-19 cấp với tỷ lệ là 81,9%, theo sau là mệt mỏi với 67,2%. Tỷ lệ ho trong nghiên cứu của nhóm tác giả cao hơn so với các nghiên cứu nước ngoài bao gồm nghiên cứu của Angelo và cộng sự tại Ý vào năm 2020 (70,1%) [15], nghiên cứu tại Bangladesh vào năm 2020 (70,8%) [16], Trung Quốc vào năm 2020 (76,0%) [17]. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn ghi nhận có 25% bệnh nhân có biểu hiện khó thở trong giai đoạn COVID-19 cấp. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu phân tích tổng hợp trên 10 nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân COVID-19 do Li và cộng sự thực hiện năm 2020 [18]. Ngoài những triệu chứng trên hệ hô hấp, SAR-CoV-2 còn gây nên một số triệu chứng trên hệ cơ quan ngoài phổi bao gồm tiêu hóa, tim mạch, tiết niệu, cơ xương khớp, thần kinh. Một số triệu chứng ít gặp bao gồm nôn/buồn nôn (5,2%), tiêu chảy (6,0%), mất vị giác (17,2%) và mất mùi (18,1%) cũng được tìm thấy trong nghiên cứu hiện tại.

Trong kết quả nghiên cứu hiện tại, nhóm tác giả đã tìm thấy có 62,9% bệnh nhân có triệu chứng ho sau 1 tháng mắc COVID-19, theo sau đó là triệu chứng mệt mỏi với 45,7%. Tỷ lệ mệt mỏi sau 1 tháng trong nghiên cứu của nhóm tác giả thấp hơn so với nghiên cứu vào năm 2020 của

Imad và cộng sự trên 9507 bệnh nhân đã mắc COVID-19 sau 1 tháng tại Ả-rập Xê-út [19]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu, đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu khác nhau. Nhóm tác giả cũng tìm thấy, tỷ lệ một số triệu chứng COVID-19 kéo dài sau 3 tháng, theo đó ho là triệu chứng phổ biến nhất với tỷ lệ 46,6% và mệt mỏi đứng thứ hai với 43,1%. Tỷ lệ ho sau 3 tháng trong nghiên cứu cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới bao gồm nghiên cứu của Murray và cộng sự tại Nam Phi [20], nghiên cứu tại Hà Lan [21], nghiên cứu tại Ý năm 2020 [22]. Theo nghiên cứu của Huỳnh Minh Chín và cộng sự về tình hình nhiễm COVID-19 và triệu chứng hậu COVID-19 tại tỉnh Bình Dương năm 2022 cho thấy, triệu chứng ho và mệt mỏi là hai triệu chứng phổ biến nhất sau 3 tháng nhiễm COVID-19 và tỷ lệ ho sau 3 tháng trong nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của nhóm tác giả [23]. Về nguyên nhân gây nên các triệu chứng COVID-19 kéo dài trên hệ hô hấp có thể do tác động của SAR-CoV-2 gây tổn thương phổi thông qua cơ chế tăng viêm, tăng đông kéo dài gây viêm phổi mạn tính, xơ hóa phổi [9, 24].

Trong nghiên cứu hiện tại, thông qua kiểm định Chi square, nhóm tác giả ghi nhận tuổi và số lượng bệnh nền là có liên quan đến số triệu chứng của bệnh nhân trong giai đoạn COVID-19 cấp. Những bệnh nhân lớn hơn hoặc bằng

60 tuổi thì có tỷ lệ mắc trên 5 triệu chứng trong giai đoạn COVID-19 cấp cao hơn so với bệnh nhân từ 40 đến 59 tuổi và bệnh nhân dưới 40 tuổi ( $p < 0,05$ ). Điều này có thể thấy, tuổi càng cao thì nguy cơ có số triệu chứng COVID-19 cấp càng cao. Cùng với đó, các báo cáo về tình trạng tử vong do nhiễm SAR-CoV-2 cũng cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi, tỷ lệ tử vong có thể cao gấp 220 lần ở nhóm bệnh nhân 74-85 tuổi [25, 26]. Mỗi liên quan này không chỉ được tìm thấy trong đại dịch COVID-19, mà trong đợt dịch SARS năm 2002 cũng đã đưa ra những bằng chứng cho thấy mức độ nghiêm trọng hơn của bệnh ở đối tượng người lớn tuổi, đặc biệt ở ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi [27]. Có nhiều lý do giải thích cho việc tuổi cao có nguy cơ mắc COVID-19 cao hơn, một trong số đó bao gồm tình trạng lão hóa làm suy giảm miễn dịch hay nguy cơ bệnh nền ở người cao tuổi thường cao hơn so với người trẻ tuổi [28, 29]. Khi đánh giá mối liên quan của số triệu chứng giai đoạn COVID-19 cấp với số bệnh nền trước khi nhiễm COVID-19 của bệnh nhân, kết quả của nhóm tác giả cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có trên một bệnh nền có trên 5 triệu chứng giai đoạn COVID-19 cấp cao hơn so với bệnh nhân không có hoặc có một bệnh nền. Các nghiên cứu trước đây cũng cho thấy, bệnh nền là một trong những yếu tố tiên lượng tình trạng bệnh nặng [20, 30]. Ước tính trên toàn cầu có khoảng 1,7 tỷ người có nguy cơ cao mắc COVID-19 nghiêm trọng do tình trạng sức khỏe tiềm ẩn, tương đương với 22,0% dân số thế giới mắc ít nhất một bệnh nền có liên quan đến việc tăng nguy cơ tiến triển COVID-19 nặng [31]. Cùng với đó, khi so sánh tỷ lệ mắc một số triệu chứng COVID-19 cấp giữa nhóm bệnh nhân có trên một bệnh nền và bệnh nhân có từ 0 – 1 bệnh nền, nhóm tác giả thấy, tỷ lệ mệt mỏi, sốt, khó thở, mất ngủ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có trên một bệnh nền.

Nghiên cứu cũng tìm thấy tình trạng ho sau 1 tháng mắc COVID-19 cũng có liên quan đến số triệu chứng giai đoạn COVID-19 cấp, bệnh nhân có trên 5 triệu chứng COVID-19 cấp thì có tỷ lệ ho sau 1 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do tác động của COVID-19 trong giai đoạn cấp tính làm tổn thương phổi và thời gian cần để hồi phục chức năng phổi có thể kéo dài lên đến 12 tháng [32], do đó dẫn đến tình trạng ho kéo dài hơn sau khi đã khỏi bệnh. Sau khi điều chỉnh các biến số khác nhau thông qua mô hình hồi quy logistic đa biến, thấy rằng những bệnh nhân có trên một bệnh nền thì làm tăng tỷ lệ ho sau 3 tháng lên gấp 3,65 lần so với bệnh nhân có từ 0 – 1 bệnh nền. Như vậy, bệnh nền cũng là một trong những yếu tố tác động là tăng nguy cơ diễn tiến triệu chứng ho kéo dài. Tương tự, một số nghiên cứu cũng đã báo cáo một trong yếu tố làm tăng nguy cơ mắc các triệu chứng COVID-19 kéo dài là tình trạng bệnh nền của bệnh nhân [33, 34]. Cùng với đó, trong nghiên cứu tại tỉnh Bình Dương, Việt Nam vào năm 2022 về các triệu chứng hậu COVID-19 của tác giả Huỳnh Minh Chín và cộng sự đã báo cáo kết quả tương tự rằng những bệnh nhân có bệnh nền thì có khả năng mắc các triệu chứng hậu COVID-19 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có bệnh nền [23]. Tương tự, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Như Khuê và cộng sự về đặc điểm hậu COVID-19 tại Đắk Lắk năm 2021 cũng báo cáo kết quả rằng, bệnh nền là một trong những yếu tố liên quan đến triệu chứng hậu COVID-19 [35]. Theo nghiên cứu tổng

quan tài liệu về đặc điểm của COVID-19 kéo dài, bên cạnh tình trạng bệnh nền, các yếu tố bao gồm tuổi cao, giới nữ, bất thường kết quả xét nghiệm, tình trạng thở máy, số triệu chứng trong tuần đầu tiên nhiễm COVID-19 đã được xác định là yếu tố là tăng khả năng mắc các triệu chứng COVID-19 kéo dài [36]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu hiện tại chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa tuổi tác, giới tính với tỷ lệ mắc các triệu chứng COVID-19 kéo dài sau 3 tháng. Điều này có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu, đối tượng nghiên cứu, địa điểm nghiên cứu. Mặt khác, nhóm tác giả đã tìm thấy số triệu chứng trong giai đoạn COVID-19 cấp còn là yếu tố liên quan đến tỷ lệ ho sau 3 tháng trong nghiên cứu của hiện tại. Tương tự, nghiên cứu của Carlo và cộng sự, tình trạng nhiều triệu chứng COVID-19 cấp có liên quan đến triệu chứng COVID-19 sau 12 tháng mắc bệnh [37].

Nghiên cứu hiện tại của nhóm tác giả vẫn còn một số hạn chế. Đầu tiên, một số câu hỏi định tính và hỏi cứu do đó có thể dẫn đến một số sai sót nhớ lại. Thứ hai, chưa khảo sát đầy đủ tất cả các triệu chứng COVID-19 cấp cũng như các triệu chứng COVID-19 kéo dài, tuy nhiên nhóm tác giả đã tập trung vào các triệu chứng phổ biến, thường gặp nhất trên bệnh nhân. Thứ ba, không thu thập các biện pháp đo lường bệnh COVID-19, chẳng hạn như dấu ấn sinh học gây viêm, các kết quả chụp X-quang phổi, chụp cắt lớp vi tính ngực nên không có dữ liệu về mối quan hệ giữa các kết quả cận lâm sàng và triệu chứng của bệnh nhân. Cuối cùng, nhóm tác giả vẫn chưa thể loại trừ hoàn toàn các nguyên nhân khác có thể gây ra các triệu chứng như ho, khó thở.

## 5. Kết luận

Phần lớn triệu chứng COVID-19 kéo dài đều có xu hướng giảm dần theo thời gian 1 tháng và 3 tháng mắc bệnh. Triệu chứng phổ biến nhất sau mắc COVID-19 1 tháng là triệu chứng ho (62,9%). Tương tự, ho cũng là triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất sau 3 tháng mắc COVID-19. Bệnh nhân khởi phát với trên 5 triệu chứng trong giai đoạn cấp có tỷ lệ ho sau 1 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân dưới 5 triệu chứng COVID-19 cấp. Đồng thời, bệnh nhân có trên 1 bệnh nền và trên 5 triệu chứng COVID-19 cấp có khả năng tăng tỷ lệ ho sau 3 tháng. Tăng cường các biện pháp phòng ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 và theo dõi các triệu chứng COVID-19 kéo dài trên bệnh nhân nhiều bệnh nền và bệnh nhân khởi phát nhiều triệu chứng có thể có hướng xử trí kịp thời nhằm tránh các di chứng lâu dài, nguy hiểm cho bệnh nhân.

**Lời cảm ơn:** Xin cảm ơn Khoa Y – Dược - Đại học Đà Nẵng đã tài trợ kinh phí cho nghiên cứu này. Nhóm tác giả cũng gửi lời cảm ơn đến tất cả cán bộ công nhân viên tại Khoa Nội hô hấp, Bệnh viện Đà Nẵng đã hỗ trợ nhóm tác giả trong quá trình thu thập dữ liệu. Xin cảm ơn các bệnh nhân đã đồng ý cung cấp thông tin cho nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), “Post-COVID Conditions”, CDC, 2021, [Online] Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>, [Accessed 21/5/2022].
- [2] T. Greenhalgh, M. Knight, C. A’Court, M. Buxton, and L. Husain,

- "Management of post-acute covid-19 in primary care", *BMJ*, vol. 370, m3026, 2020.
- [3] W. Shah, T. Hillman, E. D. Playford, and L. Hishmeh, "Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline", *BMJ*, vol. 372, n136, 2021.
- [4] S. Lopez-Leon *et al.*, "More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis", *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, 16144, 2021.
- [5] M. S. Alkodaymi, *et al.*, "Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis", (in eng), *Clin Microbiol Infect*, vol. 28, no. 5, pp. 657-666, 2022.
- [6] F. M. Iqbal, K. Lam, V. Sounderajah, J. M. Clarke, H. Ashrafian, and A. Darzi, "Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis", *EClinicalMedicine*, vol. 36, 100899, 2021.
- [7] C. Fernández-de-Las-Peñas, C. Guijarro, S. Plaza-Canteli, V. Hernández-Barrera, and J. Torres-Macho, "Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study", (in eng), *Lung*, vol. 199, no. 3, pp. 249-253, 2021.
- [8] World Health Organization (WHO), "Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition", *WHO*, 2023, [Online] Available: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition#:~:text=How%20soon%20after%20getting%20COVID,fall%20ill%20with%20COVID%2D19.](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition#:~:text=How%20soon%20after%20getting%20COVID,fall%20ill%20with%20COVID%2D19.) [Accessed 21/4/2023].
- [9] H. Crook, S. Raza, J. Nowell, M. Young, and P. Edison, "Long covid—mechanisms, risk factors, and management", *BMJ*, vol. 374, n1648, 2021.
- [10] D. Caruso *et al.*, "Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up", *Radiology*, vol. 301, no. 3, pp. E396-E405, 2021.
- [11] D. T. Arnold *et al.*, "Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort", (in eng), *Thorax*, vol. 76, no. 4, pp. 399-401, 2021.
- [12] C. Huang *et al.*, "6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study", (in eng), *Lancet*, vol. 397, no. 10270, pp. 220-232, 2021.
- [13] S. J. Halpin *et al.*, "Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation", (in eng), *J Med Virol*, vol. 93, no. 2, pp. 1013-1022, 2021.
- [14] The Ministry of Health. Guidelines for diagnosis and treatment of COVID-19. Decision 250/QĐ-BYT dated January 28, 2022.
- [15] A. Carfi, R. Bernabei, and F. Landi, "Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19", (in eng), *Jama*, vol. 324, no. 6, pp. 603-605, 2020.
- [16] M. T. Amin, M. Hasan, and N. M. M. A. Bhuiya, "Prevalence of Covid-19 Associated Symptoms, Their Onset and Duration, and Variations Among Different Groups of Patients in Bangladesh", (in English), *Frontiers in Public Health*, Original Research 9, 2021.
- [17] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506, 2020.
- [18] L.-q. Li *et al.*, "COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis", *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 6, pp. 577-583, 2020.
- [19] I. M. Tleyjeh *et al.*, "Persistent COVID-19 symptoms at least one month after diagnosis: A national survey", *Journal of Infection and Public Health*, vol. 15, no. 5, pp. 578-585, 2022.
- [20] D. Wang *et al.*, "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061-1069, 2020.
- [21] Y. M. J. Goërtz *et al.*, "Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?", *ERJ Open Research*, vol. 6, no. 4, 00542-2020, 2020.
- [22] A. Fortini *et al.*, "COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge", *Infection*, vol. 49, no. 5, 1007-1015, 2021.
- [23] M. C. Huynh, H. C. Nguyen, N. Dang K. Le, and B. K. Dinh, "Research situation of covid-19 disease and post-COVID-19 symptoms in Binh Duong province in 2022", *VMJ*, vol. 524, no. 1A, 2023.
- [24] M. Xiang, H. Jing, C. Wang, V. A. Novakovic, and J. Shi, "Persistent Lung Injury and Prothrombotic State in Long COVID", (in English), *Frontiers in Immunology*, vol. 13, 2022.
- [25] CDC, "COVID-19 Hospitalization and Death by Age", *CDC*, 2020, [Online] Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>, [Accessed 25/3/2023].
- [26] Center for Infectious Disease Research and Policy. "Nursing homes might account for 40% of US COVID-19 deaths". *University of Minnesota website*, 2020, [Online] Available: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/06/nursing-homes-might-account-40-us-covid-19-deaths>. [Accessed 25/3/2023].
- [27] J. S. Peiris, Y. Guan, and K. Y. Yuen, "Severe acute respiratory syndrome", (in eng), *Nat Med*, vol. 10, no. 12, S88-97, 2004.
- [28] D. Z. L. Mok, C. Y. Y. Chan, E. E. Ooi, and K. R. Chan, "The effects of aging on host resistance and disease tolerance to SARS-CoV-2 infection", *The FEBS Journal*, vol. 288, no. 17, pp. 5055-5070, 2021.
- [29] F. Zhou *et al.*, "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study", (in eng), *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062, 2020.
- [30] N. Jiang *et al.*, "Clinical features and risk factors associated with severe COVID-19 patients in China", *Chinese Medical Journal*, vol. 134, no. 8, 2021.
- [31] A. Clark *et al.*, "Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study", *The Lancet Global Health*, vol. 8, no. 8, pp. e1003-e1017, 2020.
- [32] G. V. Centanaro *et al.*, "Long-term Outcomes and Recovery of Patients who Survived COVID-19: LUNG INJURY COVID-19 Study", *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 9, no. 4, ofac098, 2022.
- [33] A. Subramanian *et al.*, "Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults", *Nature Medicine*, vol. 28, no. 8, pp. 1706-1714, 2022.
- [34] N. Mahmoud *et al.*, "Post-COVID-19 syndrome: nature of symptoms and associated factors", *Journal of Public Health*, 1-6, 2023. Doi: 10.1007/s10389-022-01802-3.
- [35] N. N. N. Khue, V. T. Q. Hau, N. A. Khoa, L. Phuc, and N. H. Huyen, "Characteristics post COVID-19 in Dak Lak, 2021", *Vietnam Medical Journal*, vol. 513, no. 1, 2022.
- [36] M. Garg *et al.*, "The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review", (in eng), *Int J Gen Med*, vol. 14, pp. 2491-2506, 2021.
- [37] C. Fumagalli *et al.*, "Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study", *European Journal of Internal Medicine*, vol. 97, pp. 36-41, 2022.